

УДК 519.876.5:576.32

## АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КАК СЛЕДСТВИЯ АКТИВИЗАЦИИ ТРАНСПОЗОНОВ В ПОЛИПЛОИДНЫХ КЛЕТКАХ

Бутов А.А., Карев М.А., Коваленко А.А., Кононова Г.В.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: contacts@ulsu.ru

В настоящей работе рассматривается модель митотически активных клеток (т.е. не постмитотических, и не клеток с затухающей митотической активностью). Для таких клеток характерно явление полипloidии. Наряду с многими, как положительными, так и отрицательными эффектами этого явления наблюдается некоторая взаимосвязь его с эффектами активации транспозонов. Эта взаимосвязь проявляется в существовании некоторых компромиссных уровней (как полипloidии, так и активации транспозонов), которые позволяют достигать значений, оптимальных с точки зрения угроз канцерогенеза, с одной стороны, и мутагенеза активации транспозонов, с другой стороны. С опорой на данные заключения представлен принцип построения математической модели на основе телеграфных процессов в семимартингальных терминах с последующим выводом теоремы, относящейся к классу оптимизационных.

**Ключевые слова:** транспозон, полипloidия, семимартингал

## AN ANALYZE A METABOLIC IMBALANCE ON THE BACK OF TRANSPOSONS ACTIVATION IN POLYPLOIDY CELLS

Butov A.A., Karev M.A., Kovalenko A.A., Kononova G.V.

Federal public budgetary educational institution of higher education Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: contacts@ulsu.ru

A model of mitotic active cell was analyzed in this article. There is polyploidy in such cells. Together with various positive and negative effects of this phenomenon a correlation with effects of activation of transposons is observed. This correlation is evident in existence some compromise levels of polyploidy or/and transposons activation, which are allowed come up at values, which are optimal in the context of carcinogenesis risks and mutagenesis of transposons activation. There is the principle of formation the model in terms of telegraph process and semimartingals. A theorem was formulated.

**Keywords:** transposon, polyploidy, semimartingal

Пусть  $B = (\Omega, \mathbf{F}, \mathbf{F} = (\mathbf{F})_{t \geq 0}, P)$  – стохастический базис с обычными условиями Деллашери [1]. Пусть при  $t \in [0, 1]$  заданы точечные процессы  $A^\lambda = (A_t^\lambda)_{0 \leq t \leq 1}$  и  $B^\mu = (B_t^\mu)_{0 \leq t \leq 1}$ , определяющие позиции активных транспозонов на хромосомах с нормированными длинами (равными 1). В таких обозначениях наличие активных транспозонов может быть обозначено единичным значением процесса телеграфного типа

$$X_t = \int_0^t (1 - X_{s-}) dA_s^\lambda - \int_0^t X_{s-} dB_s^\mu \quad (1)$$

с процессами  $A^\lambda$  и  $B^\mu$ , имеющими компенсаторы

$$A_t^\lambda = \lambda t; \quad B_t^\mu = \mu t; \quad [A^\lambda, B^\mu] \equiv 0. \quad (2)$$

Обозначим  $x_t = EX_t$ . Тогда, очевидно, выполняется соотношение

$$x_t = \int_0^t (1 - x_s) \lambda ds - \int_0^t x_s \mu ds. \quad (3)$$

Обозначим среднюю длину транспозона  $\beta$  ( $\beta > 0$ ).

Тогда очевидно

$$\left\{ \int_0^1 (1 - X_{s-}) dA_s^\lambda \right\} \cdot \beta = \frac{\lambda}{\lambda + \mu}, \quad (4)$$

поскольку, как следует из уравнения (3),

$$\bar{x} = \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \quad (5)$$

(при стационарном распределении, наблюдаемом в экспериментах  $x' = 0$ , и, следовательно, выполняется (5)).

Из (4) вытекает полезное соотношение для соотношения частоты затухания активности транспозонов и их средней длины

$$\mu = \frac{1}{\beta}. \quad (6)$$

Пусть в клетке существует  $k \geq 1$  (идентичных) копий хромосомы. Тогда локусы активности транспозонов, разрушающие работу нормальной ДНК, могут быть обозначены  $x_i^{(k)} = \prod_{r=1}^k x_i^r$  со средними значениями на всех  $k$  хромосомах, равными

$$\bar{x}^{(k)} = \left( \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)^k. \quad (7)$$

Последнее равенство следует, очевидно, из того, что  $\bar{x}^{\{k\}i} = \frac{\lambda + \mu}{\lambda} \bar{x}^{\{k\}}$ , поскольку при

$$X_t^{\{k\}} = \prod_{r=1}^k X_t^r;$$

$$\begin{aligned} d\bar{X}_t^{\{k\}} &= X_{t-1}^{\{k\}i} dX_t^i + X^i dX_{t-1}^{\{k\}i} = \sum_{i=1}^k X_{t-1}^{\{k\}i} dX_t^i = \\ &= \sum_{i=1}^k X_t^{\{k\}i} \lambda dt - (\lambda + \mu) X_t^{\{k\}} dt \end{aligned}$$

и, следовательно,

$$\bar{x}^{\{k\}i} = \frac{\lambda + \mu}{\lambda} \bar{x}^{\{k\}};$$

$$\bar{x}^{\{k-1\}} \frac{\lambda}{\lambda + \mu} = \bar{x}^{\{k\}} \Rightarrow \bar{x}^k = \left( \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)^k, \quad (8)$$

что приводит к нарушениям экспрессии генов за время  $T > 0$ , пропорциональное величине

$$T \left( \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)^k. \quad (9)$$

Таким образом, оптимизация работы генома предполагает за некоторое время  $T$  минимизацию

$$T \left( \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)^k \rightarrow \min. \quad (10)$$

Однако полиплоидия (и это особенно наглядно демонстрирует поведение гепатоцитов) приводит к росту угрозы канцерогенеза, который можно в первом приближении представить в виде вероятности

$$1 - e^{-\rho T k} \quad (11)$$

с задачей

$$1 - e^{-\rho T k} \rightarrow \min, \quad (12)$$

где  $\rho$  – коэффициент канцерогенной активации генов на любой из  $k$  аллельных хромосом при  $k$ -полиплоидии.

Таким образом, при формировании полиплоидных структур (наряду с иными задачами и причинами её возникновения) решается задача оптимизации, аддитивно формирующаяся из подзадач (10) и (12):

$$\Phi_T(k) = (1 - e^{-\rho T k}) + AT \left( \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)^k \rightarrow \min_k, \quad (13)$$

где  $A > 0$  – некоторый, экспериментально (на основе эволюционного обоснования полиплоидии) определяемый коэффициент пропорциональности.

Заметим, что количество активных транспозонов существенно ниже их общего числа. Это приводит к соотношению  $\lambda \ll \mu$ , а также к тому, что  $\delta = -\ln \beta \gg 1$ , поскольку общая генетическая масса активных транспозонов существенно меньше общего объема хромосомы.

Следовательно, задача (13) редуцируется в приближенную задачу

$$\Psi(x) = (1 - e^{-\rho T x}) + AT \beta^x (1 - x \beta) \rightarrow \min_x, \quad (14)$$

поскольку  $\Psi(x) = \Phi(x) + o(x)$ .

**Теорема.** *Решение задачи (14) существует и определяется трансцендентным уравнением*

$$(\delta - \rho t)x = \ln \frac{A}{\rho} (\delta + \beta) + \ln \left( 1 - \frac{\delta \beta}{\delta + \beta} x \right),$$

где  $\delta = -\ln \beta$ .

**З а м е ч а н и е.** Решение не только существует, положительно, но и допускает оценку  $x < \frac{\delta + \rho}{\delta - \beta}$ .

#### Список литературы

1. Chia N. Dynamics of gene duplication and transposons in microbial genomes following a sudden environmental change / N. Chia, N. Goldenfeld // Physical Review. – 2011. – № 83(2).
2. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. – 1825. – Vol. 115. – P. 513–585.
3. Miskey C. DNA transposons in vertebrate functional genomics / C. Miskey Z. Izsvak, K. Kawakami, Z. Ivics // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2005. – № 62(6). – P. 629–641.
4. Rasgon J.L. Transposable element insertion location bias and the dynamics of gene drive in mosquito populations / J.L. Rasgon, F. Gould // Insect Molecular Biology. – 2005. – № 14(5). – P. 493–500.
5. Wright S. Transposon dynamics and the breeding system / S. Wright, D. Schoen // Genetica. – 2000. – № 107. – P. 139–148.

#### References

1. Chia N. Dynamics of gene duplication and transposons in microbial genomes following a sudden environmental change / N. Chia, N. Goldenfeld // Physical Review. 2011. no. 83(2).
2. Gompertz B. On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1825. Vol. 115. pp. 513–585.
3. Miskey C. DNA transposons in vertebrate functional genomics / C. Miskey Z. Izsvak, K. Kawakami, Z. Ivics // Cellular and Molecular Life Sciences. 2005. no. 62(6). pp. 629–641.
4. Rasgon J.L. Transposable element insertion location bias and the dynamics of gene drive in mosquito populations / J.L. Rasgon, F. Gould // Insect Molecular Biology. 2005. no. 14(5). pp. 493–500.
5. Wright S. Transposon dynamics and the breeding system / S. Wright, D. Schoen // Genetica. 2000. no. 107. pp. 139–148.

#### Рецензенты:

Андреев А.С., д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой информационной безопасности и теории управления, декан факультета математики и информационных технологий, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск;

Мищенко С.П., д.ф.-м.н., профессор, заведующий кафедрой алгебро-геометрических вычислений, Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск.