

Исследование модели функционального состояния эмбриональных стволовых клеток мышей методом продолжения решения по параметру

С. И. ФАДЕЕВ^{1,2,*}, Н. Е. ЛЕСКОВА², И. Р. АКБЕРДИН^{2,3}

¹Институт математики СО РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Россия

³Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*Контактный e-mail: fadeev@math.nsc.ru

Представлены результаты численного исследования стационарных решений автономной системы дифференциальных уравнений, моделирующих процесс поддержания плюрипотентности и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Методом продолжения решения по параметру изучена зависимость функционального состояния клетки от параметров модели на основе построения диаграмм стационарных решений в сочетании с их устойчивостью. Результаты могут быть использованы при разработке эффективных методов получения стабильных гомогенных культур ЭСК.

Ключевые слова: математическая модель, продолжение по параметру, множественность стационарных решений, устойчивость, эмбриональные стволовые клетки, дифференцировка, плюрипотентность.

Введение

Метод продолжения по параметру, используемый при организации численного эксперимента, направленного на исследование нелинейных проблем, является эффективным способом изучения зависимости решения от параметров математической модели [1, 2]. Вместе с тем отсутствие, как правило, достаточно полной априорной информации о рассматриваемой задаче обуславливает предварительное решение ряда неформализуемых вычислительных проблем, требующих индивидуального подхода (например, для применения метода Ньютона необходима информация о начальном приближении решения, что зависит от конкретной проблемы). Не претендуя на полноту описания свойств математической модели, численный эксперимент во многих случаях предоставляет единственную возможность выявить важные качества модели, которые находят (или могут найти) подтверждение в реальных процессах.

В данной работе метод продолжения по параметру используется для численного исследования свойств стационарных решений нелинейной автономной системы дифференциальных уравнений, моделирующих генетический контроль “коровой генной сетью” функционального состояния эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Модель разработана в Институте цитологии и генетики СО РАН на основе последних литературных

и экспериментальных данных по регуляции поддержания плюрипотентности и дифференцировки ЭСК мыши [3]. Понимание механизмов этого процесса составляет основу для создания эффективных методов его управления при решении современных прикладных задач биологии.

Среди транскрипционных факторов, контролирующих основные механизмы поддержания функционального состояния ЭСК, выделяют три наиболее значимых фактора-белка: Oct4, Sox2 и Nanog, — взаимодействия которых составляют коровую генную сеть регуляции поддержания плюрипотентности и дифференцировки ЭСК. Плюрипотентность представляет собой изначальное свойство эмбриональной стволовой клетки, которое позволяет ей неограниченно по времени поддерживать недифференцированное состояние и давать все три зародышевых слоя во время дифференцировки. В свою очередь, дифференцировка представляет собой процесс реализации генетически обусловленной программы формирования определенных характеристик клетки, позволяющих ей выполнять те или иные специализированные функции [4, 5]. Поэтому дифференцированное и плюрипотентное состояния являются взаимоисключающими. В рамках рассматриваемой модели процесс формирования функционального состояния клетки описывается стационарным решением автономной системы дифференциальных уравнений [3], из которого следует критерий функционального состояния клетки в виде неравенств для компонент целевых функций.

Автономную систему дифференциальных уравнений модели [3] можно представить (с точностью до обозначений) в виде совокупности трех групп уравнений с параметрами a_i , $i = 1, 2, \dots, 30$, первой группы, параметрами b_i , $i = 1, 2, \dots, 17$, второй группы и параметрами c_i , $i = 1, 2, \dots, 11$, третьей группы.

Система уравнений первой группы имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= a_1 \frac{a_2 + a_3 a_4 + a_5 \left(\frac{u_3}{a_6}\right)^{a_7}}{1 + a_4 a_8 + a_9 \left(\frac{u_3}{a_6}\right)^{a_7}} - a_{10} u_1, \\ \frac{du_2}{dt} &= a_{11} \frac{a_{12} + a_4 a_{13} + a_{14} \left(\frac{u_3}{a_{15}}\right)^{a_{16}}}{1 + a_4 a_{17} + a_{18} \left(\frac{u_3}{a_{15}}\right)^{a_{16}}} - a_{19} u_2, \\ \frac{du_3}{dt} &= a_{20} u_4 u_6 - (a_{21} + a_{22}) u_3, & \frac{du_4}{dt} &= a_{22} u_3 + a_{23} u_5 - (a_{20} u_6 + a_{24}) u_4, \\ \frac{du_5}{dt} &= a_{25} u_1 - (a_{23} + a_{26}) u_5, & \frac{du_6}{dt} &= a_{22} u_3 + a_{27} u_7 - (a_{20} u_4 + a_{28}) u_6, \\ \frac{du_7}{dt} &= a_{29} u_2 - (a_{27} + a_{30}) u_7. \end{aligned} \tag{1}$$

Здесь u_1 — концентрация мРНК гена Oct4; u_2 — концентрация мРНК гена Sox2; u_3 — концентрация гетеродимерного комплекса Oct4—Sox2; u_4, u_6 — концентрации белков Oct4 и Sox2 в ядре; u_5, u_7 — концентрации этих белков в цитоплазме. Обращаем внимание на то, что правые части уравнений этой группы не зависят от компонент второй и третьей групп.

Вторая группа состоит из трех уравнений относительно концентраций v_1 , v_2 , v_3 , которые отражают динамику экспрессии мРНК гена Nanog, самого белка в ядре и в цитоплазме соответственно:

$$\begin{aligned} \frac{dv_1}{dt} &= b_1 \frac{b_2 + b_3 \left(\frac{u_3}{b_4}\right)^{b_5}}{1 + b_6 b_7 + b_8 \left(\frac{u_3}{b_4}\right)^{b_5} + \left(b_9 + b_{10} \left(\frac{u_3}{b_4}\right)^{b_5}\right) \left(\frac{v_2}{b_{11}}\right)^{b_{12}}} - b_{13} v_1, \\ \frac{dv_2}{dt} &= b_{14} v_3 - b_{15} v_2, \quad \frac{dv_3}{dt} = b_{16} v_1 - (b_{14} + b_{17}) v_3. \end{aligned} \quad (2)$$

Совместно системы (1) и (2) моделируют регуляцию поддержания коровой генной сетью плюрипотентности и дифференцировки ЭСК, которая описывается уравнениями третьей группы относительно целевых функций w_1 и w_2 :

$$\frac{dw_1}{dt} = c_1 \frac{c_2 + (c_3 + c_4 v_2) u_3}{1 + (c_5 + c_6 v_2) u_3} - c_7 w_1, \quad \frac{dw_2}{dt} = c_8 \frac{1}{1 + (c_9 + c_{10} v_2) u_3} - c_{11} w_2, \quad (3)$$

где w_1 отвечает за изменение концентрации факторов плюрипотентности, w_2 — за динамику экспрессии факторов дифференцировки.

Базовые значения параметров математической модели, взятые из работ [3, 6–9], приведены в табл. 1–3.

Численное исследование автономной системы (1)–(3) проводилось с использованием пакета программ STEP+, разработанного в Институте математики им. акад. С.Л. Соболева СО РАН [2]. Пакет ориентирован на изучение свойств решения автономных систем

Т а б л и ц а 1. Базовые значения параметров системы (1)

$a_1 = 1.00 \text{ мМ} \cdot \text{мин}^{-1}$	$a_2 = 1.00 \cdot 10^{-4}$	$a_3 = 1.00 \text{ мМ}^{-1}$
$a_4 = 0.00 \text{ мМ}$	$a_5 = 1.00 \cdot 10^{-2}$	$a_6 = 1.00 \text{ мМ}$
$a_7 = 2.00$	$a_8 = 1.10 \cdot 10^{-3} \text{ мМ}^{-1}$	$a_9 = 1.00 \cdot 10^{-3}$
$a_{10} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ мин}^{-1}$	$a_{11} = 1.00 \text{ мМ} \cdot \text{мин}^{-1}$	$a_{12} = 1.00 \cdot 10^{-4}$
$a_{13} = 1.00 \text{ мМ}^{-1}$	$a_{14} = 1.00 \cdot 10^{-2}$	$a_{15} = 1.00 \text{ мМ}$
$a_{16} = 2.00$	$a_{17} = 1.10 \cdot 10^{-3} \text{ мМ}^{-1}$	$a_{18} = 1.00 \cdot 10^{-3}$
$a_{19} = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ мин}^{-1}$	$a_{20} = 5.00 \cdot 10^{-2} \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	$a_{21} = 5.00 \cdot 10^{-1} \text{ мин}^{-1}$
$a_{22} = 1.00 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$	$a_{23} = 9.30 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$	$a_{24} = 8.10 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$
$a_{25} = 5.00 \cdot 10^{-1} \text{ мин}^{-1}$	$a_{26} = 5.00 \cdot 10^{-5} \text{ мин}^{-1}$	$a_{27} = 9.30 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$
$a_{28} = 8.10 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$	$a_{29} = 5.00 \cdot 10^{-1} \text{ мин}^{-1}$	$a_{30} = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ мин}^{-1}$

Т а б л и ц а 2. Базовые значения параметров системы (2)

$b_1 = 1.00 \text{ мМ} \cdot \text{мин}^{-1}$	$b_2 = 1.00$	$b_3 = 5.00 \cdot 10^{-3}$
$b_4 = 1.00 \text{ мМ}$	$b_5 = 2.00$	$b_6 = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ мМ}^{-1}$
$b_7 = 0.00 \text{ мМ}$	$b_8 = 1.00 \cdot 10^{-3}$	$b_9 = 1.00$
$b_{10} = 9.95 \cdot 10^{-4}$	$b_{11} = 1.00 \text{ мМ}$	$b_{12} = 6.00$
$b_{13} = 5.00 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$	$b_{14} = 9.30 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$	$b_{15} = 8.10 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$
$b_{16} = 5.00 \cdot 10^{-1} \text{ мин}^{-1}$	$b_{17} = 1.00 \cdot 10^{-5} \text{ мин}^{-1}$	

Т а б л и ц а 3. Базовые значения параметров системы (3)

$c_1 = 1.00 \text{ мМ} \cdot \text{мин}^{-1}$	$c_2 = 1.00 \cdot 10^{-4}$	$c_3 = 9.30 \cdot 10^{-1} \text{ мМ}^{-1}$
$c_4 = 1.00 \cdot 10^{-1} \text{ мМ}^{-2}$	$c_5 = 1.00 \cdot 10^{-3} \text{ мМ}^{-1}$	$c_6 = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ мМ}^{-2}$
$c_7 = 5.00 \cdot 10^{-2} \text{ мин}^{-1}$	$c_8 = 1.10 \text{ мМ} \cdot \text{мин}^{-1}$	$c_9 = 1.00 \cdot 10^{-3} \text{ мМ}^{-1}$
$c_{10} = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ мМ}^{-2}$	$c_{11} = 1.00 \cdot 10^{-2} \text{ мин}^{-1}$	

дифференциальных уравнений. К разделам пакета относятся интегрирование (метод Гира) и исследование стационарных решений в зависимости от параметра методом продолжения решения по параметру, включая проблему множественности стационарных решений и их устойчивости.

Значительное внимание в статье уделяется особенностям применения метода продолжения по параметру для численного построения зависимости стационарных решений от параметра a_4 , характеризующего уровень внешнего сигнала, который активирует функциональное состояние клетки. Передача сигнала — это способ координации биохимических процессов, протекающих в клетке, в виде последовательности биохимических реакций. Этим способом были найдены области изменения a_4 с множественностью решений (до пяти), а также области, в которых все стационарные решения неустойчивы, что является причиной возникновения в этой области автоколебаний. Численное исследование стационарных решений и их устойчивости позволяет построить диаграммы стационарных решений в виде графиков зависимостей концентраций w_1 и w_2 от параметра a_4 . В итоге определяются области, в которых из сопоставления устойчивых дуг графиков следуют неравенства, указывающие в рамках модели на функциональное состояние клетки:

$$\begin{cases} w_1 > w_2 & \text{— критерий плюрипотентного состояния клетки,} \\ w_1 < w_2 & \text{— критерий дифференцированного состояния клетки.} \end{cases} \quad (4)$$

Установленная зависимость функционального состояния клетки от параметров позволяет сопоставить этот теоретический результат с известными представлениями о генетическом контроле процессов функционирования ЭСК.

1. О методе продолжения по параметру

Опишем метод продолжения по параметру для решения системы нелинейных уравнений с параметром [1, 2]. В данном случае это система нелинейных уравнений, образованная приравниванием нулю правых частей системы дифференциальных уравнений (1)–(3), которая определяет стационарные значения концентраций.

Рассмотрим систему из n нелинейных уравнений с параметром α относительно n неизвестных x_i , $i = 1, 2, \dots, n$, являющихся компонентами вектора \mathbf{x} . Векторное представление системы имеет вид

$$f(\mathbf{x}, \alpha) = 0. \quad (5)$$

Здесь $f(\mathbf{x}, \alpha)$ — достаточно гладкая вектор-функция с компонентами $f_i(\mathbf{x}, \alpha)$, $i = 1, 2, \dots, n$, векторного аргумента \mathbf{x} и параметра α в некоторой области изменения аргументов. Пусть при некоторых $\mathbf{x} = \mathbf{x}^0$ и $\alpha = \alpha^0$ выполнено условие

$$f(\mathbf{x}^0, \alpha^0) = 0.$$

Если при этом матрица производных $f_x(x^0, \alpha^0)$ не вырождена, то согласно теореме о неявной функции система нелинейных уравнений (1) имеет гладкое решение $\mathbf{x} = \mathbf{x}(\alpha)$ в некоторой окрестности точки (x^0, α^0) $(n + 1)$ -мерного пространства (\mathbf{x}, α) , график которого проходит через точку (x^0, α^0) :

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}(\alpha), \quad \mathbf{x} = x^0 \quad \text{при} \quad \alpha = \alpha^0.$$

Так как $\det[f_x(\mathbf{x}, \alpha)] \neq 0$ в окрестности графика решения, то вместе с (5) определяется производная решения по параметру α из системы линейных алгебраических уравнений с матрицей $f_x(\mathbf{x}(\alpha), \alpha)$:

$$f_x(\mathbf{x}(\alpha), \alpha) \frac{d\mathbf{x}}{d\alpha} = -f_\alpha(\mathbf{x}(\alpha), \alpha).$$

Это позволяет на каждом шаге по параметру при численном построении зависимости $\mathbf{x}(\alpha)$ использовать производную

$$\frac{d\mathbf{x}}{d\alpha}(\alpha) = -f_x^{-1}(\mathbf{x}(\alpha), \alpha) f_\alpha(\mathbf{x}(\alpha), \alpha)$$

для задания начального приближения в методе Ньютона при решении системы (5) с достаточно малой вариацией параметра α . Пошаговое построение зависимости решения (5) от параметра α будем называть продолжением решения по параметру.

Пусть в окрестности точки (x^0, α^0) , рассматриваемой в теореме о неявной функции, определена $(n(n + 1))$ -матрица производных $[f_x, f_\alpha]$, для которой выполняется условие

$$\text{rank}[f_x, f_\alpha] = n. \quad (6)$$

При этом аргументы вектор-функции $f(\mathbf{x}, \alpha)$ становятся равноправными в том смысле, что любой из них может играть роль параметра в представлении решения системы нелинейных уравнений (5) в окрестности точки (x^0, α^0) . А именно, при выполнении условия (6) всегда найдется такой столбец в матрице $[f_x, f_\alpha]$, что после его вычеркивания оставшиеся столбцы будут образовывать невырожденную матрицу. Отсюда следует, что по теореме о неявной функции система нелинейных уравнений (1) при условии (6) будет определять гладкую пространственную кривую в пространстве (\mathbf{x}, α) , которая, в частности, может проходить через так называемые точки поворота, в которых $\det[f_x(\mathbf{x}, \alpha)] = 0$, а следовательно, в окрестности точек поворота зависимость $\mathbf{x} = \mathbf{x}(\alpha)$ от параметра будет неоднозначной.

Для удобства введем обозначение $\alpha = x_{n+1}$. Предположим, что после вычеркивания в матрице $[f_x, f_\alpha]$ столбца с номером k , где k может принимать значения $1, 2, \dots, n + 1$, оставшиеся столбцы будут образовывать невырожденную матрицу. Тогда в некоторой окрестности точки (\mathbf{x}, α) , где известно решение (5), компонента $\beta = x_k$ в соответствии с теоремой о неявной функции может рассматриваться как параметр системы (5). В дальнейшем β будем называть текущим параметром. Определим x_i , $i = 1, 2, \dots, n + 1$, $i \neq k$, в качестве компонент вектора \mathbf{u} . В связи с этим будем записывать систему (5) в виде

$$f(\mathbf{u}, \beta) = 0, \quad \beta = x_k, \quad (7)$$

указывая тем самым на то, что β — текущий параметр. Отсюда следует, что решением (7) является вектор-функция $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\beta)$, непрерывно дифференцируемая по β с производной

$$\frac{d\mathbf{u}}{d\beta}(\beta) = -f_u^{-1}(\mathbf{u}(\beta), \beta) f_\beta(\mathbf{u}(\beta), \beta). \quad (8)$$

Таким образом, в точке (\mathbf{x}, α) , где по условию известно решение (5), из (8) известны и производные x_i , $i = 1, 2, \dots, n+1$, по параметру β , среди которых производная x_k по β равна 1. Это позволяет применять метод Ньютона при численном построении гладкой пространственной кривой в окрестности точки (\mathbf{x}, α) , используя в этих целях параметр $\beta = x_k$.

Очевидно, что построение гладкой пространственной кривой может сопровождаться сменой номера k компоненты x_k , играющей роль текущего параметра в системе (5). Назовем параметризацией способ выбора текущего параметра на каждом шаге построения пространственной кривой, определяемой системой (5) при выполнении условия (6). Пусть

$$\left| \frac{dx_j}{d\beta} \right| = \max_i \left| \frac{dx_i}{d\beta} \right|, \quad i = 1, 2, \dots, n+1, \quad \frac{dx_k}{d\beta} = 1.$$

Тогда $\mu = x_j$ — текущий параметр системы (5), используемый для построения вектор-функции $\mathbf{v} = \mathbf{v}(\mu)$, являющейся решением системы $f(\mathbf{v}, \mu) = 0$. При этом производные решения по текущему параметру μ в точке (\mathbf{x}, α) находятся нормировкой:

$$\frac{dx_i}{d\mu} = \frac{1}{\frac{dx_j}{d\beta}} \frac{dx_i}{d\beta}, \quad i = 1, 2, \dots, n+1.$$

Важным следствием параметризации является ограниченность производных решения по текущему параметру, модули которых после нормировки ограничены единицей в точке (\mathbf{x}, α) . В силу непрерывности при достаточно малом шаге по текущему параметру, определяемому параметризацией, модули производных решения системы с варьированным значением текущего параметра будут также ограничены величиной порядка 1.

Применение параметризации на каждом шаге метода продолжения по параметру позволяет численно построить гладкую пространственную кривую, определяемую системой (5) при выполнении условия (6). При этом графики компонент решения (5) могут представлять неоднозначную зависимость от параметра α . Отметим, что система (5) может определять несколько гладких пространственных кривых. Для построения каждой из них методом продолжения по параметру требуется задание стартового решения, что является неформализуемой проблемой.

Пусть вектор-функция $f(\mathbf{x}, \alpha)$ системы (1) является правой частью автономной системы уравнений

$$t \geq 0, \quad \frac{d\mathbf{x}}{dt} = f(\mathbf{x}, \alpha) \quad (9)$$

с заданными начальными условиями. Если при $\alpha = \alpha^0$ решение рассматриваемой задачи Коши стремится с ростом t к стационарному значению x^0 , то этот вектор может быть использован в качестве стартового решения в методе продолжения по параметру.

2. Диаграммы стационарных решений модели

Исследование стационарных решений системы (1)–(3) в зависимости от параметров модели методом продолжения по параметру позволяет изучать влияние различных факторов коровой сети на функциональное состояние ЭСК. При этом из множества параметров выбирается один, зависимость от которого представляет интерес. Как уже

отмечалось, в данном случае таким параметром является a_4 , который играет роль параметра α в системе (5), описывающей стационарные решения автономной системы (9). Кроме того, в этом же качестве будут использоваться параметры a_3 и a_8 (константы эффективности влияния сигнала a_4), а также b_{12} (параметр Хилла, характеризующий степень нелинейности влияния транскрипционного фактора Nanog), существенно влияющие на свойства стационарных решений системы (1)–(3). В дальнейшем для удобства описания исследования параметрам a_3 , a_4 , a_8 , b_{12} будем приписывать другие обозначения:

$$A = a_4, \quad k_1 = a_3, \quad k_2 = a_8, \quad h = b_{12}. \quad (10)$$

Наглядное представление результатов исследований функционального состояния клетки дают диаграммы стационарных решений с указанием их устойчивости в виде совмещенных графиков w_1 и w_2 от указанных параметров. При этом для устойчивых ветвей диаграмм неравенство $w_1 > w_2$ означает плюрипотентное состояние клетки, а неравенство $w_1 < w_2$ — дифференцированное состояние клетки.

2.1. Стационарные решения в зависимости от параметра A при базовых значениях других параметров модели

Рассмотрим стационарное решение системы (1)–(3) в зависимости от параметра $A \geq 0$ при базовых значениях для остальных параметров модели, среди которых, следуя (10), $k_1 = 1$, $k_2 = 0.0011$, $h = 6$. Полагая $A = 0$, определим стартовое решение в методе продолжения по параметру из решения задачи Коши для системы (1)–(3) с нулевыми начальными данными. Оказалось, что в этом случае компоненты решения задачи Коши стремятся с ростом t к стационарным значениям, принимая в пределе значения компонент стартового решения, что в данном случае решает проблему стартового решения. В частности, стационарные значения w_1 и w_2 при $A = 0$ будут равны $w_1^0 = 0.0623$ и $w_2^0 = 100$ соответственно.

Дальнейшее построение диаграмм методом продолжения по параметру показало, что стационарные решения существуют на отрезке $[0, A_*]$, $A_* = 0.2772$. При этом каждому значению $0 \leq A < A_*$ соответствуют два различных решения, совпадающих в точке поворота при $A = A_*$, $A_* = 0.2772$. Дуги диаграмм между точками стартового решения и точками поворота, построенные при возрастании A методом продолжения по параметру, представляют устойчивые стационарные решения. После точки поворота построение диаграмм продолжается в направлении убывания A от A_* до 0, а соответствующие дуги диаграмм представляют неустойчивые стационарные решения. Будем говорить, что найденное стартовое решение при $A = 0$ в методе продолжения решения по параметру определяет в области $[0, A_*]$ поведение компонент стационарного решения системы (1)–(3), относящихся к пространственной кривой S_1 с точкой поворота при $A = A_*$.

Диаграммы компонент w_1 и w_2 стационарного решения в виде графиков функций $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ представлены на рис. 1. Здесь и в дальнейшем звездочками отмечены дуги кривых с неустойчивыми стационарными решениями. Сопоставление значений $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ для устойчивых стационарных решений показывает, что $w_1(A) < w_2(A)$ в области $0 \leq A < A_*$.

Вид диаграмм на рис. 1, а подсказывает, что естественным продолжением численного эксперимента является изучение предельных свойств решений задачи Коши для

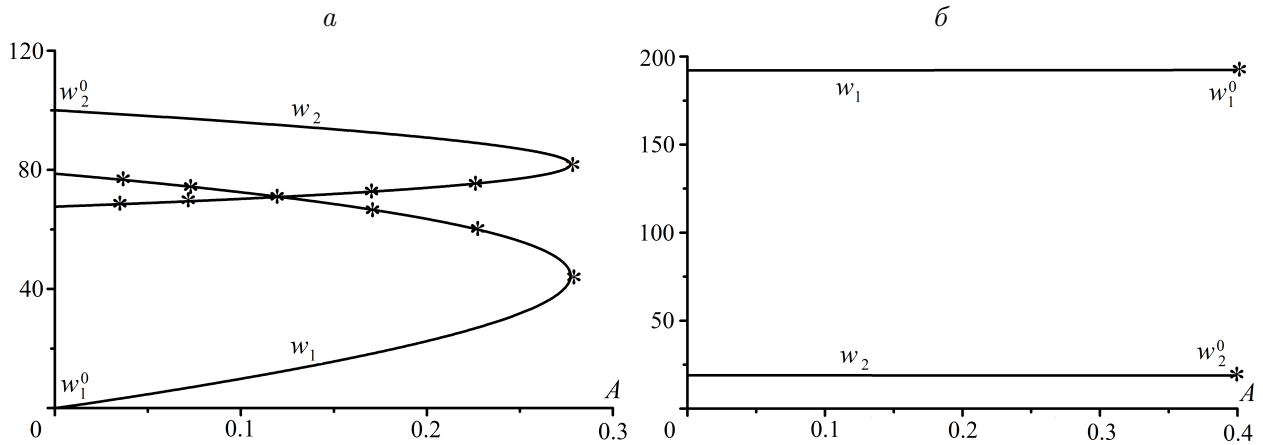


Рис. 1. Диаграммы стационарных значений компонент w_1 и w_2 системы (1)–(3) в зависимости от параметра A , полученные методом продолжения решения по параметру

системы (1)–(3) в области изменения параметра A , расположенной правее точки поворота, т. е. при $A > A_*$. Как показали вычисления, в этой области решение задачи Коши при достаточно произвольных начальных данных стремится с ростом t к стационарному решению. Это позволяет использовать полученное стационарное решение в качестве стартового в методе продолжения по параметру. В итоге было установлено, что в области $A \geq 0$ существует единственное устойчивое стационарное решение системы (1)–(3), принадлежащее пространственной кривой (кривой S_2), отличной от кривой S_1 , и которое по этой причине не совпадает с полученными ранее стационарными решениями на отрезке $[0, A_*]$.

Таким образом, система нелинейных уравнений, составленная из приравненных нулю правых частей системы (1)–(3), определяет две пространственные кривые, которым принадлежат стационарные решения: в области $0 \leq A < A_*$ — кривая S_1 и в области $A > 0$ — кривая S_2 .

На рис. 1, б приведено стационарное решение, представленное графиками функций $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ на отрезке $[0, 0.4]$, полученное методом продолжения по параметру в сторону убывания A со стартовым решением при $A = 0.4 > A_*$, где $w_1 = w_1^0 = 192.4$, $w_2 = w_2^0 = 18.82$. Для задания стартового решения использовалось решение задачи Коши для системы (1)–(3) с нулевыми начальными данными, которое стремится к стационарному при $A = 0.4$ (формально стартовое значение параметра A , $A > A_*$ может быть произвольным). Сопоставление компонент стационарного решения, относящегося к кривой S_2 , показывает, что $w_1(A) > w_2(A)$ при $A \geq 0$, включая отрезок $[0, A_*]$.

Итак, в результате применения метода продолжения по параметру в сочетании с определением устойчивости получено, что при $0 \leq A < A_*$ система (1)–(3) имеет три стационарных решения, из которых два устойчивых и одно — неустойчивое, а при $A > A_*$ — единственное устойчивое решение.

Замечание. При графическом представлении результатов численного исследования стационарных решений на рис. 1 и далее мы будем приводить только диаграммы компонент w_1 , w_2 , которые определяют критерий функционального состояния клетки. Отметим, что при этом график w_2 подобен графику w_1 (т. е. имеет место одно и то же

положение точки поворота, множественность решений). Это же самое можно сказать и о других компонентах стационарного решения.

Функциональное состояние клетки, согласно (4), находится в прямой зависимости от свойств рассматриваемых стационарных решений. Как уже отмечалось, метод продолжения решения по параметру позволяет изучать зависимость от параметра стационарных решений как решений системы нелинейных уравнений, не связывая это исследование с проблемой устойчивости стационарных решений автономной системы. Вместе с тем для моделирования временного процесса важно установить, при каких начальных данных компоненты решения задачи Коши для автономной системы будут стремиться с ростом времени к компонентам устойчивого стационарного решения, среди которых компоненты w_1 и w_2 , согласно (4), определяют функциональное состояние клетки.

Численное исследование поведения решения задачи Коши автономной системы (1)–(3) при различных значениях параметра $A > 0$ и базовых значениях остальных параметров модели показывает, что в области $0 \leq A < A_*$ нулевые начальные данные задачи Коши принадлежат окрестности притяжения устойчивого стационарного решения, относящегося к кривой S_1 . Следовательно, в этом случае диаграммы, приведенные на рис. 1, а, указывают на выполнение критерия дифференцированного состояния клетки: $w_1(A) < w_2(A)$, $0 \leq A < A_*$. Однако при достаточно больших положительных значениях компонент начальных данных (например, все компоненты начальных данных равны 100) решение задачи Коши будет притягиваться к стационарному решению, относящемуся к кривой S_1 . Тогда в той же области $0 \leq A < A_*$, как показывают диаграммы на рис. 1, б, будет выполняться критерий плюрипотентного состояния клетки.

При $A > A_*$ окрестность притяжения единственного устойчивого стационарного решения, относящегося к кривой S_2 , включает произвольные по величине положительные начальные данные, в том числе и нулевые. При этом, как следует из рис. 1, б, будет выполняться критерий плюрипотентности: $w_1(A) > w_2(A)$, $A > A_*$.

Таким образом, как показывают вычисления, в области $0 \leq A < A_*$ при нулевых начальных данных задачи Коши для системы (1)–(3) ее решение стремится к стационарному состоянию, из которого следует выполнение критерия дифференцированного состояния клетки. В той же области при достаточно больших положительных значениях компонент начальных данных задачи Коши системы (1)–(3) ее решение стремится к стационарному состоянию, из которого следует выполнение критерия плюрипотентного состояния клетки. В области $A > A_*$ при необязательно нулевых положительных начальных данных задачи Коши для системы (1)–(3) ее решение стремится к стационарному состоянию, из которого следует выполнение критерия плюрипотентного состояния клетки.

В дальнейшем, если не оговаривается другое, предполагается, что в задаче Коши для системы (1)–(3) задаются нулевые начальные данные.

2.2. Стационарные решения в зависимости от параметров A и h при базовых значениях других параметров модели. Автоколебания

Рассмотрим зависимость стационарных решений системы (1)–(3) от параметров A и h при базовых значениях остальных параметров модели. Вычисления, использующие метод продолжения решения по параметру A при различных значениях параметра h , $h \geq 2$, показывают, что вид построенных при этом диаграмм в виде графиков функций

$w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ аналогичен виду диаграмм на рис. 1. Как и на рис. 1, стационарные решения принадлежат двум пространственным кривым, причем кривая S_1 с областью определения $0 \leq A \leq A_*$ проходит через точку поворота при $A = A_*$, где значение A_* практически не зависит от h и приближенно равно 0.2772. Кривая S_2 определена в области $A \geq 0$.

При продолжении стационарного решения по параметру h , $h \geq 2$, $A \geq 0$, сопровождаемого определением устойчивости, выявляется бифуркационное значение $h = h_*$, $h_* = 8.67$: устойчивые при $h < h_*$ стационарные решения становятся неустойчивыми при $h > h_*$. Возникновение автоколебаний означает, что решение задачи Коши не может быть использовано для задания стартового решения в методе продолжения решения по параметру A . Поэтому предлагается другой способ задания стартового решения.

Определим стартовое решение в методе продолжения решения по параметру h , используя стремление к стационарному состоянию решения задачи Коши для системы (1)–(3), где $h = h_0 < h_*$, при $A = 0$. Далее, продолжением по параметру строится зависимость стационарного решения от h на отрезке $[h_0, h_1]$, $h_1 > h_*$. Полученное решение при $A = 0$, $h = h_1$ рассматривается как стартовое в методе продолжения решения по параметру A в области $A > 0$. Точно так же определяется стартовое решение при $A = 0.4$, $h = h_1$. Это позволяет построить две пространственные кривые, аналогичные тем, что представлены на рис. 1, где $h = 6$. Качественное отличие состоит в том, что при $h_1 > h_*$ все стационарные решения, относящиеся к пространственным кривым S_1 и S_2 , оказываются неустойчивыми. Это объясняет природу возникновения автоколебаний, описываемых решением задачи Коши для системы (1)–(3), где $h > h_*$, при достаточно произвольных начальных данных.

Проведенный численный анализ показывает, что прямые $A = 0$ и $A = A_* = 0.277$, $h = 2$ и $h = h_* = 8.67$ в плоскости (A, h) делят плоскость на четыре области, отличающиеся числом стационарных решений и устойчивостью (нижняя граница для h достаточно условна). В области $D_1 = 0 \leq A < A_*$, $2 \leq h < h_*$ число стационарных решений, принадлежащих кривым S_1 и S_2 , равно 3. Из них устойчивое и неустойчивое стационарные решения, разделяемые точкой поворота при $A = A_*$, принадлежат кривой S_1 , а устойчивое третье решение — кривой S_2 . В области $D_2 = 0 \leq A < A_*$, $h > h_*$ — три неустойчивых стационарных решения, среди которых два решения, разделяемые точкой поворота при $A = A_*$, принадлежат кривой S_1 , а третье неустойчивое решение — кривой S_2 . В областях $D_3 = A > A_*$, $2 \leq h < h_*$ и $D_4 = A > A_*$, $h > h_*$ — единственное стационарное решение, принадлежащее кривой S_2 , устойчиво в области D_3 и не устойчиво в области D_4 .

В силу указанных свойств стационарных решений правая граница областей D_1 и D_2 называется линией кратности. Линия кратности состоит из точек бифуркации числа стационарных решений (точек поворота). В достаточно малой окрестности точки поворота число стационарных решений равно двум, если $A < A_*$, при $A > A_*$ стационарные решения отсутствуют. Верхняя граница областей D_1 и D_3 называется линией нейтральности. Линия нейтральности состоит из точек бифуркации устойчивости стационарного решения, а именно устойчивое решение при $h < h_*$ становится неустойчивым при $h > h_*$.

Как показывает численный анализ, диаграммы стационарных решений в областях D_1 и D_3 , представленных графиками функций $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ при различных h , указывают на то, что в области D_1 возможно как дифференцированное, так и плюрипотентное состояние клетки, тогда как в области D_3 клетка находится только в плюрипотентном состоянии.

2.3. Стационарные решения в зависимости от параметров A , k_1 и k_2 при базовых значениях других параметров модели.
Типы диаграмм

Как следует из первого уравнения системы (1), функциональное состояние клетки зависит от произведений k_1A и k_2A . В зависимости от значений k_1 и k_2 можно выделить три типа диаграмм стационарных решений системы (1)–(3), используя для этого графики $w_1 = w_1(A)$ или $w_2 = w_2(A)$ и оба графика для определения функционального состояния клетки.

На рис. 2 приведены графики функций $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$, $A \geq 0$, при $h = 6$, $k_2 = 14$ и различных значениях k_1 . При $k_1 = 18$ диаграммы на рис. 2, а, принадлежащие кривой S_1 , $0 \leq A \leq A_* = 0.2651$, и диаграммы на рис. 2, б, принадлежащие кривой S_2 , $A \geq 0$, будем называть диаграммами первого типа. Кривая S_1 на рис. 2, а проходит через точку поворота при $A = A_* = 0.2651$. Кривая S_2 , отображающая бистабильность, проходит через точки поворота при $A'_* = 0.1179$ и $A''_* = 0.1473$. При $k_1 = 12$ диаграммы на рис. 2, в, графики которых при $A \geq 0$ представляют бистабильность с точками поворота при $A'_* = 0.2656$ и $A''_* = 0.2372$, будем называть диаграммами второго типа. При $k_1 = 8$ диаграммы на рис. 2, г будем называть диаграммами третьего типа, графиками которых при $A \geq 0$ являются однозначные функции $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$.

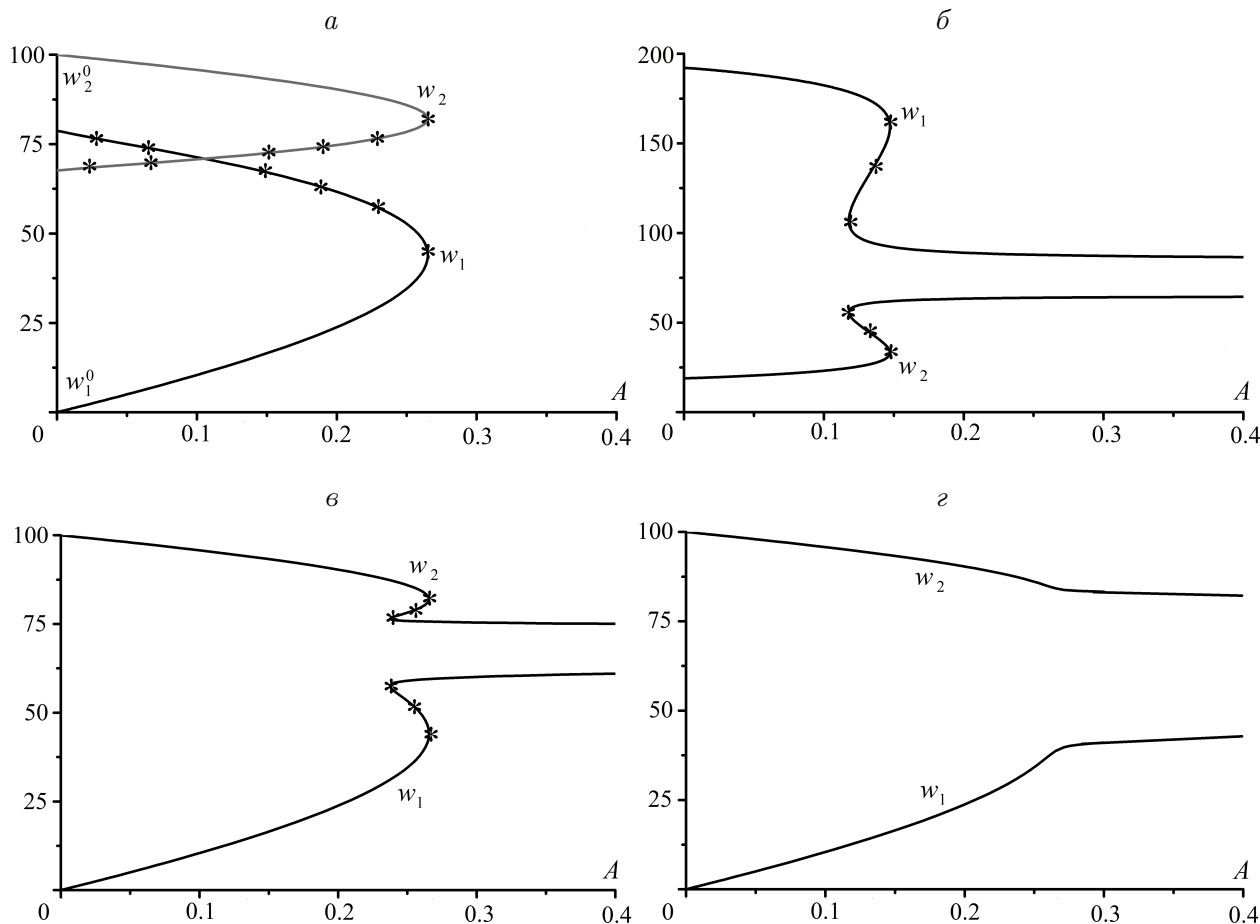


Рис. 2. Диаграммы стационарных решений типа I (а и б), типа II (в) и типа III (г)

Диаграммы первого типа ($k_1 = 18, k_2 = 14$). Отметим, что рассмотренные ранее диаграммы на рис. 1, $k_1 = 1, k_2 = 0.0011$, являются диаграммами первого типа. На рис. 1, *а* диаграммы относятся к кривой S_1 в области $0 \leq A \leq A_*$, где A_* — абсцисса точки поворота. На рис. 1, *б* диаграммы относятся к кривой S_2 в области $A \geq 0$.

Точки поворота, через которые проходят кривые S_1 и S_2 на рис. 2, *а* и *б* ($k_1 = 18, k_2 = 14$), являются границами областей множественности стационарных решений. Совмещение диаграмм первого типа, представленное графиками функции $w_1 = w_1(A)$, относящимися к кривым S_1 и S_2 , показывает, что $0 \leq A < A'_* = 0.1179$ — область с тремя решениями, два из которых (устойчивое и неустойчивое) принадлежат кривой S_1 и одно (устойчивое) — кривой S_2 . В области $A'_* < A < A''_* = 0.1473$ — пять решений, из которых два (устойчивое и неустойчивое) принадлежат кривой S_1 , и три решения (устойчивое — неустойчивое — устойчивое) — кривой S_2 . В области $A''_* < A < A_* = 0.2651$ — три решения, из которых два (устойчивое и неустойчивое) принадлежат кривой S_1 и одно (устойчивое) — кривой S_2 . В области $A > A_*$ — одно устойчивое решение, принадлежащее кривой S_2 .

Те же точки поворота разделяют кривые S_1 и S_2 на дуги с устойчивыми и неустойчивыми стационарными решениями. А именно, дуга кривой S_1 от стартовой точки при $A = 0$, где $w_1^0 = 0.004195, w_2^0 = 100$, до точки поворота при $A = A_*$ представляет устойчивые стационарные решения, дуга от точки поворота до точки с абсциссой $A = 0$ — неустойчивые стационарные решения. Дуга кривой S_2 между точками поворота с абсциссами $A = A'_* = 0.1179$ и $A = A''_* = 0.1473$ представляет неустойчивые стационарные решения. Вне этих границ стационарные решения устойчивы.

Из сопоставления устойчивых дуг графиков функций $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ следует, что в области $0 \leq A < A_*$ выполняется критерий дифференцировки, а в области $A > A_*$ — критерий плюрипотентности.

Диаграммы второго типа ($k_1 = 12, k_2 = 14$). Из графиков диаграмм второго типа на рис. 2, *в* следует существование областей изменения параметра A с числом решений 1–3–1, границами которых служат абсциссы точек поворота $A'_* = 0.2656$ и $A''_* = 0.2372$. При этом дуги графиков между точками поворота будут неустойчивы и устойчивы вне этой области. К стационарным решениям, принадлежащим устойчивым дугам, $0 \leq A < A''_*, A > A'_*$, будет стремиться решение задачи Коши для системы (1)–(3) при достаточно произвольных начальных данных. Из графиков функций $w_1 = w_1(A)$ и $w_2 = w_2(A)$ следует выполнение критерия дифференцированного состояния клетки при $A \geq 0$.

Диаграммы третьего типа ($k_1 = 8, k_2 = 14$). Графики диаграмм третьего типа (рис. 2, *г*) указывают на существование единственного устойчивого стационарного решения системы (1)–(3) при $A \geq 0$. При этом выполняется критерий дифференцированного состояния клетки.

Области диаграмм в плоскости (k_1, k_2). Как обобщение полученных результатов на рис. 3, *а* представлено разбиение плоскости параметров (k_1, k_2) на области с диаграммами первого, второго и третьего типов, $h = 6$. При переходе через границу из области II в область I исчезает одна из точек поворота в диаграммах второго типа, после чего диаграммы принимают вид диаграмм первого типа. При переходе через границу из области II в область III точки поворота в диаграммах второго типа сливаются в точку перегиба в диаграммах третьего типа.

Кроме существования клиновидной области с диаграммами стационарных решений второго типа отметим еще один результат. Численно установлено, что прямая $k_1 = k_2$

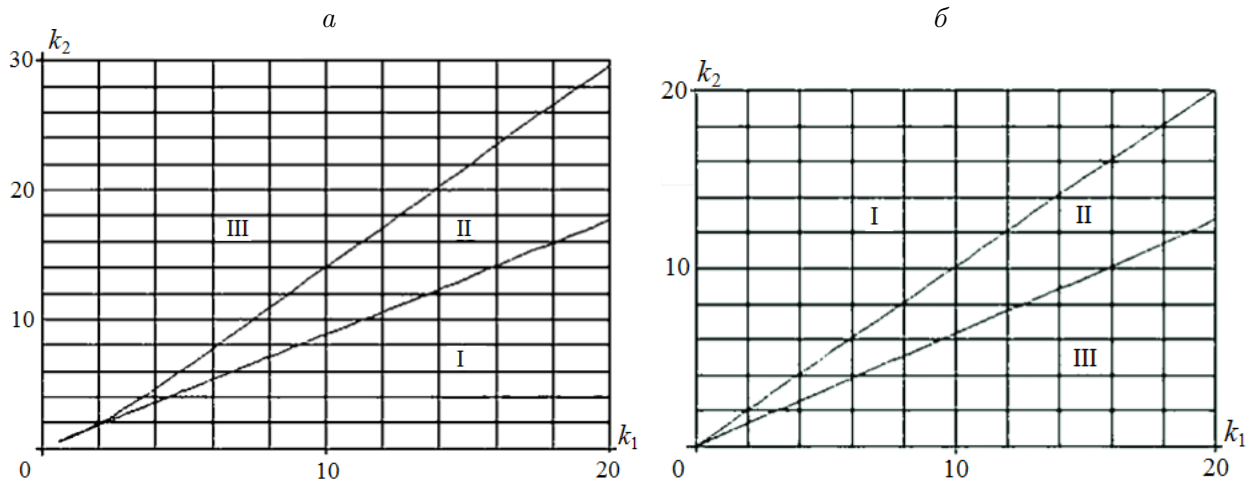


Рис. 3. Разбиение плоскости параметров (k_1, k_2) на области с диаграммами трех типов (а); на рис. б разбиение учитывает влияние обратной положительной связи (расширенная модель)

в плоскости (k_1, k_2) делит ее на две области. В области $k_1 < k_2$ клетка находится в состоянии дифференцировки при всех $A \geq 0$. В области $k_1 > k_2$ найдется такое A_0 , что при $A > A_0$ клетка находится в состоянии плюрипотентности, а при $A < A_0$ — в состоянии дифференцировки.

3. Диаграммы стационарных решений коровой генной сети с учетом обратных положительных связей

Рассмотрим математическую модель модифицированной коровой генной сети, в которой учитываются обратные положительные связи от Nanog к Oct4, Sox2 (расширенная модель). При этом уравнения системы (1) записываются в виде

$$\begin{aligned}
 \frac{du_1}{dt} &= a_1 \frac{a_2 + a_3 a_4 + a_5 \left(\frac{u_3}{a_6}\right)^{a_7} + q_1 \left(\frac{v_2}{p_1}\right)^{h_1}}{1 + a_4 a_8 + a_9 \left(\frac{u_3}{a_6}\right)^{a_7} + q_2 \left(\frac{v_2}{p_1}\right)^{h_1}} - a_{10} u_1, \\
 \frac{du_2}{dt} &= a_{11} \frac{a_{12} + a_4 a_{13} + a_{14} \left(\frac{u_3}{a_{15}}\right)^{a_{16}} + q_3 \left(\frac{v_2}{p_2}\right)^{h_2}}{1 + a_4 a_{17} + a_{18} \left(\frac{u_3}{a_{15}}\right)^{a_{16}} + q_4 \left(\frac{v_2}{p_2}\right)^{h_2}} - a_{19} u_2, \\
 \frac{du_3}{dt} &= a_{20} u_4 u_6 - (a_{21} + a_{22}) u_3, \quad \frac{du_4}{dt} = a_{22} u_3 + a_{23} u_5 - (a_{20} u_6 + a_{24}) u_4, \\
 \frac{du_5}{dt} &= a_{25} u_1 - (a_{23} + a_{26}) u_5, \quad \frac{du_6}{dt} = a_{22} u_3 + a_{27} u_7 - (a_{20} u_4 + a_{28}) u_6, \\
 \frac{du_7}{dt} &= a_{29} u_2 - (a_{27} + a_{30}) u_7.
 \end{aligned} \tag{1'}$$

Здесь $q_1, q_2, q_3, q_4, p_1, p_2, h_1, h_2$ — дополнительные к a_i, b_j, c_k параметры обратной связи. Уравнения в системах (2), (3) остаются без изменений. Отметим, что обратная связь означает взаимозависимость систем (1') и (2) расширенной модели.

Параметры $q_1, q_2, q_3, q_4, p_1, p_2, h_1, h_2$ имеют следующие базовые значения:

$$q_1 = q_3 = 0.01, \quad q_2 = q_4 = 0.001, \quad p_1 = p_2 = 1 \text{ мМ}, \quad h_1 = h_2 = 2.$$

Эти значения в совокупности со значениями параметров табл. 1–3 составляют базовые значения расширенной модели.

Рассмотрим стационарные решения расширенной модели в зависимости от параметров A, k_1 и k_2 при базовых значениях других параметров. На рис. 3, б представлено разбиение плоскости параметров (k_1, k_2) на области с диаграммами трех типов, определение которых дано ранее для стационарных решений системы (1)–(3).

Численно установлено, что прямая $k_1 = k_2$ в плоскости (k_1, k_2) , принадлежащая клиновидной области II на рис. 3, б, является приближенной границей между областью $k_1 < k_2$, в которой выполняется критерий дифференцированного состояния клетки при определенных ограничениях на A , и областью $k_1 > k_2$, в которой при $A \geq 0$ выполняется критерий плюрипотентного состояния клетки.

Из сопоставления областей на рис. 3, а и проведенного численного анализа (см. подразд. 2.3) приходим к следующему выводу. Учет обратной связи не приводит к появлению диаграмм нового типа, но существенно влияет как на расположение областей с диаграммами типа I, II и III, так и на функциональное состояние клетки.

Завершим описание организации численного эксперимента замечаниями общего характера. Итогом адаптации метода продолжения решения по параметру к рассматриваемой проблеме явилось построение диаграмм стационарных решений автономных систем (1)–(3) и (1')–(3) с базисным набором значений параметров, за исключением параметров (10), в зависимости от которых изучались стационарные решения. Отметим, что с той же адаптацией метод переносится на случай, когда в (10) меняется набор параметров в связи с исследованием зависимости стационарных решений от параметров $A = a_4, k_3 = a_{13}, k_4 = a_{17}, h = b_{12}$. При этом, как оказалось, типы диаграмм имеют тот же вид, что и в случае (10), а также повторяется расположение типов диаграмм в плоскости параметров (k_3, k_4) .

К общему свойству рассматриваемых моделей относится существование барьерного значения $h = h_*$, выше которого решения автономных систем описывают автоколебания. При $h < h_*$ автоколебания отсутствуют, а среди решений задачи Коши возможны лишь затухающие осцилляции.

Заключение

Поддержание плюрипотентности или дифференцировки ЭСК является комплексным молекулярно-генетическим процессом, требующим координированного взаимодействия сотен и даже тысяч генов, РНК и белков. Именно поэтому системно-биологический подход, включающий детальный анализ генных взаимодействий с последующими реконструкцией регуляторной сети и построением соответствующей математической модели, можно считать наиболее перспективным не только для выявления ключевых механизмов регуляции поддержания плюрипотентного и дифференцированного состояний ЭСК, но и поиска альтернативных механизмов индукции плюрипотентности [10].

Применение метода продолжения по параметру для численного исследования модели коровой геномной сети плюрипотентности и дифференцировки ЭСК позволило детально изучить зависимость стационарных решений и их устойчивость от уровня внешнего сигнала. В результате определена зависимость функционального состояния клетки (дифференцированное или плюрипотентное) от наиболее значимых с точки зрения регуляции данного молекулярно-генетического процесса параметров модели, что позволяет в определенной степени оценить адекватность модели известным представлениям о генетическом контроле процессов функционирования ЭСК. Анализ расширенной модели коровой геномной сети, в котором учитывается обратная положительная связь (регуляция фактором Nanog экспрессии генов Oct4 и Sox2) показал, что это приводит к качественному изменению диаграмм стационарных решений и соответствующих функциональных состояний клетки, подтверждая значимую роль обратных положительных связей в функционировании молекулярно-генетических систем [11, 12].

Таким образом, результаты теоретического анализа математической модели, описывающей коровые механизмы поддержания плюрипотентности и дифференцировки ЭСК, позволили выявить ряд причинно-следственных связей для фундаментальных свойств ЭСК, которые могут быть использованы при разработке эффективных методов получения стабильных гомогенных культур ЭСК. Точные представления о механизмах дифференцировки являются следующим важным шагом на пути к потенциальному использованию ЭСК при решении прикладных биомедицинских задач.

Благодарности. Работа выполнена частично при поддержке бюджетного финансирования по государственному заданию (проект № 0324-2016-0008).

Список литературы / References

- [1] Методы анализа нелинейных динамических моделей / М. Холодниок, А. Клич, М. Кубичек, М. Марек. М.: Мир, 1991. 368 с.
Methods for the analysis of nonlinear dynamic models / M. Kholodniok, A. Klich, M. Kubichek, M. Marek. Moscow: Mir, 1991. 368 p. (In Russ.)
- [2] Пакет программ “СТЕР” для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида / С.И. Фадеев, С.А. Покровская, А.Ю. Березин, И.А. Гайнова. Новосиб. гос. ун-т, 1998. 188 с.
The software package “STER” for numerical study of systems of nonlinear equations and autonomous systems of general form / S.I. Fadeev, S.A. Pokrovskaya, A.Yu. Berezin, I.A. Gainova. Novosib. Gos. Univ., 1998. 188 p. (In Russ.)
- [3] Акбердин И.Р., Иванисенко Н.В., Казанцев Ф.В., Ощепкова Е.А., Омелянчук Н.А., Матушкин Ю.Г., Афонников Д.А. Моделирование механизмов регуляции поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток: кинетический и стохастический подходы // Матем. биология и биоинформатика. 2014. Т. 9, № 2. С. 504–517.
Akberdin, I.R., Ivanisenko, N.V., Kazantsev, F.V., Oschepkova, E.A., Omelyanchuk, N.A., Matushkin, Yu.G., Afonnikov, D.A. Modeling of regulatory mechanisms for mESC self-renewal: Kinetic and stochastic approaches // Math. Biology and Bioinformatics. 2014. Vol. 9, No. 2. P. 504–517. (In Russ.)
- [4] Niwa, H. How is pluripotency determined and maintained? // Development. 2007. Vol. 134(4). P. 635–646.

- [5] **Медведев С.П., Покушалов Е.А., Закиян С.М.** Эпигенетика плюрипотентных клеток // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2012. Т. 4, № 4(15). С. 28–47.
Medvedev, S.P., Pokushalov, E.A., Zakiyan, S.M. Epigenetics of pluripotent cells // Acta Naturae. 2012. Vol. 4, No. 4. P. 28–46.
- [6] **Chickarmane, V., Troein, C., Nuber, U., Sauro, H., Peterson, C.** Transcriptional dynamics of the embryonic stem cell switch // PLoS Computational Biology. 2006. Vol. 2(9), e123.
- [7] **Abranches, E., Bekman, E., Henrique, D.** Generation and characterization of a novel mouse embryonic stem cell line with a dynamic reporter of Nanog expression // PLoS One. 2013. Vol. 8(3), e59928.
- [8] **Saxe, J.P., Tomilin, A., Scholer, H.R., Plath, K., Huang, J.** Post-translational regulation of Oct4 transcriptional activity // PLoS One. 2009. Vol. 4(2), e4467.
- [9] **Thomson, M., Liu, S.J., Zou, L.N., Smith, Z., Meissner, A., Ramanathan, S.** Pluripotency factors in embryonic stem cells regulate differentiation into germ layers // Cell. 2011. Vol. 145(6). P. 875–889.
- [10] **MacArthur, B.D., Ma'ayan, A., Lemischka, I.R.** Systems biology of stem cell fate and cellular reprogramming // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2009. Vol. 10(10). P. 672–681.
- [11] **Ratushny, A.V., Saleem, R.A., Sitko, K., Ramsey, S.A., Aitchison, J.D.** Asymmetric positive feedback loops reliably control biological responses // Molecular Systems Biology. 2012. Vol. 8(1). P. 577.
- [12] **Maeda, Y.T., Sano, M.** Regulatory dynamics of synthetic gene networks with positive feedback // J. of Molecular Biology. 2006. Vol. 359(4). P. 1107–1124.

*Поступила в редакцию 5 августа 2016 г.,
с доработки — 1 ноября 2016 г.*

An investigation of the model of functional state of mouse embryonic stem cells based on a method of solution continuation with respect to parameter

FADEEV, STANISLAV I.^{1,2,*}, LESKOVA, NATALYA E.², AKBERDIN, ILYA R.^{2,3}

¹Sobolev Institute of Mathematics SB RAS, Novosibirsk, 630090, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090, Russia

³Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, 630090, Russia

*Corresponding author: Fadeev, Stanislav I., e-mail: fadeev@math.nsc.ru

The method of solution continuation with respect to parameter is an effective approach to study the properties of a mathematical model used to describe the non-linear problem, depending on the model parameters. In many cases, when there is not enough a priori information on the problem under investigation, the design of the computational experiment based on the solution continuation with respect to parameter provides the unique opportunity to identify key features of the model, indicating the compliance between theoretical predictions and experimental estimations or observations on underlying mechanisms of the process.

In this study, we have presented an application of the solution continuation method with respect to parameter to numerical study of the properties of stationary solutions of a nonlinear autonomous system of differential equations. The system of ordinary differential equations describes a dynamical functioning of the “core gene network” regulating the functional state of mouse embryonic stem cells (ESCs). The model was initially developed at the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS on the basis of recently published and experimental data on the regulation of the pluripotency maintenance and differentiation of mouse ESCs. Understanding the mechanisms of this process is the basis for the development of efficient methods to manage it in dealing with modern applications of developmental biology. The numerical study of the properties for stationary solutions of the autonomous system, including the determination of their stability, has allowed us to find patterns of the functional state of the cell depending on the model parameters. In particular, the diagrams of stationary solutions were constructed on basis of the method of solution continuation depending on the model parameter, which characterizes the level of the external signal activating the pluripotent state of the cell. As a result, the domains of multiple solutions (up to five) were found as well as domains, in which all stationary solutions are unstable. The last one is the cause of auto-oscillations in this domain. Description of the patterns with a certain functional cell state has provided the basis for the comparison of obtained theoretical results with the known insights on the genetic control of processes functioning in ESC.

Keywords: mathematical model, solution continuation with respect to parameter, multiplicity of stationary solutions, stability, embryonic stem cells, differentiation, pluripotency.

Acknowledgements. Research was partially funded by the state assignment (project No. 0324-2016-0008).

Received 5 August 2016

Received in revised form 1 November 2016