

УДК: 577.213:576.362:579.23

## **Фенотипическая множественность клеточного цикла бактерий: математическая модель**

**Лихошвай В.А.<sup>\*1,2</sup>, Хлебодарова Т.М.<sup>\*\*1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

**Аннотация.** Представлены результаты исследования механизмов возникновения различных фенотипов клеток в генетически однородной популяции на модели клеточного цикла бактерий. Показано, что фенотипическая множественность является внутренним, имманентным свойством бактерий. В основе данного феномена лежат универсальные нелинейные свойства сопряженной системы транскрипции-трансляции, под управлением которой протекают все клеточные процессы. Фенотипическая множественность возникает в простейшей, детерминированной, самовоспроизводящейся системе при равномерной передаче структурных компонентов дочерним клеткам в процессе деления и в отсутствие каких-либо специальных механизмов контроля молекулярно-генетических процессов и ферментативных реакций.

**Ключевые слова:** клеточный цикл бактерий, моделирование, фенотипическая множественность.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В современной научной литературе достаточно широко обсуждаются механизмы возникновения в генетически однородной популяции клеток с различными фенотипами. Так, рассматривается возможность существования фенотипической гетерогенности на основе явления бистабильности – двух различных состояний, при которых система может стабильно функционировать, и которая показана для систем, регулируемых по механизму обратной связи [1–7].

В ряде исследований показана важность изменения активного/неактивного состояния гена (генов) в индивидуальной клетке в результате стохастичности взаимодействия регуляторных факторов с промоторами генов-мишеней [8–14], а также метилирования ДНК в области сайтов связывания транскрипционных факторов (см. обзор [15]) для формирования на популяционном уровне бимодального распределения клеток по уровню экспрессии генов.

Показана возможность возникновения различных фенотипов клеток в генетически однородной популяции в результате ограничения или смены питательных ресурсов, или естественных процессов «старения» клеток, следствием которых является замедление скорости роста клеток [16–19].

Мы представляем детерминированную модель клеточного цикла обобщенной бактериальной клетки и показываем, что при определенных значениях параметров,

---

\*likho@bionet.nsc.ru

\*\*tamara@bionet.nsc.ru

клеточный цикл может осуществляться как минимум двумя различными способами. Из приведенных расчетов следует, что фенотипическая множественность клеточного цикла является следствием общих принципов хранения и передачи генетической информации и не требует привлечения каких-либо специальных механизмов контроля молекулярно-генетических процессов и ферментативных реакций, а также асимметричного деления клетки, т.е. является внутренним свойством бактериальной клетки.

Мы предполагаем, что это свойство бактериальной клетки может лежать в основе бактериальной персистенции – феномена ненаследуемой толерантности части микробной популяции к антибиотикам, наблюдаемой у многих видов современных бактерий [20, 21], механизм формирования которого в настоящее время связывают с молекулярно-генетическими особенностями функционирования стрессовых систем, в том числе токсин-антитоксиновых [22–24].

## 1. МОДЕЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА БАКТЕРИЙ

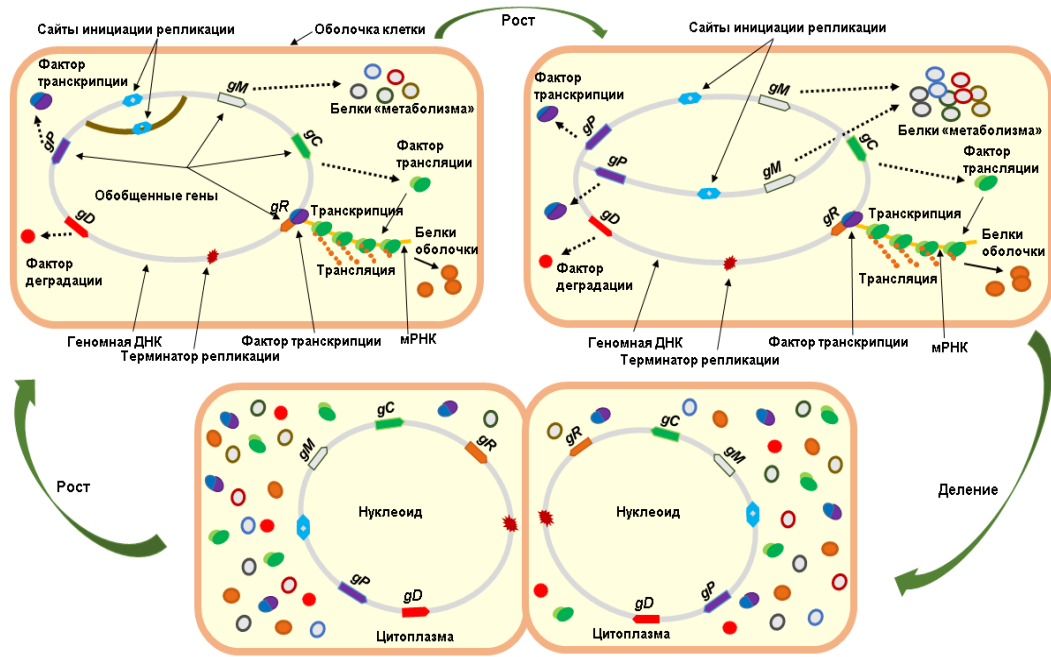
Для исследования механизмов возникновения различных фенотипов клеток в генетически однородной популяции в качестве базовой использована разработанная нами ранее математическая модель клеточного цикла прокариот [25, 26], которая представляет собой описание в общем виде процесса роста и деления палочковидной бактериальной клетки, инициацию, элонгацию и терминацию репликации ДНК, транскрипцию генов, трансляцию мРНК и деградацию мРНК и белков.

Будем считать, что клетка представляет цилиндр, ограниченный внешней оболочкой. В процессе одиночного цикла происходит удлинение клетки вдоль центральной оси, при этом радиус клетки остается неизменным. В момент деления в центре формируется перетяжка, которая разделяет материнскую клетку на две дочерние. В модели будем рассматривать пять условных генов:  $gP$ ,  $gR$ ,  $gC$ ,  $gM$  и  $gD$ . Ген  $gP$  кодирует субъединицу фактора транскрипции, который обеспечивает инициацию синтеза мРНК генов  $gP$ ,  $gC$ ,  $gR$ ,  $gM$  и  $gD$ . Ген  $gC$  кодирует субъединицу фактора трансляции, который выполняет функцию инициации процесса синтеза белка. Ген  $gR$  кодирует структурный белок оболочки. Ген  $gM$  представляет совокупность генов, которые экспрессируются в течение клеточного цикла, а ген  $gD$  кодирует обобщенный фактор деградации белков и РНК.

Обозначим через  $G_X$  – количество генов каждого вида,  $X = P, R, C, M, D$ . Обозначим через  $P$  количество свободных субъединиц фактора транскрипции в цитоплазме клетки,  $R$  – количество молекул белка оболочки в цитоплазме клетки,  $C$  – количество свободных субъединиц фактора трансляции,  $V$  – объем клетки,  $S$  – площадь оболочки.

На рисунке 1 приведена простейшая схема роста и деления клетки, описанная в модели, на которой показаны процессы репликации ДНК, транскрипции  $gP$ ,  $gR$ ,  $gC$ ,  $gM$  и  $gD$  условных генов, сопряженные с трансляцией их мРНК, на разных стадиях клеточного цикла, а также симметричное деление клетки с равномерной передачей клеточных структур дочерним клеткам.

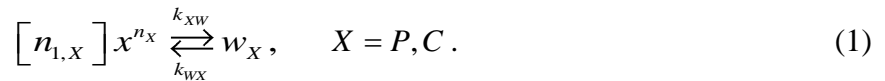
Опишем далее подсистемы модели клеточного цикла бактерий.



**Рис. 1.** Упрощенная схема модели клеточного цикла бактерий. Показано расположение условных генов, кодирующих структуру факторов транскрипции ( $gP$ ), трансляции ( $gC$ ) и деградации ( $gD$ ), белка оболочки клетки ( $gR$ ), совокупность генов ( $gM$ ), обеспечивающих функционирование клетки в процессе ее роста и деления, и расположение сайтов инициации и терминации репликации. Показано изменение копийности генов в процессе репликации ДНК в зависимости от расстояния этих генов от старта репликации, а также процесс сопряженной транскрипции ДНК и трансляции мРНК на примере условного гена оболочки клетки ( $gR$ ). Согласно модели, процесс деления симметричный с равномерным распределением клеточных структур между дочерними клетками. Пунктирные стрелки показывают, что процесс не прямой.

### 1.1. Подсистемы модели клеточного цикла бактерий

**Подсистема (1) – мультимеризация факторов.** Предполагаем, что активными формами факторов транскрипции и трансляции являются мультимеры. Их формирование опишем мультимолекулярными реакциями:



Здесь,  $w_X$  – концентрации активных форм факторов,  $k_{XW}$  и  $k_{WX}$  – константы скоростей прямой и обратной реакций,  $n_X$  и  $n_{1,X}$  – стехиометрические коэффициенты:  $n_X$  определяет количество молекул в мультимере,  $n_{1,X}$  – количество молекул вида  $X$ , входящих в его активную форму. Так как в общем случае активные формы факторов могут включать молекулы разных типов, то в общем случае  $n_X \geq n_{1,X}$  и равенство данных параметров может не соблюдаться.

Для вычисления локальных скоростей протекания реакций (1) имеем систему дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{dw_X}{dt} = k_{XW} \underbrace{\left( X \left( \frac{X}{V \cdot K_{D,WX}} \right)^{n_X - 1} \right)}_{v_{W_X}} - w_X, \\ \frac{dX}{dt} = -n_{X,1} v_{W_X}, K_{D,WX} = n_X^{-1} \sqrt{k_{XW} / k_{WX}}. \end{cases} \quad X = P, C, R, D, \quad (2)$$

в которой  $W_X$  обозначает абсолютное количество активных комплексов фактора  $X$ .

**Подсистема (2) – синтез мРНК.** Учитываем, что инициация синтеза мРНК происходит на регуляторных участках (промоторах) соответствующих генов. В результате инициации формируется элонгирующий комплекс, который через некоторое время порождает одну молекулу мРНК. Синтез мРНК описываем следующими уравнениями:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_{m,buf}}{dt} = v_{ini,simm,X} - v_{simm,X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dX_{mRNA}}{dt} = v_{simm,X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dW_P}{dt} = - \sum_{X=P,R,C,D,M} (v_{ini,simm,X} - v_{simm,X}), \\ \frac{dZ}{dt} = -v_{Z,mRNA} + v_{Z,mRNA} \sum_{X=P,R,C,D,M} (v_{ini,simm,X} + \Delta_{Z,simm,X} v_{simm,X}), \end{array} \right. \quad (3)$$

$$\left( \begin{array}{l} v_{ini,simm,X} = k_{inim,X} \left[ G_X - \frac{X_{m,buf}}{n_{p,X}} \right] \frac{W_P}{K_{P,X} V + W_P} \frac{Z}{K_{Z,inim,X} V + Z} - \\ -v_{simm,X} = k_{simm,X} X_{m,buf} \frac{Z}{K_{Z,bufm,X} V + Z} \end{array} \right), \quad X = P, R, C, D, M.$$

Первое уравнение в (3) описывает процесс инициации синтеза мРНК ( $v_{ini,simm,X}$ ) и процесс элонгации-терминации синтеза мРНК ( $v_{simm,X}$ ). Второе уравнение описывает процесс синтеза мРНК. Третье уравнение учитывает расход РНК-полимераз в процессе инициации синтеза и освобождение их в процессе терминации транскрипции. Последнее, четвертое уравнение учитывает расход обобщенного питательного ресурса  $Z$  на синтез мРНК (более подробно о данной переменной модели будет рассказано в подсистеме б).

Поясним вид функций  $v_{ini,simm,X}$  и  $v_{simm,X}$ . Считаем, что доступными для инициации транскрипции являются те промоторы, которые полностью свободны от элонгирующих РНК-полимераз. Долю промоторных участков, которые полностью или частично заняты элонгирующими РНК-полимеразами вычисляем как отношение количества элонгирующих РНК-полимераз  $X_{m,buf}$  к максимально возможному количеству  $n_{p,X}$  РНК-полимераз, способных одновременно транскрибировать один ген (данный параметр вычисляется как длина транскрибируемой части гена, деленная на количество нуклеотидов, покрываемых одной элонгирующей РНК-полимеразой).

В результате доля доступных для инициации транскрипции промоторов вычисляется по формуле  $\left[ G_X - \frac{X_{m,buf}}{n_{p,X}} \right]$ , где  $G_X$  обозначает количество промоторов гена

$X$ . Далее считаем, что в акте инициации транскрипции РНК полимеразы и ресурс выступают в качестве субстрата, а свободные промоторы – в качестве фермента. Для описания используем простейшее из возможных уравнение Михаэлиса – Ментен. В результате получаем искомый вид функции  $v_{ini,simm,X}$ .

Для вывода функции  $v_{simm,X}$  используем те же соображения. В качестве фермента здесь выступают элонгирующие комплексы  $X_{m,buf}$ , а в качестве субстрата – обобщенный ресурс  $Z$ . При этом из всей последовательности большого количества однотипных реакций присоединения нуклеотидов к растущей цепи мы оставили только

одну реакцию, а количество расходуемых молекул обобщенного ресурса учли через параметр  $\Delta_{Z, \text{sim}, X}$ .

**Подсистема (3) – синтез белков.** Считаем, что инициация синтеза белков происходит на регуляторных участках мРНК (аналоги SD-box), результатом инициации является элонгирующий комплекс, который через некоторое время порождает одну молекулу белка. Синтез белка описываем следующими уравнениями:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX_{\text{buf}}}{dt} = v_{\text{ini}, \text{sin}, X} - v_{\text{sin}, X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dX}{dt} = v_{\text{sin}, X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dW_C}{dt} = - \sum_{X=P, R, C, D, M} (v_{\text{ini}, \text{sin}, X} + v_{\text{sin}, X}), \\ \frac{dZ}{dt} = -v_{Z, \text{prt}}, \\ v_{Z, \text{prt}} = \sum_{X=P, R, C, D, M} (v_{\text{ini}, \text{sin}, X} + \Delta_{z, \text{sin}, X} v_{\text{sin}, X}), \\ v_{\text{ini}, \text{sin}, X} = k_{\text{ini}, X} \left[ X_{\text{mRNA}} - \frac{X_{\text{buf}}}{m_{C, X}} \right] \frac{W_C^2}{(K_{C, X} V)^2 + K_{C, X} V W_C + W_C^2} \frac{Z}{K_{Z, \text{ini}, X} V + Z}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ v_{\text{sin}, X} = k_{\text{sin}, X} X_{\text{buf}} \frac{Z}{K_{Z, \text{sin}, X} V + Z}, \quad X = P, R, C, D, M. \end{array} \right. \quad (4)$$

Для вывода функций  $v_{\text{ini}, \text{sin}, X}$  и  $v_{\text{sin}, X}$  использованы те же соображения, которые были применены при выводе уравнений (3). При этом дополнительно учтено, что в инициации трансляции участвуют две субъединицы рибосомы: большая и малая. Поэтому вместо линейной дроби для описания процесса сборки элонгационного рибосомного комплекса использована квадратичная дробь.

В уравнениях (3) и (4) параметры имеют следующий смысл:  $K_{C, X, i}$  – константы Михаэлиса – Ментен,  $k_{\text{ini}, X}$ ,  $k_{\text{sin}, X}$  – константы скорости инициации,  $k_{\text{sim}, X}$ ,  $k_{\text{sin}, X}$  – константы скорости синтеза мРНК и белков.

**Подсистема (4) – рост клеточной стенки и объема клетки.** Рост клеточной стенки описываем экспоненциальным механизмом, согласно которому скорость роста стенки пропорциональна произведению площади на концентрацию структурного фактора в цитоплазме клетки:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dW_R}{dt} = -v_{R, Z, S}, \\ \frac{dS}{dt} = k_{\text{grow}} v_{R, Z, S}, \\ \frac{dZ}{dt} = -\Delta_{R, Z, S} v_{R, Z, S}, \\ v_{R, Z, S} = k_S \frac{W_R}{V} \frac{Z}{K_{Z, S} V + Z} S. \end{array} \right. \quad (5)$$

В (5)  $k_S$  – константа скорости включения молекулы фактора роста в клеточную стенку,  $k_{\text{grow}}$  обозначает масштабный коэффициент прироста площади в  $\text{мкм}^2$  на молекулу. За основу модели принята цилиндрическая форма клетки с плоскими

торцами, рост которой осуществляется за счет увеличения площади цилиндрической части оболочки. Объем клетки рассчитываем по формуле:

$$V = \rho S. \quad (6)$$

Здесь  $\rho$  – половина радиуса цилиндра. Наличием в клеточном цикле стадии формирования перетяжки, разделяющей материнскую клетку на две дочерние, пренебрегаем.

**Подсистема (5) – деградация мРНК и белков.** Предполагаем, что мРНК и белки имеют конечные времена жизни. Конститутивный распад (потерю функциональности) молекул описываем линейными законами:

$$\begin{cases} \frac{dX_{mRNA}}{dt} = -v_{degrm,X}, k_{degrm,X} = X_{mRNA}, \\ \frac{dX}{dt} = -v_{degr,X}, v_{degr,X} = k_{degr,X} X. \end{cases} \quad X = P, R, C, D, M. \quad (7)$$

В модели также учитываем динамический распад молекул, осуществляемый нуклеазами и протеазами. В модели данную роль выполняет обобщенный фактор деградации, активной формой которого является комплекс WD. Динамический распад описываем уравнениями:

$$\begin{cases} \frac{dX_{mRNA}}{dt} = -v_{dindegrm,X}, v_{dindegrm,X} = \frac{k_{Ddegrm,X}}{K_{Ddegrm,X}} \frac{W_D X_{mRNA}}{V + \sum_{Y=P,R,C,D,M} \frac{Y_{mRNA}}{K_{Ddegrm,Y}}}, \\ \frac{dX}{dt} = -v_{dindegr,X}, v_{dindegr,X} = \frac{k_{Ddegr,X}}{K_{Ddegr,X}} \frac{W_D X}{V + \sum_{Y=P,R,C,D,M} \frac{Y}{K_{Ddegr,Y}}}. \end{cases} \quad X = P, R, C, D, M. \quad (8)$$

Распад комплексов не рассматриваем.

**Подсистема (6) – обобщенный питательный ресурс.** Считаем, что клетка в процессе жизненного цикла потребляет обобщенный ресурс (аналог, глюкоза), из которого она синтезирует ДНК, РНК и белки, а также строит все клеточные компоненты и структуры. Считаем, что обобщенный ресурс поступает в клетку из внешней среды, со скоростью, которая пропорциональна площади стенки  $S$ . Внутри клетки его количество обозначаем через  $Z$ . Процессами преобразования питательного в соответствующие низкомолекулярные вещества (нуклеотиды, аминокислоты и т.д.) пренебрегаем. Считаем, что внутриклеточная фракция обобщенного ресурса является универсальным строительным элементом всех компонентов клетки.

Дополнительно к уравнениям, описывающим расход ресурса в процессах синтеза мРНК, белков и стенки (см. формулы (3)–(5)), имеем также уравнения, описывающие приток ресурса в клетку ( $v_{Z,in}$ ), его отток из клетки ( $v_{Z,out}$ ) и расход на процесс репликации геномной ДНК ( $v_{Z,util,DNA}$ ):

$$\begin{aligned} \frac{dZ}{dt} &= v_{Z,in} - v_{Z,out} - v_{Z,util,DNA}, \\ v_{Z,in} &= k_{in,Z} S, v_{Z,out} = k_{out,Z} \frac{Z}{V} S, v_{Z,util,DNA} = k_{Z,DNA} (d_{ORI} - d_{TERM}), \end{aligned} \quad (9)$$

где  $d_{ORI}$  – число сайтов инициации репликации в клетке в текущий момент времени,  $d_{TERM}$  – число сайтов терминации репликации,  $(d_{ORI} - d_{TERM})$  – количество репликативных вилок, в которых происходит расход ресурса на процесс репликации геномной ДНК.

**Подсистема (7) – инициация и элонгация репликации.** Инициация репликации в модели описана как акт единовременного увеличения вдвое текущего числа  $d_{ORI}$  сайтов инициации репликации (ORI) в момент достижения клеткой объема  $V = D_{inv} \cdot d_{ORI}$  ( $D_{inv}$  – инварианта Доначи, [27]). В этот момент в клетке возникает  $2d_{ORI}$  новых репликационных вилок, которые двигаются вдоль генома со скоростью, обеспечивающей удвоение генома за время, равное  $T_{inv}$  ( $T_{inv}$  – инварианта репликации Купера – Хелмстеттера, [28]). Для каждого гена задаем расстояние  $dist_X$  до сайта ORI в единицах времени, которое требуется, чтобы репликативная вилка достигла означенного гена. В этот момент времени число генов  $G_X$  удваивается. Через время  $T_{inv}$  после инициации репликации, репликативные вилки достигают сайта терминации репликации. В этот момент в клетке происходит удвоение текущего числа геномов, а количество репликативных вилок уменьшается на число терминировавших.

**Подсистема (8) – деление клетки.** Клетка делится после того, как прошло не меньше  $D_{inv}$  временных единиц с момента появления в клетке двух копий генома ( $D_{inv}$  – инварианта деления Купера – Хелмстеттера [28]). Если в этот момент объем клетки  $V \geq 2 \cdot V_{min}$ , то деление происходит. В этот момент все абсолютные показатели клетки делятся пополам. Если же  $V < 2 \cdot V_{min}$ , то клетка продолжает расти, пока не достигнет минимального критического объема  $2 \cdot V_{min}$ .

**Подсистема (9) – общая система, описывающая функционирование бактерии в текущий момент клеточного цикла.** Уравнения (2)–(9) описывают локальные скорости изменения количеств соответствующих веществ клетки, определяемые конкретными процессами. Чтобы описать глобальные скорости изменения количеств веществ в текущий момент клеточного цикла, необходимо для каждого вещества суммировать все локальные скорости (закон суммирования локальных скоростей). В результате приходим к следующей системе уравнений, задающих законы изменения абсолютных количеств веществ в клетке:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Delta_{grow} v_{R,Z,S}, \\ \frac{dX_{m,buf}}{dt} = v_{ini,sim,X} - v_{sim,X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dX_{mRNA}}{dt} = v_{sim,X} - v_{degr,X} - v_{dindegr,X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dX_{buf}}{dt} = v_{ini,sin,X} - v_{sin,X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dX}{dt} = v_{sin,X} - n_{1,X} v_{W_X} - v_{degr,X} - v_{dindegr,X}, \quad X = P, R, C, D, M, \\ \frac{dW_P}{dt} = v_{W_P} - \sum_{X=P,R,C,D,M} (v_{ini,sim,X} - v_{sim,X}), \\ \frac{dW_R}{dt} = v_{W_R} - v_{R,S}, \\ \frac{dW_C}{dt} = v_{W_C} - \sum_{X=P,R,M,C} (v_{ini,sin,X} - v_{sin,X}), \\ \frac{dW_D}{dt} = v_{W_D}, \\ \frac{dZ}{dt} = v_{Z,in} - v_{Z,out} - \Delta_{R,Z,S} v_{R,Z,S} - v_{Z,util,DNA} - v_{Z,mRNA} - v_{Z,prt}. \end{array} \right. \quad (10)$$

## 1.2. Метод расчета модели

Для расчета модели была разработана оригинальная программа на языке Fortran. Расчет проводился для клеток, возникающих друг от друга в результате последовательного деления. Расчет системы (10) стартовал с заданного начального состояния в нулевой момент времени. Процедура численного интегрирования системы (10) осуществлялась на конечных временных интервалах. Границами интервалов являлись временные точки, в которых либо изменялось значение одного из параметров  $d_{ORI}$ ,  $d_{TERM}$ ,  $G_X$ ,  $X = P, R, M, C, D$ , либо происходило деление клетки. В данные моменты времени интегрирование системы (10) прерывалось. В зависимости от условий, либо менялось значение параметров  $d_{ORI}$ ,  $d_{TERM}$ ,  $G_X$ , либо вычислялось начальное состояние дочерней клетки. После этого интегрирование системы (10) возобновлялось с новыми значениями параметров  $d_{ORI}$ ,  $d_{TERM}$ ,  $G_X$ , либо с новыми начальными данными.

Для расчета использовали полунейную схему, обеспечивающую закон сохранения числа частиц и гарантирующую положительность решения, если начальные данные являются неотрицательными. Разностная схема приводится в Приложении.

## 1.3. Оценка параметров модели

Параметры процессов репликации, транскрипции, трансляции, формирования белковых комплексов, деградации мРНК и белков оценивали из литературных данных, исходя из среднестатистических значений, характерных для клеток бактерий [29–37]. При оценке параметров роста и деления клеток ориентировались в основном на *E. coli* и близкие к ней виды [27–29]. Прототипом структурного белка оболочки ( $R$ ) считали наиболее представленный в оболочке белок Lpp [38]. Используемые параметры приведены в таблицах 1 и 2.

## 2. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МОДЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА БАКТЕРИЙ

### 2.1. Вырожденный сценарий клеточного цикла

Отметим, как очевидное, что модель (10), при любом наборе значений параметров, имеет так называемый вырожденный фенотип. Он характеризуется нулевыми значениями количеств мРНК и белков. Так как все биологические молекулы со временем повреждаются (в результате столкновений с другими молекулами), то значения констант скоростей конститутивного распада мРНК и белков в модели (10) больше нуля. Из этого вытекает, что вырожденный фенотип является локально устойчивым.

На содержательном уровне это означает, что при любом наборе значений параметров существует положительная вероятность того, что в процессе деления в рожденную клетку в силу случайных флуктуаций попадут такие количества растворенных веществ, что клетка окажется в зоне притяжения вырожденного фенотипа. После этого в них постепенно (может быть после нескольких циклов деления) метаболизм замедлится настолько, что они перестанут делиться. Однако, после этого, вырождение клетки продолжится, так как в ней естественная убыль активных молекул не восполняется их синтезом *de novo*. Этот итог можно интерпретировать как потерю жизнеспособности и смерть.

В связи с выявленной безусловностью существования вырожденного фенотипа становится ясным, что реально область его притяжения не может быть слишком высокой. Это вывод следует из экспериментальных наблюдений, свидетельствующих об очень высокой жизнеспособности клеток и о том, что их преждевременная смерть обычно связана с другими причинами, а не с попаданием клетки в область вырождения.

Чтобы составить примерное представление о величине вероятности реализации вырожденного фенотипа проделаем следующий мысленный опыт. Представим, что в



клетке нет рибосом. Тогда, независимо от значений концентраций других веществ, в клетке будет отсутствовать трансляция, и это, в конце концов, приведет к гибели клетки. То есть достаточно малое количество рибосом обеспечивает попадание клетки в область вырождения. Обратимся теперь к модели (10). В ней рибосомы являются комплексами обобщенного рибосомного белка  $C$ . Он, в свою очередь, нарабатывается под управлением рибосом с мРНК. Линеаризируем правую часть уравнения скорости наработки/деградации рибосомного белка  $C$  в окрестности нуля. После некоторых простых упрощений получаем уравнение:

$$\frac{dC}{dt} = k_{ini,C} mRNA_C \left( \frac{C}{K_{C,C}} \left( \frac{C}{K_{D,WC}} \right)^{n_C-1} \right)^2 - k_{degr,C} C.$$

Из него вычисляем верхнюю оценку точки вырождения для белка  $C$ :

$$\left( \frac{C}{K_{D,WC}} \right)^{2n_C-1} \leq \frac{k_{degr,C} (K_{C,C})^2}{k_{ini,C} mRNA_C K_{D,WC}}.$$

Оценим, какое значение может иметь данное число. Для этого предположим, что в клетке имеются молекулы  $mRNA_C$  (иначе правая часть неравенства равна бесконечности, что равнозначно его автоматическому выполнению при любых значениях  $C$ ). Для определенности предположим, что их минимально возможное количество, одна молекула на клетку. Значения остальных параметров возьмем из таблицы 1.

$$\left( \frac{C}{K_{D,WC}} \right)^{2n_C-1} \leq \frac{10^{-6} \cdot (7 \cdot 10^3)^2}{5.5 \cdot 10^{-1} \cdot 100} = \frac{4.9}{5.5} \Rightarrow C \leq 99$$

Из полученной оценки видим, что порог вырождения по количеству свободного рибосомного белка близок к значению  $K_{D,WC}$  – обобщенной константы диссоциации большой и малой субъединиц рибосомы на белковые составляющие молекулы (табл. 1). Определяется подобное соотношение высокой степенью мультимеризации рибосомных субъединиц, принятое в модели равным  $n_C = 25$ . При этом количество свободных субъединиц рибосомы оценивается величиной

$$W_C = C \left( \frac{C}{K_{D,WC}} \right)^{n_C-1} \leq C \left( \frac{4.9}{5.5} \right)^{\frac{n_C-1}{2n_C-1}} \sim 1.$$

Представляется достаточно очевидным, что если клетка функционирует в области значений параметров, представленных в таблице 1, то появление в популяции клетки с таким экстремально малым количеством рибосом (одна на клетку) весьма редкое событие. Впрочем, при других относительных соотношениях параметров вероятность вырождения может быть весьма высока, однако, более подробный анализ свойств вырожденного фенотипа не входит в цели нашего исследования.

## 2.2. Невырожденный фенотип клеточного цикла

В данном разделе мы демонстрируем, что модель (10) при значениях параметров, заданных в области физиологических значений скоростей протекания молекулярных и биохимических процессов в клетках прокариот, позволяет рассчитывать невырожденный сценарий клеточного цикла с характеристиками, наблюдаемыми у многих природных клеток. Один из таких вариантов значений параметров приведен в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1.** Список параметров, входящих в модель (10), и значения, при которых в модели (10) существует стационарный клеточный цикл, длительность которого составляет  $T \sim 20$  мин

№ формулы	Параметр <sup>a</sup>	Описание параметра	Значение <sup>b</sup>
1	2	3	4
1, 2	$k_{xw}$	константа скорости формирования активного комплекса $W_x$ , $X = P, R, C, D$	$10 \text{ с}^{-1}$
2	$K_{D,WX}$	равновесная константа диссоциации активного комплекса $W_x$ на мономеры, $X = P, R, C, D$	$100 \text{ шт./мкм}^3$
1, 2	$n_x$	степень мультимерности функционально активных комплексов $W_x$ , $X = P, R, C, D$	4, 3, 25, 4 шт.
2	$n_{1,x}$	количество мономеров $X$ , входящих в активные комплексы $W_x$ , $X = P, R, C, D$	1, 3, 1, 4 шт.
3	$k_{inim,x}$	константа скорости инициации синтеза мРНК	0.1, 0.2, 0.2, 0.2, 0.2 $\text{с}^{-1}$
	$k_{simm,x}$	константа скорости синтеза мРНК	$0.1 \text{ с}^{-1}$
	$K_{P,x}$	константа Михаэлиса для участия РНК-полимеразы в процессе инициации транскрипции с гена $X$	$500 \text{ шт./мкм}^3$
	$K_{Z,inim,x}$	константа Михаэлиса для процесса расходования ресурса $Z$ в процессе инициации транскрипции с гена $X$	$110 \text{ усл. ед./мкм}^3$
	$K_{Z,bufm,x}$	константа Михаэлиса для процесса расходования ресурса $Z$ в процессе элонгации транскрипции с гена $X$	$110 \text{ усл. ед./мкм}^3$
	$n_{P,x}$	максимальное количество РНК-полимераз, приходящихся на ген $X$ в процессе элонгации	10 шт.
4	$k_{ini,x}$	константа скорости инициации синтеза белков	0.1, 0.4, 0.55, 0.04, 0.1 $\text{с}^{-1}$
	$k_{sin,x}$	константа скорости синтеза белков	$0.1 \text{ с}^{-1}$
	$K_{C,x}$	константа Михаэлиса – Ментен участия субъединиц рибосомы в процессе инициации трансляции	5000, 500, 7000, 5000, 10000 шт./мкм <sup>3</sup>
	$K_{Z,ini,x}$	константа Михаэлиса – Ментен процесса расходования ресурса $Z$ в процессе инициации трансляции с гена $X$	$110 \text{ усл. ед./мкм}^3$
	$K_{Z,buf,x}$	константа Михаэлиса процесса расходования ресурса $Z$ в процессе элонгации трансляции с гена $X$	$110 \text{ усл. ед./мкм}^3$
	$m_{C,x}$	максимальное количество рибосом, приходящихся на рамку трансляции мРНК гена $X$	10 шт.
5	$k_S$	константа скорости включения молекулы фактора роста в оболочку клетки	$1 \text{ с}^{-1}$
	$K_{Z,S}$	константа Михаэлиса процесса расходования ресурса $Z$ в процессе роста оболочки клетки	$110 \text{ усл. ед./мкм}^3$
	$k_{grow}$	коэффициент прироста площади оболочки в $\text{мкм}^2$ на молекулу фактора роста	$0.00058 \text{ мкм}^2$
	$\Delta_{R,Z,S}$	количество условных единиц ресурса, расходуемых на одну единицу фактора роста $W_R$ , включаемого в оболочку	1 усл. ед.
6	$\rho$	половина радиуса клетки	0.25 мкм
7	$k_{degr,x}$	константа скорости конститутивной деградации белка $X$	$0.000001 \text{ с}^{-1}$

**Продолжение таблицы 1.** Список параметров, входящих в модель (10), и значения, при которых в модели (10) существует стационарный клеточный цикл, длительность которого составляет  $T \sim 20$  мин

1	2	3	4
8	$k_{Ddegr,mX}$	константа скорости деградации мРНК гена $X$ нуклеазами <sup>c</sup>	0.0029, 0.00029, 0.0029, 0.0029, 0.0058 $c^{-1}$
	$K_{Ddegr,mX}$	константа Михаэлиса процесса деградации мРНК гена $X$ нуклеазами <sup>c</sup>	2900 шт./мкм <sup>3</sup>
	$k_{Ddegr,X}$	константа скорости деградации белка $X$ протеазами <sup>c</sup>	0.0011, 0, 0.0011, 0.0029, 0.0029 $c^{-1}$
	$K_{Ddegr,X}$	константа Михаэлиса процесса деградации белка $X$ протеазами <sup>c</sup>	2900 шт./мкм <sup>3</sup>
9	$k_{in,Z}$	константа притока питательного ресурса в клетку	120000 усл. ед./( $c \cdot$ мкм <sup>3</sup> )
	$k_{out,Z}$	константа оттока питательного ресурса из клетки	100 усл. ед./ $c$
	$k_{Z,DNA}$	константа удельной скорости расхода ресурса в процессе репликации геномной ДНК	1 усл. ед./ $c$

<sup>a</sup>  $X = P, R, C, D, M$ , если не указано другое.

<sup>b</sup> Если в графе представлено единственное число, то ему равны значения всех указанных параметров, в противном случае значения указаны в порядке изменения значения индекса  $X$ .

<sup>c</sup> В модели нуклеазные и протеазные активности осуществляются одним обобщенным белком  $W_D$ .

**Таблица 2.** Характеристики генома и клеточные инварианты

№ подсистемы	Параметр	Описание параметра	Значение
6, 7	$d_{ORB}, d_{TERM}, g_X$	количество копий сайтов инициации и терминации репликации, и генов $g_P, g_C, g_R, g_M$ и $g_D$ в геноме	1, 1, 1, 1, 500 шт.
7	$dist_X$	расстояние гена $X$ от сайта инициации репликации (измеряется как время от момента инициации репликации до момента удвоения гена $X$ )	600, 1200, 600, 1200, 1200 $c$
7, 8	$V_{inv}$	объем клетки в расчете на один сайт инициации репликации, при превышении которого происходит инициация репликации генома	1.5 мкм <sup>3</sup>
7, 8	$T_{inv}$	длительность репликации клеточного генома	2400 $c$
7, 8	$D_{inv}$	длительность деления клетки	1200 $c$

В таблице 3, в первом столбце, приведены основные характеристики клеточного цикла, рассчитанные по модели (10), для данного набора значений параметров. Отметим, что данный фенотип имеет короткий период клеточного цикла ( $T \sim 20$  мин), большой объем рожденной клетки ( $V \sim 6.1$  мкм<sup>3</sup>), интенсивную репликацию (восемь репликативных вилок в начале клеточного цикла) и интенсивный метаболизм (десятки тысяч молекул РНК-полимераз и более сотни тысяч рибосом). Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют также зависимость характеристик данного фенотипа от доступности питательного ресурса. Отметим, что рассчитанные характеристики меняются в соответствии с ожиданиями, вытекающими из экспериментальных наблюдений: при увеличении дефицита ресурса длительность клеточного цикла растет, размер клетки уменьшается, интенсивность репликации и метаболизма падает [39].

Из представленных данных заключаем, что характеристики расчетного фенотипа хорошо соотносятся с соответствующими параметрами клеток *E. coli*, *S. typhimurium* и *B. subtilis*, развивающихся в богатой среде [27, 28, 39–41]. Данный сценарий мы назвали R-фенотипом (Rapid-phenotype).

**Таблица 3.** Зависимость характеристик фенотипов при варьировании скорости поступления ресурса в клетку

Характеристики клеточного цикла	Доступность питательного ресурса $k_{in,z}$							
	132000		59500		40000		25000	
Фенотипы	R	S	R	S	R	S	R	S
Длительность (мин)	20	2136	30	2684	40	3118	60	3836
Объем клетки <sup>a</sup> (мкм <sup>3</sup> )	6.1	1	3.0	1	2.2	1	1.5	1
Количество рибосом <sup>a</sup>	127200	170	46300	162	27500	162	15200	160
Количество РНК-полимераз <sup>a</sup>	27800	30	13300	29	8800	29	5200	29
Количество сайтов инициации репликации	8	1	4	1	2	1	2	1
Относительная масса генома <sup>b</sup>	7/3	1	5/4	1	3/2	1	1	1

<sup>a</sup> в момент рождения клетки;

<sup>b</sup> масса одной генетической копии генома принята за единицу.

### 2.3. Второй невырожденный фенотип клеточного цикла

Примечательным свойством набора значений параметров, приведенного в таблице 1, является то, что, кроме описанных выше сценариев клеточного цикла, в модели (10) существует еще один невырожденный устойчивый сценарий. В отличие от R-фенотипа данный сценарий характеризуется медленным ростом, длительным клеточным циклом и низкой репликативной и метаболической активностью (табл. 3). Поэтому данный сценарий мы обозначили как S-фенотип (Slow-phenotype). По своим характеристикам он похож на так называемый персистентный фенотип природных клеток [20].

Таким образом, в модели (10) одиночный цикл реализуется не одним, а как минимум двумя нетривиальными способами. Численно и R-, и S-фенотип являются устойчивыми, т.е., для каждого из них существует собственная нетривиальная область притяжения. Каждая клетка в начальный момент рождения имеет определенный набор концентраций растворенных в ней веществ, и от того, в какой области притяжения она лежит, зависит, по какому фенотипу будет осуществляться ее клеточный цикл.

### 2.4. Биологическая интерпретация результатов моделирования

Применим результаты моделирования к реальным клеткам. Пусть имеется клетка, значения параметров которой обеспечивают осуществление клеточного цикла двумя различными способами. Пусть такая клетка живет в оптимальных внешних условиях. Тогда клеточная популяция, которая разовьется из такой клетки, будет в основном состоять из крупных, быстрорастущих клеток, имеющих короткий клеточный цикл. В терминах развитой выше модели это будут клетки, которые развиваются по R-фенотипу. Однако время от времени в популяции будут появляться мелкие клетки, которые будут медленно расти и редко делиться, но при этом оставаться вполне жизнеспособными. Такие клетки мы идентифицируем как клетки, которые растут по другому фенотипу, который мы назвали S-фенотип. Также в этих популяциях с некоторой (возможно с исчезающе малой частотой) будут появляться клетки третьего типа. Они также мелкие по размерам, но в них интенсивность метаболических

процессов постепенно падает вплоть до потери жизнеспособности. Причем появляться такие клетки-самоубийцы будут без видимых внешних причин, так как единственным движущим фактором реализации подобной стратегии являются неизбежные флуктуации, возникающие при перераспределении растворенных веществ материнской клетки между дочерними.

### 3. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлена детерминированная модель клеточного цикла прокариот. В ней длительность клеточного цикла контролируется размерами клетки и наличием двух и более полных копий геномной ДНК. Скорости роста объема клетки и репликации ДНК согласованы на основе феноменологического закона о постоянстве инициаторной массы Donachi [27], времена репликации и деления определены в соответствии с инвариантами Cooper & Helmstetter [28], которые до сих пор успешно используются для моделирования клеточного цикла прокариот [42–44].

Мы представили набор значений параметров, при котором модель может реализовывать клеточный цикл как минимум двумя различными способами: R- и S-фенотипами. Клетки с R-фенотипом быстро делятся, обладают крупными размерами, в них протекает интенсивная репликация и метаболизм. S-клетки, наоборот: делятся намного реже, существенно мельче, и в них наблюдается низкий уровень метаболизма и репликации. Эта способность реализована в рамках модели, в которой внутриклеточные процессы описаны без привлечения механизмов обратной связи, создающих специальные условия для формирования бистабильности. Отсюда мы предполагаем, что наблюдаемая фенотипическая множественность является внутренним, имманентным свойством бактерий и в основе данного феномена лежат универсальные нелинейные свойства сопряженной системы транскрипции-трансляции, под управлением которой протекают все процессы клеточного цикла.

Таким образом, из анализа представленной модели мы прогнозируем, что одна и та же природная клетка в одних и тех же условиях может реализовывать клеточный цикл более чем одним способом. Т.е., реализовывать формулу размножения: *один генотип* → *два фенотипа*. При этом, общие принципы хранения и передачи наследственной информации, а также фундаментальные биохимические законы функционирования бактерий, как нелинейных, динамических, диссипативных и самовоспроизводящихся систем, достаточны для реализации данной формулы и не требуют привлечения специальных молекулярно-генетических регуляторных триггерных механизмов. Очевидно, что данный вариант размножения является более сложным, по сравнению с вариантом, реализующим формулу размножения: *один генотип* → *один фенотип*.

Обсудим вопрос, получают ли клетки, реализующие формулу размножения: *один генотип* → *два фенотипа*, какие-либо преимущества перед клетками, которые размножаются по единственному фенотипу?

Обратим внимание на тот факт, что в природе клетки живут в условиях непостоянства внешней среды и часто подвергаются стрессовым воздействиям. Естественно предположить, что активно растущие клетки, в которых реализуется высокий уровень метаболизма и репликации, более чувствительны к стрессовым воздействиям среды, по сравнению с клетками, которые растут медленно и имеют низкий уровень репликации и метаболизма. Т.е. R- фенотипы более чувствительны к стрессу, чем S-фенотипы. Иными словами, бифенотипическая стратегия размножения имеет эволюционное преимущество перед монофенотипической.

Подтверждением этому, на наш взгляд, являются экспериментально-теоретические исследования адаптации клеток *E. coli* к условиям внешней среды, в которых продемонстрировано, что в условиях перехода от одного источника питания к другому, а также в условиях недостатка питательных ресурсов, т.е. в условиях стресса, в

генетически однородной популяции возникает фенотипическая гетерогенность по скорости роста клеток, а, следовательно, и по уровню метаболизма [17, 18].

Мы высказываем гипотезу, что возможность реализовывать клеточный цикл двумя различными способами не только многократно реализовалась в природных клетках, но и закрепились на генетическом уровне путем возникновения специальных молекулярно-генетических механизмов, которые у различных видов организмов характеризуются существенным разнообразием.

Таким свойством обладают, например, широко распространенные в живых организмах триггерные механизмы, организованные по типу обратной связи, и характерные для многих стресс-регулируемых систем, в том числе и токсин-антитоксиновых (см. обзор [45]). Поэтому неудивительно, что особенности функционирования именно этих систем [22–24] связывают с механизмами возникновения клеток, обладающих персистентным фенотипом [20, 46, 47], общая характеристика которых так хорошо совпадает с предсказанным в модели S-фенотипом клеточного цикла (см. раздел 2.3).

Предлагаемая нами гипотеза происхождения бимодального распределения клеток по скорости роста, размерам клетки и уровню метаболизма позволяет объяснить характеристики персистентных клеток [20, 46, 47] на основе базовых свойств системы транскрипции-трансляции, присущей всем живым организмам, и в этом смысле наша гипотеза универсальна и применима к эволюционно далеким по происхождению видам прокариот.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (№ 16-01-00237) и проекта фундаментальных исследований СО РАН «Генетические основы молекулярной генетики, клеточной биологии, биоинформатики и биотехнологии» № 0324-2015-0003.

ПРИЛОЖЕНИЕ.

РАЗНОСТНАЯ СХЕМА ДЛЯ ЧИСЛЕННОГО ИНТЕГРИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ УРАВНЕНИЙ (10)

Введем следующие обозначения для концентраций веществ:  $p = P/V$ ,  $r = R/V$ ,  $m = M/V$ ,  $c = C/V$ ,  $d = D/V$ ,  $z = Z/V$ ,  $p_{buf} = P_{buf}/V$ ,  $r_{buf} = R_{buf}/V$ ,  $c_{buf} = C_{buf}/V$ ,  $d_{buf} = D_{buf}/V$ ,  $m_{buf} = M_{buf}/V$ ,  $p_{m,buf} = P_{m,buf}/V$ ,  $r_{m,buf} = R_{m,buf}/V$ ,  $m_{m,buf} = M_{m,buf}/V$ ,  $c_{m,buf} = C_{m,buf}/V$ ,  $d_{m,buf} = D_{m,buf}/V$ ,  $mrna_P = mRNA_P/V$ ,  $mrna_R = mRNA_R/V$ ,  $mrna_C = mRNA_C/V$ ,  $mrna_M = mRNA_M/V$ ,  $mrna_D = mRNA_D/V$ ,  $g_{buf,P} = G_{buf,P}/V$ ,  $g_{buf,R} = G_{buf,R}/V$ ,  $g_{buf,C} = G_{buf,C}/V$ ,  $g_{buf,M} = G_{buf,M}/V$ ,  $g_{buf,D} = G_{buf,D}/V$ ,  $w_P = W_P/V$ ,  $w_R = W_R/V$ ,  $w_C = W_C/V$ ,  $w_M = W_M/V$ ,  $w_D = W_D/V$ .

Также обозначим:

$$\left\{ \begin{array}{l} \Psi_{m,X} = \frac{\left[ \max\left(\frac{G_X}{V} - \frac{g_{buf,X}}{e_{P,X}}, 0\right) \right]}{K_{m,X}} \frac{z}{K_{Z,bufm,X} + z} \frac{\left(\frac{w_P}{K_{m,X}}\right)^{h_{m,X}-1}}{1 + \left(\frac{w_P}{K_{m,X}}\right)^{h_{m,X}}}, \quad X = P, R, M, C, D, \\ \Psi_X = \frac{\left[ \max\left(mrna_X - \frac{x_{buf}}{e_{C,X}}, 0\right) \right]}{K_X} \frac{z}{K_{Z,bufp,X} + z} \frac{\left(\frac{w_C}{K_X}\right)^{h_X-1}}{1 + \left(\frac{w_C}{K_X}\right)^{h_X}}, \quad (x, X) = (p, P), (r, R), \\ (m, M), (c, C), (d, D), \\ \Psi_S = \frac{z}{K_{Z,S} + z}, \quad \Psi_{sim,X} = \frac{z}{K_{Zsim,X} + z}, \quad \Psi_{sin,X} = \frac{z}{K_{Zsin,X} + z}, \quad X = P, R, M, C, D, \\ \zeta_X = \left(\frac{x}{K_{D,X,W}}\right)^{n_X-1}, \quad (x, X) = (p, P), (r, R), (c, C), (d, D). \end{array} \right.$$

$$k_{dm,X} = k_{cdm,X} + k_{dm,D,X} \frac{w_D}{K_{dm,D,X}} \frac{\left(\frac{mrna_X}{K_{dm,D,X}}\right)^{h_{dm,D,X}-1}}{1 + \left(\frac{mrna_X}{K_{dm,D,X}}\right)^{h_{dm,D,X}}}, \quad X = P, R, M, C, D, ,$$

$$k_{d,X} = k_{cd,X} + k_{d,D,X} \frac{w_D}{K_{d,D,X}} \frac{\left(\frac{x}{K_{d,D,X}}\right)^{h_{d,D,X}-1}}{1 + \left(\frac{x}{K_{d,D,X}}\right)^{h_{d,D,X}}}, \quad (x, X) = (p, P), (r, R), (m, M), (c, C), (d, D),$$

$$k_{d,W_X} = k_{cd,W_X} + k_{d,D,W_X} \frac{w_D}{K_{d,D,W_X}} \frac{\left(\frac{w_X}{K_{d,D,W_X}}\right)^{h_{d,D,W_X}-1}}{1 + \left(\frac{w_X}{K_{d,D,W_X}}\right)^{h_{d,D,W_X}}}, \quad X = P, R, M, C, D, ,$$

$$k_{totl,util} = \left( k_{out,z} S + \Delta_{z,S} k_S w_R \frac{1}{K_{S,Z} + z} \frac{S}{V} + \Delta_{gz} k_{elong, repl} \frac{G_f}{K_{Zsin,G_f} + z} + \sum_{X=P,R,M,C,D} \left( \Delta_{Zsinm,Gbuf,X} k_{sinm,X} \frac{G_{buf,X}}{K_{Zsinm,X} + z} + \Delta_{z,sin,X} k_{sin,X} \frac{x_{buf}}{K_{Zsin,X} + z} \right) \right).$$

Перепишем систему (10) из текста статьи с учетом введенных обозначений:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \underbrace{\Delta_S k_S \frac{W_R}{V} \Psi_S S}_{\text{рост поверхности}} - \underbrace{k_{d,S} S}_{\text{рециклизация}}, \quad V = \rho S, \\ \frac{dZ}{dt} &= \underbrace{k_{in,z} S}_{\text{приток ресурса}} - \underbrace{k_{totl,util} Z}_{\text{расход ресурса}}, \\ \frac{dG_{buf,X}}{dt} &= k_{bufm,X} \Psi_{m,X} W_P - k_{sinm,X} \Psi_{sinm,X} G_{buf,X}, \quad X = P, R, M, C, D, \\ \frac{dmRNA_X}{dt} &= k_{sinm,X} \Psi_{sinm,X} G_{buf,X} - k_{dm,X} mRNA_X, \quad X = P, R, M, C, D, \\ \frac{dX_{buf}}{dt} &= k_{buf,X} \Psi_X W_C - k_{sin,X} \Psi_{sin,X} X_{buf}, \quad X = P, R, M, C, D, \\ \frac{dX}{dt} &= k_{sin,X} \Psi_{sin,X} X_{buf} + n_{1,X} k_{wX} W_X - (k_{d,X} + n_{1,X} k_{wX} \zeta_X) X, \quad X = P, R, C, M, D, \\ \frac{dW_P}{dt} &= k_{WP} \zeta_P P - \sum_{X=P,R,M,C,D} \left( \frac{dG_{buf,X}}{dt} \right) - (k_{WP} + k_{d,W_P}) W_P, \\ \frac{dW_C}{dt} &= k_{WC} \zeta_C C - 2 \sum_{X=P,R,M,C,D} \left( \frac{dX_{buf}}{dt} \right) - (k_{WC} + k_{d,W_C}) W_C, \\ \frac{dW_D}{dt} &= k_{WD} \zeta_D X - (k_{WD} + k_{d,W_C}) W_D, \\ \frac{dW_R}{dt} &= k_{WR} \zeta_R R - \left( k_{WR} + k_S \Psi_S \frac{S}{V} + k_{d,W_R} \right) W_R. \end{aligned} \right. \quad (A1)$$

Далее запишем уравнения (A1), начиная с третьего, в разностном виде:



$$\left\{ \begin{aligned}
 \frac{G_{buf,X,1} - G_{buf,X,0}}{h} &= k_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0} W_{p,1} - k_{bufm,X} \Psi_{m,X,0} G_{buf,X,1}, \quad X = P, R, M, C, D, \\
 \frac{mRNA_{X,1} - mRNA_{X,0}}{h} &= k_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0} G_{buf,X,1} - k_{dm,X} mRNA_{X,1}, \quad X = P, R, M, C, D, \\
 \frac{X_{buf,1} - X_{buf,0}}{h} &= k_{buf,X} \Psi_{X,0} W_{C,1} - k_{sin,X} \Psi_{sin,X,0} X_{buf,1}, \quad X = P, R, M, C, D, \\
 \frac{X_1 - X_0}{h} &= k_{sin,X} \Psi_{sin,X,0} X_{buf,1} - hn_{1,X} k_{WX} W_{X,1} + (k_{d,X} + n_{1,X} k_{WX} H_{X,0}) X_1, \quad X = P, R, C, M, D, \\
 \frac{W_{P,1} - W_{P,0}}{h} &= \frac{\sum_{X=P,R,M,C,D} G_{buf,X,0}}{h} - (k_{WP} + k_{d,W_P}) W_{P,1} - \frac{\sum_{X=P,R,M,C,D} G_{buf,X,1}}{h} - k_{WP} H_{P,0} P_1, \\
 \frac{W_{C,1} - W_{C,0}}{h} &= k_{WC} \zeta_{C,0} C_1 + 2 \frac{\sum_{X=P,R,M,C,D} X_{buf,0}}{h} - (k_{WC} + k_{d,W_C}) W_{C,1} - 2 \frac{\sum_{X=P,R,M,C,D} X_{buf,1}}{h} - h, \\
 \frac{W_{D,1} - W_{D,0}}{h} &= k_{WD} \zeta_{D,0} X_1 - (k_{WD} + k_{d,W_D}) W_{D,1}, \\
 \frac{W_{R,1} - W_{R,0}}{h} &= k_{WR} \zeta_{R,0} R_1 - \left( k_{WR} + \frac{k_S}{\rho} \Psi_{S,0} + k_{d,W_R} \right) W_{R,1},
 \end{aligned} \right. \quad (A2)$$

где

$$\begin{aligned}
 G_{buf,X,1} &= G_{buf,X}(t+h), \quad G_{buf,X,0} = G_{buf,X}(t), \\
 \Psi_{S,1} &= \Psi_S(t+h), \quad \Psi_{S,0} = \Psi_S(t), \\
 \Psi_{sinm,X,1} &= \Psi_{sinm,X}(t+h), \quad \Psi_{sinm,X,0} = \Psi_{sinm,X}(t), \\
 \Psi_{sin,X,1} &= \Psi_{sin,X}(t+h), \quad \Psi_{sin,X,0} = \Psi_{sin,X}(t), \\
 mRNA_{X,1} &= mRNA_X(t+h), \quad mRNA_{X,0} = mRNA_X(t), \\
 W_{X,1} &= W_X(t+h), \quad W_{X,0} = W_X(t), \quad X_1 = X(t+h), \quad X_0 = X(t), \\
 \zeta_{X,1} &= \zeta_X(t+h), \quad \zeta_{X,0} = \zeta_X(t).
 \end{aligned}$$

Преобразуем систему (A2):

$$\left\{ \begin{aligned}
 (1 + hk_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0}) G_{buf,X,1} - hk_{bufm,X} \Psi_{m,X,0} W_{p,1} &= G_{buf,X,0}, \quad X = P, R, M, C, D, \\
 (1 + hk_{dm,X}) mRNA_{X,1} - hk_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0} G_{buf,X,1} &= mRNA_{X,0}, \quad X = P, R, M, C, D, \\
 (1 + hk_{sin,X} \Psi_{sin,X,0}) X_{buf,1} - hk_{buf,X} \Psi_{X,0} W_{C,1} &= X_{buf,0}, \quad X = P, R, M, C, D, \\
 (1 + hk_{d,X} + hn_{1,X} k_{WX} \zeta_{X,0}) X_1 - hk_{sin,X} \Psi_{sin,X,0} X_{buf,1} - hn_{1,X} k_{WX} W_{X,1} &= X_0, \quad X = P, R, C, M, D, \\
 (1 + hk_{WP} + hk_{d,W_P}) W_{P,1} + \sum_{X=P,R,M,C,D} G_{buf,X,1} - hk_{WP} \zeta_{P,0} P_1 &= W_{P,0} + \sum_{X=P,R,M,C,D} G_{buf,X,0}, \quad \Rightarrow \\
 (1 + hk_{WC} + hk_{d,W_C}) W_{C,1} + 2 \sum_{X=P,R,M,C,D} X_{buf,1} - hk_{WC} \zeta_{C,0} C_1 &= W_{C,0} + 2 \sum_{X=P,R,M,C,D} X_{buf,0}, \\
 (1 + hk_{WD} + hk_{d,W_D}) W_{D,1} - hk_{WD} \zeta_{D,0} X_1 &= W_{D,0}, \\
 \left( 1 + hk_{WR} + h \frac{k_S}{\rho} \Psi_{S,0} + hk_{d,W_R} \right) W_{R,1} - hk_{WR} \zeta_{R,0} R_1 &= W_{R,0}.
 \end{aligned} \right.$$

$$\begin{cases}
 (1 + hk_{\text{sim},X} \Psi_{\text{sim},X,0}) G_{\text{buf},X,1} - hk_{\text{buf},X} \Psi_{m,X,0} W_{p,1} = G_{\text{buf},X,0}, & X = P, R, M, C, D, \\
 (1 + hk_{\text{dm},X}) mRNA_{X,1} - hk_{\text{sim},X} \Psi_{\text{sim},X,0} G_{\text{buf},X,1} = mRNA_{X,0}, & X = P, R, M, C, D, \\
 (1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0}) X_{\text{buf},1} - hk_{\text{buf},X} \Psi_{X,0} W_{C,1} = X_{\text{buf},0}, & X = P, R, M, C, D, \\
 (1 + hk_{d,X} + hn_{1,X} k_{\text{WX}} \zeta_{X,0}) X_1 - hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0} X_{\text{buf},1} - hn_{1,X} k_{\text{WX}} W_{X,1} = X_0, & X = P, R, M, D, \\
 (1 + hk_{d,C} + hn_{1,C} k_{\text{WC}} \zeta_{C,0}) C_1 - hk_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0} \frac{hk_{\text{buf},C} \Psi_{C,0}}{(1 + hk_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0})} W_{C,1} - hn_{1,C} k_{\text{WC}} W_{C,1} = C_0 + h \frac{k_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0} C_{\text{buf},0}}{(1 + hk_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0})}, \\
 \left( 1 + hk_{\text{WP}} + hk_{d,W_P} + h \sum_{X=P,R,M,C,D} \frac{k_{\text{buf},X} \Psi_{m,X,0}}{(1 + hk_{\text{sim},X} \Psi_{\text{sim},X,0})} \right) W_{P,1} - hk_{\text{WP}} \zeta_{P,0} P_1 = W_{P,0} + h \sum_{\substack{X=P,R, \\ M,C,D}} \frac{k_{\text{sim},X} \Psi_{\text{sim},X,0} G_{\text{buf},X,0}}{(1 + hk_{\text{sim},X} \Psi_{\text{sim},X,0})}, \\
 \left( 1 + hk_{\text{WC}} + hk_{d,W_C} + 2h \sum_{X=P,R,M,C,D} \frac{k_{\text{buf},X} \Psi_{X,0}}{(1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0})} \right) W_{C,1} - hk_{\text{WC}} \zeta_{C,0} C_1 = W_{C,0} + 2h \sum_{\substack{X=P,R, \\ M,C,D}} \frac{k_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0} X_{\text{buf},0}}{(1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0})}, \\
 (1 + hk_{\text{WD}} + hk_{d,W_D}) W_{D,1} - hk_{\text{WD}} \zeta_{D,0} X_1 = W_{D,0}, \\
 \left( 1 + hk_{\text{WR}} + h \frac{k_S}{\rho} \Psi_{S,0} + hk_{d,W_R} \right) W_{R,1} - hk_{\text{WR}} \zeta_{R,0} R_1 = W_{R,0}.
 \end{cases}$$

С учетом обозначений:

$$\Omega_{m,X,i} = \frac{k_{\text{buf},X} \Psi_{m,X,i}}{(1 + hk_{\text{sim},X} \Psi_{\text{sim},X,i})}, \quad \Omega_{m,i} = \sum_{X=P,R,M,C,D} \Omega_{m,X,i},$$

$$\Omega_{X,i} = \frac{k_{\text{buf},X} \Psi_{X,i}}{(1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,i})}, \quad \Omega_i = \sum_{X=P,R,M,C,D} \Omega_{X,i}, \quad X = P, R, C, M, D, \quad i = 0, 1,$$

получаем систему на  $C_1$  и  $W_{C,1}$ :

$$\begin{pmatrix}
 \underbrace{\begin{pmatrix} 1 + hk_{d,C,0} + \\ n_{1,C} hk_{\text{WC}} \zeta_{C,0} \end{pmatrix}}_{a_{C,11}} & \underbrace{-n_{1,C} hk_{\text{WC}} + hk_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0} h \Omega_{C,0}}_{a_{C,12}} \\
 \underbrace{-hk_{\text{WC}} \zeta_{C,0}}_{a_{C,21}} & \underbrace{\left( (1 + hk_{\text{WC}} + hk_{d,W_C,0}) + 2h \Omega_0 \right)}_{a_{C,22}}
 \end{pmatrix}
 \begin{pmatrix} C_1 \\ W_{C,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \underbrace{C_0 + h \frac{k_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0} C_{\text{buf},0}}{(1 + hk_{\text{sin},C} \Psi_{\text{sin},C,0})}}_{b_{C,1}} \\ \underbrace{W_{C,0} + 2h \sum_{X=P,R,M,C,D} \frac{k_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0} X_{\text{buf},X,0}}{(1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0})}}_{b_{P,2}} \end{pmatrix}$$

$$\text{Det}_C = a_{C,11} a_{C,22} - a_{C,12} a_{C,21}, \quad \text{Det}_{C,1} = b_{C,1} a_{C,22} + b_{C,2} a_{C,12}, \quad \text{Det}_{C,2} = b_{C,1} a_{C,21} + b_{C,2} a_{C,11}.$$

Откуда находим

$$C_1 = \frac{\text{Det}_{C,1}}{\text{Det}_C}, \quad W_{C,1} = \frac{\text{Det}_{C,2}}{\text{Det}_C}.$$

Из уравнения:

$$(1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0}) X_{\text{buf},1} - hk_{\text{buf},X} \Psi_{X,0} W_{C,1} = X_{\text{buf},0}, \quad X = P, R, M, C, D,$$

выражаем

$$X_{\text{buf},1} = \frac{X_{\text{buf},0} + hk_{\text{buf},X} \Psi_{X,0} W_{C,1}}{(1 + hk_{\text{sin},X} \Psi_{\text{sin},X,0})}, \quad X = P, R, M, C, D.$$

Система на  $P_1$  и  $W_{P,1}$  имеет следующий вид:

$$\begin{pmatrix} \underbrace{\left( \begin{matrix} 1 + hk_{d,P,0} + \\ n_{1,P} hk_{WP} \zeta_{P,0} \end{matrix} \right)}_{a_{P,11}} & \underbrace{-n_{1,P} hk_{WP}}_{a_{P,12}} \\ \underbrace{-hk_{WP} \zeta_{P,0}}_{a_{P,21}} & \underbrace{\left( (1 + hk_{WP} + hk_{d,W_P,0}) + h\Omega_{m,0} \right)}_{a_{P,22}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_1 \\ W_{P,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \underbrace{P_0 + hk_{sin,P} \Psi_{sin,P,0} P_{buf,1}}_{b_{P,1}} \\ \underbrace{W_{P,0} + h \sum_{X=P,R,M,C,D} \frac{k_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0} G_{buf,X,0}}{(1 + hk_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0})}}_{b_{P,2}} \end{pmatrix}$$

$$Det_P = a_{P,11}a_{P,22} - a_{P,12}a_{P,21}, \quad Det_{P,1} = b_{P,1}a_{P,22} + b_{P,2}a_{P,12}, \quad Det_{P,2} = b_{P,1}a_{P,21} + b_{P,2}a_{P,11}.$$

Из нее имеем:

$$P_1 = \frac{Det_{P,1}}{Det_P}, \quad W_{P,1} = \frac{Det_{P,2}}{Det_P}.$$

Система на  $R_1$  и  $W_{R,1}$  имеет следующий вид:

$$\begin{pmatrix} \underbrace{\left( \begin{matrix} 1 + hk_{d,R,0} + \\ n_{1,R} hk_{WR} \zeta_{R,0} \end{matrix} \right)}_{a_{R,11}} & \underbrace{-(n_{1,R} hk_{WR})}_{a_{R,12}} \\ \underbrace{-hk_{WR} \zeta_{R,0}}_{a_{R,21}} & \underbrace{\left( 1 + hk_S \frac{S_0}{V_0} + hk_{WR} + hk_{d,W_R,0} \right)}_{a_{R,22}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} R_1 \\ W_{R,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \underbrace{R_0 + hk_{sin,R} \Psi_{sin,R,0} R_{buf,1}}_{b_{R,1}} \\ \underbrace{W_{R,0}}_{b_{R,2}} \end{pmatrix},$$

$$Det_R = a_{R,11}a_{R,22} - a_{R,12}a_{R,21}, \quad Det_{R,1} = b_{R,1}a_{R,22} + b_{R,2}a_{R,12}, \quad Det_{R,2} = b_{R,1}a_{R,21} + b_{R,2}a_{R,11}.$$

Откуда имеем:

$$R_1 = \frac{Det_{R,1}}{Det_R}, \quad W_{R,1} = \frac{Det_{R,2}}{Det_R}.$$

Из системы

$$\begin{pmatrix} \underbrace{\left( \begin{matrix} 1 + hk_{d,D,0} + n_{1,D} hk_{WD} \zeta_{D,0} \end{matrix} \right)}_{a_{D,11}} & \underbrace{-(n_{1,D} hk_{WD})}_{a_{D,12}} \\ \underbrace{-hk_{WD} \zeta_{D,0}}_{a_{D,21}} & \underbrace{\left( 1 + hk_{WD} + hk_{d,W_D,0} \right)}_{a_{D,22}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_1 \\ W_{D,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \underbrace{D_0 + hk_{sin,D} \Psi_{sin,D,0} D_{buf,1}}_{b_{D,1}} \\ \underbrace{W_{D,0}}_{b_{D,2}} \end{pmatrix},$$

$$Det_D = a_{D,11}a_{D,22} - a_{D,12}a_{D,21}, \quad Det_{D,1} = b_{D,1}a_{D,22} + b_{D,2}a_{D,12}, \quad Det_{D,2} = b_{D,1}a_{D,21} + b_{D,2}a_{D,11},$$

ВЫЧИСЛЯЕМ

$$D_1 = \frac{Det_{D,1}}{Det_D}, \quad W_{D,1} = \frac{Det_{D,2}}{Det_D}.$$

Из

$$\left( 1 + hk_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0} \right) G_{buf,X,1} - hk_{bufm,X} \Psi_{m,X,0} W_{P,1} = G_{buf,X,0}, \quad X = P, R, M, C, D,$$

ВЫЧИСЛЯЕМ

$$G_{buf,X,1} = \frac{G_{buf,X,0} + hk_{bufm,X} \Psi_{m,X,0} W_{P,1}}{1 + hk_{sinm,X} \Psi_{sinm,X,0}}, \quad X = P, R, M, C, D.$$

Из

$$(1 + hk_{dm,X,0})MRNA_{X,1} - hk_{sim,X} \Psi_{sim,X,0} G_{buf,X,1} = MRNA_{X,0}, \quad X = P, R, M, C, D,$$

имеем

$$MRNA_{X,1} = \frac{MRNA_{X,0} + hk_{sim,X} \Psi_{sim,X,0} G_{buf,X,1}}{1 + hk_{dm,X,0}}, \quad X = P, R, M, C, D.$$

Собирая все вместе, и добавляя уравнения на  $S, V, Z$ , имеем окончательную итерационную схему для численного интегрирования системы (10) из текста статьи.

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{Det_{C,1}}{Det_C}, & W_{C,1} &= \frac{Det_{C,2}}{Det_C}, \\ X_{buf,1} &= \frac{X_{buf,0} + hW_{C,1} \Omega_{X,0}}{1 + hk_{sin,X}}, & X &= P, R, M, C, D, \\ P_1 &= \frac{Det_{P,1}}{Det_P}, & W_{P,1} &= \frac{Det_{P,2}}{Det_P}, \\ R_1 &= \frac{Det_{R,1}}{Det_R}, & W_{R,1} &= \frac{Det_{R,2}}{Det_R}, \\ D_1 &= \frac{Det_{D,1}}{Det_D}, & W_{D,1} &= \frac{Det_{D,2}}{Det_D}, \\ G_{buf,X,1} &= \frac{G_{buf,X,0} + hk_{bufm,X} \Psi_{m,X,0} W_{P,1}}{1 + hk_{sim,X} \Psi_{sim,X,0}}, & X &= P, R, M, C, D, \\ MRNA_{X,1} &= \frac{MRNA_{X,0} + hk_{sim,X} \Psi_{sim,X,0} G_{buf,X,1}}{1 + hk_{dm,X,0}}, & X &= P, R, M, C, D, \\ S_1 &= S_0 \left( 1 + h \Delta_S \frac{k_S}{\rho} \Psi_{S,0} W_{R,1} \right), & V_1 &= \rho S_1, & Z_1 &= \frac{Z_0 + hk_{in,z} S_1}{1 + hZ_{tot,util,0}}. \end{aligned} \tag{A3}$$

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferrell J.E.Jr. Self-perpetuating states in signal transduction: positive feedback, double-negative feedback and bistability. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2002. V. 14. P. 140–148.
2. Angeli D., Ferrell J.E. Jr., Sontag E.D. Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 1822–1827.
3. Ozbudak E.M., Thattai M., Lim H.N., Shraiman B.I., Van Oudenaarden A. Multistability in the lactose utilization network of *Escherichia coli*. *Nature.* 2004. V. 427. № 6976. P. 737–740.
4. Smits W.K., Kuipers O.P., Veening J.W. Phenotypic variation in bacteria: the role of feedback regulation. *Nat. Rev. Microbiol.* 2006. V. 4. № 4. P. 259–271.
5. Dubnau D., Losick R. Bistability in bacteria. *Mol. Microbiol.* 2006. V. 61. P. 564–572.
6. Piggot P. Epigenetic switching: bacteria hedge bets about staying or moving. *Curr. Biol.* 2010. V. 20. № 11. P. R480–482.
7. Avendaño M.S., Leidy C., Pedraza J.M. Tuning the range and stability of multiple phenotypic states with coupled positive-negative feedback loops. *Nat. Commun.* 2013. V. 4. Article No 2605.
8. Kaern M., Elston T.C., Blake W.J., Collins J.J. Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes. *Nat. Rev. Genet.* 2005. V. 6. P. 451–464.
9. Sureka K., Ghosh B., Dasgupta A., Basu J., Kundu M., Bose I. Positive feedback and noise activate the stringent response regulator rel in mycobacteria. *PLoS One.* 2008. V. 3. № 3. Article No e1771. doi: [10.1371/journal.pone.0001771](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001771).
10. To T.L., Maheshri N. Noise can induce bimodality in positive transcriptional feedback loops without bistability. *Science.* 2010. V. 327. № 5969. P. 1142–1145.
11. Zheng X.D., Yang X.Q., Tao Y. Bistability, probability transition rate and first-passage time in an autoactivating positive-feedback loop. *PLoS One.* 2011. V. 6. № 3. Article No e17104. doi: [10.1371/journal.pone.0017104](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017104).
12. Shu C.C., Chatterjee A., Dunny G., Hu W.S., Ramkrishna D. Bistability versus bimodal distributions in gene regulatory processes from population balance. *PLoS Comput. Biol.* 2011. V. 7. № 8. Article No e1002140.
13. Ghosh S., Banerjee S., Bose I. Emergent bistability: Effects of additive and multiplicative noise. *Eur. Phys. J. E Soft. Matter.* 2012. V. 35. P. 11. doi: [10.1140/epje/i2012-12011-4](https://doi.org/10.1140/epje/i2012-12011-4).
14. Thomas P., Popović N., Grima R. Phenotypic switching in gene regulatory networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. №. 19. P. 6994–6999.
15. Casadesús J., Low D.A. Programmed heterogeneity: epigenetic mechanisms in bacteria. *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 13929–13935.
16. Stewart E.J., Madden R., Paul G., Taddei F. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. *PLoS Biol.* 2005. V. 3. № 2. P. e45.
17. Ghosh S., Sureka K., Ghosh B., Bose I., Basu J., Kundu M. Phenotypic heterogeneity in mycobacterial stringent response. *BMC Syst. Biol.* 2011. V. 5. P. 18.
18. Kotte O., Volkmer B., Radzikowski J.L., Heinemann M. Phenotypic bistability in *Escherichia coli*'s central carbon metabolism. *Mol. Syst. Biol.* 2014. V. 10. P. 736.
19. Klapper I., Gilbert P., Ayati B.P., Dockery J., Stewart P.S. Senescence can explain microbial persistence. *Microbiology.* 2007. V. 153. P. 3623–3630.
20. Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science.* 2004. V. 305. P. 1622–1625.
21. Verstraeten N., Knapen W., Fauvart M., Michiels J. A Historical Perspective on Bacterial Persistence. *Methods Mol. Biol.* 2016. V. 1333. P. 3–13.
22. Dörr T., Vulić M., Lewis K. Ciprofloxacin causes persister formation by inducing the TisB toxin in *Escherichia coli*. *PLoS Biol.* 2010. V. 8. № 2. Article No e1000317.

23. Fasani R.A., Savageau M.A. Molecular mechanisms of multiple toxin-antitoxin systems are coordinated to govern the persister phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. P. E2528–2537.
24. Gelens L., Hill L., Vandervelde A., Danckaert J., Loris R. A general model for toxin-antitoxin module dynamics can explain persister cell formation in *E. coli*. *PLoS Comput. Biol.* 2013. V. 9. Article No e1003190.
25. Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Согласование темпов роста объема клетки и репликации ДНК: математическая модель. *Матем. биология и биоинформ.* 2013. Т. 8. № 1. С. 66–92. doi: [10.17537/2013.8.66](https://doi.org/10.17537/2013.8.66).
26. Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Mathematical modeling of bacterial cell cycle: The problem of coordinating genome replication with cell growth. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2014. V. 12. № 3. Article No. 1450009. doi: [10.1142/S0219720014500097](https://doi.org/10.1142/S0219720014500097).
27. Donachie W.D. Relationship between cell size and time of initiation of DNA replication. *Nature*. 1968. V. 219. P. 1077–1079.
28. Cooper S., Helmstetter C.E. Chromosome replication and the division cycle of *Escherichia coli* B/r. *J. Mol. Biol.* 1968. V. 31. P. 619–644.
29. *Escherichia coli and Salmonella typhimurium: Cellular and Molecular Biology*. Ed. Neidhardt F.C. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1987. 1654 p.
30. Kennell D., Riezman H. Transcription and translation initiation frequencies of the *Escherichia coli lac* operon. *J. Mol. Biol.* 1977. V. 114. P. 1–21.
31. Zaritsky A., Woldringh C.L. Chromosome replication rate and cell shape in *Escherichia coli*: lack of coupling. *J. Bacteriol.* 1978. V. 135. № 2. P. 581–587.
32. Pedersen S., Reeh S., Friesen, D.J. Functional mRNA half-lives in *E. coli*. *Mol. Gen. Genet.* 1978. V. 166. P. 329–336.
33. Mosteller R.D., Goldstein R.V., Nishimoto K.R. Metabolism of individual proteins in exponentially growing *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 1980. V. 255. № 6. P. 2524–2532.
34. Selinger D.W., Saxena R.M., Cheung K.J., Church G.M., Rosenow C. Global RNA half-life analysis in *Escherichia coli* reveals positional patterns of transcript degradation. *Genome Res.* 2003. V. 13. № 2. P. 216–223.
35. Bernstein J.A., Lin P.H., Cohen S.N., Lin-Chao S. Global analysis of *Escherichia coli* RNA degradosome function using DNA microarrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. № 9. P. 2758–2763.
36. Jayapal K.P., Sui S., Philp R.J., Kok Y.J., Yap M.G., Griffin T.J., Hu W.S. Multitagging proteomic strategy to estimate protein turnover rates in dynamic systems. *J. Proteome Res.* 2010. V. 9. № 5. P. 2087–2097.
37. Taniguchi Y., Choi P.J., Li G.W., Chen H., Babu M., Hearn J., Emili A., Xie X.S. Quantifying *E. coli* proteome and transcriptome with single-molecule sensitivity in single cells. *Science*. 2010. V. 329. № 5991. P. 533–538.
38. Inouye M., Shaw J., Shen C. The assembly of a structural lipoprotein in the envelope of *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 1972. V. 247. № 24. P. 8154–8159.
39. Schaechter M., Maaloe O., Kjeldgaard N.O. Dependency on medium and temperature of cell size and chemical composition during balanced growth of *Salmonella typhimurium*. *J. Gen. Microbiol.* 1958. V. 19. P. 592–606.
40. Schaechter M., Williamson J.P., Hood J.R. Jr., Koch A.L. Growth, cell and nuclear divisions in some bacteria. *J. Gen. Microbiol.* 1962. V. 29. P. 421–434.
41. Yoshikawa H., O'Sullivan A., Sueoka N. Sequential replication of the *Bacillus subtilis* chromosome. III. Regulation of initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1964. V. 52. P. 973–980.
42. Zaritsky A., Vischer N., Rabinovitch A. Changes of initiation mass and cell dimensions by the 'eclipse'. *Mol. Microbiol.* 2007. V. 63. P. 15–21.

43. Zaritsky A., Wang P., Vischer N.O. Instructive simulation of the bacterial cell division cycle. *Microbiology*. 2011. V. 157. P. 1876–1885.
44. Grant M.A., Saggiaro C., Ferrari U., Bassetti B., Sclavi B., Cosentino Lagomarsino M. DnaA and the timing of chromosome replication in *Escherichia coli* as a function of growth rate. *BMC Syst. Biol.* 2011. V. 5. P. 201.
45. Soo V.W., Cheng H.Y., Kwan B.W., Wood T.K. *De novo* synthesis of a bacterial toxin/antitoxin system. *Sci. Rep.* 2014. V. 4. P. 4807.
46. Keren I., Shah D., Spoering A., Kaldalu N., Lewis K. Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2004. V. 186. P. 8172–8180.
47. Shah D., Zhang Z., Khodursky A., Kaldalu N., Kurg K., Lewis K. Persisters: a distinct physiological state of *E. coli*. *BMC Microbiol.* 2006. V. 6. P. 53.

Рукопись поступила в редакцию 30.03.2016.  
Дата опубликования 20.05.2016.