

IV117: Úvod do systémové biologie

David Šafránek

12.11.2008

Obsah

Motivy typu FFL

Motivy typu SIM

Topologické generalizace motivů

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Obsah

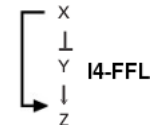
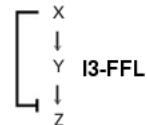
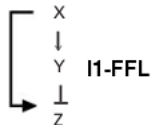
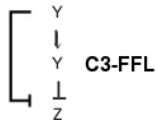
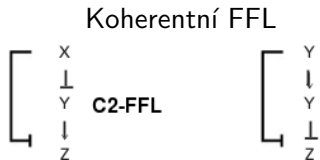
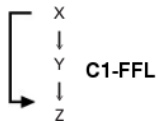
Motivy typu FFL

Motivy typu SIM

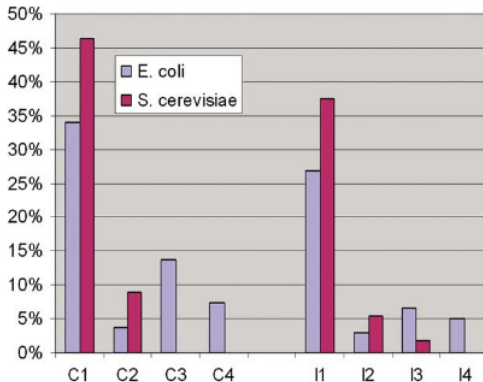
Topologické generalizace motivů

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Třída motivů Feed-Forward Loop

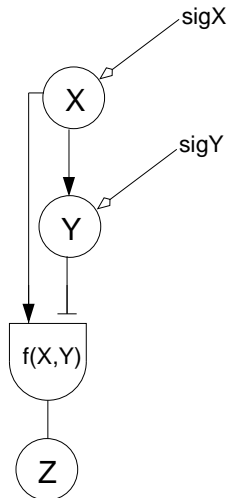


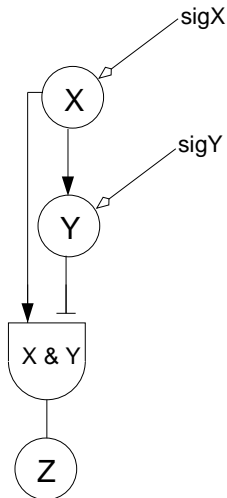
Třída motivů Feed-Forward Loop



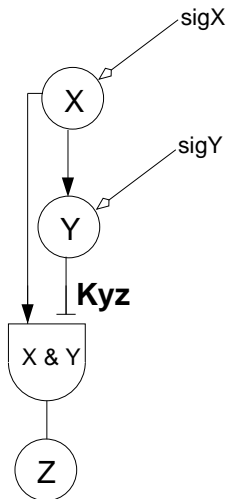
- poměrné zastoupení variant FFL (z celkového počtu 138 podgrafů tvaru FFL v *E. coli* a 56 v *S. cerevisiae*)

Schema I1-FFL



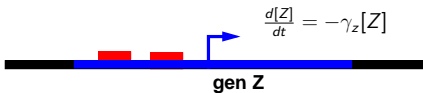
Schema I1-FFL – AND vstupní funkce

Schema I1-FFL-AND – vliv represoru

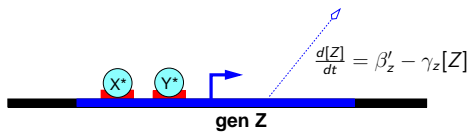
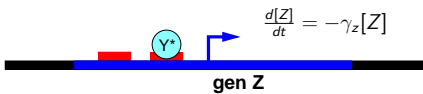
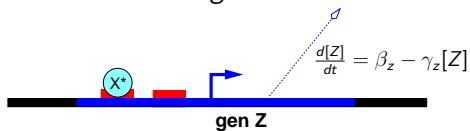


Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF

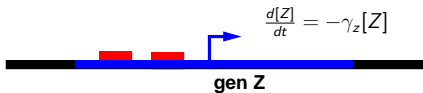


sigX ON

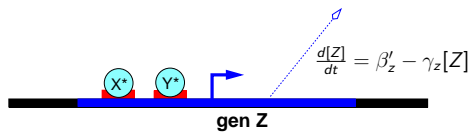
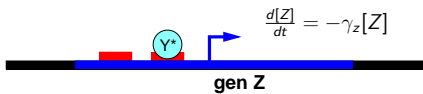
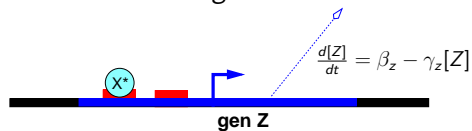


Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



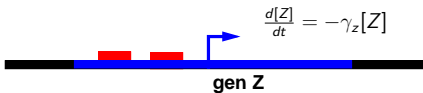
sigX ON



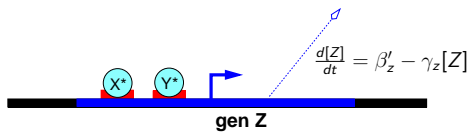
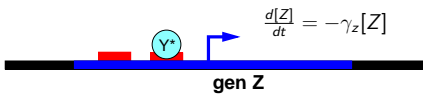
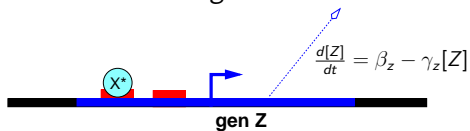
$$\beta'_z \ll \beta_z$$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



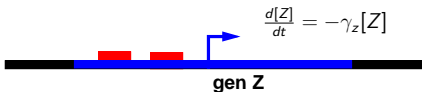
sigX ON



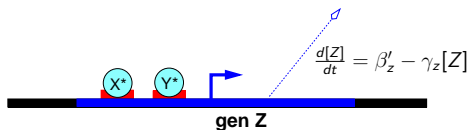
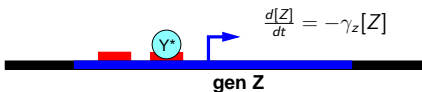
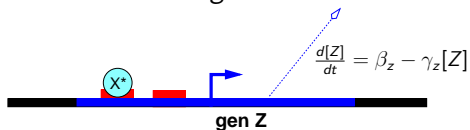
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



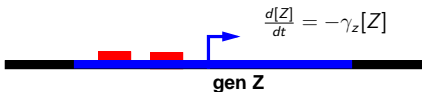
sigX ON



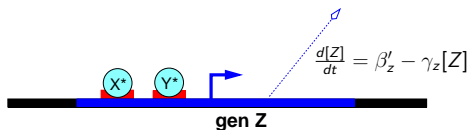
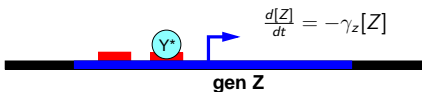
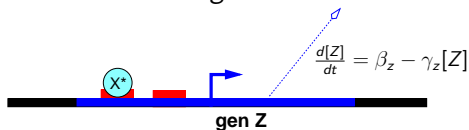
$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



sigX ON

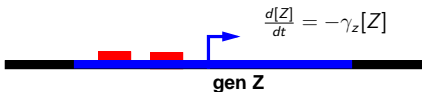


$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

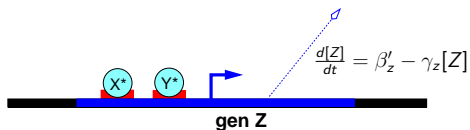
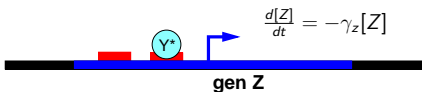
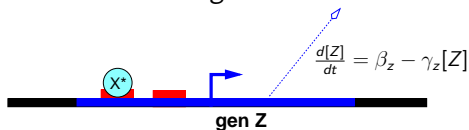
repsní faktor — $F = \frac{\beta_z}{\beta'_z}$

Možnosti výstupní regulace I1-FFL-AND

sigX OFF



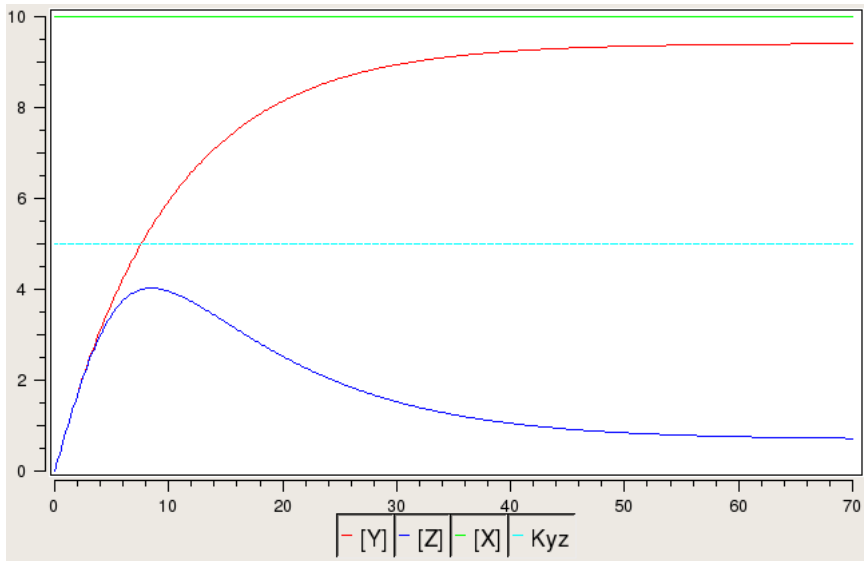
sigX ON



$$\beta'_z \ll \beta_z, Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}, Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$$

$$\text{repressní faktor} \text{ — } F = \frac{\beta_z}{\beta'_z} = \frac{Z_{st}}{Z'_{st}}$$

Analýza chování I1-FFL-AND



Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $sigX$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciální podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciální podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciální podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciální podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$
- v průběhu vývoje k Y_{st} $[Y]$ překročí prahovou hodnotu K_{yz} , která způsobí represi $[Z]$ od tohoto okamžiku (ukončení pulzu)

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciační podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$
- v průběhu vývoje k Y_{st} $[Y]$ překročí prahovou hodnotu K_{yz} , která způsobí represi $[Z]$ od tohoto okamžiku (ukončení pulzu)
- jaká je doba T_{rep} do dosažení tohoto okamžiku?

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciální podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$
- v průběhu vývoje k Y_{st} $[Y]$ překročí prahovou hodnotu K_{yz} , která způsobí represi $[Z]$ od tohoto okamžiku (ukončení pulzu)
- jaká je doba T_{rep} do dosažení tohoto okamžiku?

$$Y(T_{rep}) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y T_{rep}}) = K_{yz}$$

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND

- předpokládejme konstantní přítomnost $\text{sig}X$ v dostatečné koncentraci
- dále předpokládejme iniciální podmínky $Y(0) = 0$, $Z(0) = 0$
- pro vývoj $[Y]$ v čase platí:

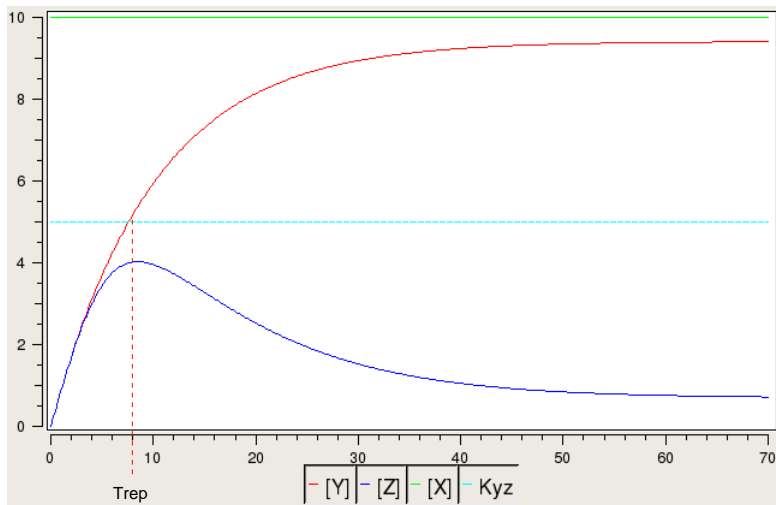
$$Y(t) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y t})$$

- $[Y]$ se vyvíjí ke stabilní koncentraci $Y_{st} = \frac{\beta_y}{\gamma_y}$
- v průběhu vývoje k Y_{st} $[Y]$ překročí prahovou hodnotu K_{yz} , která způsobí represi $[Z]$ od tohoto okamžiku (ukončení pulzu)
- jaká je doba T_{rep} do dosažení tohoto okamžiku?

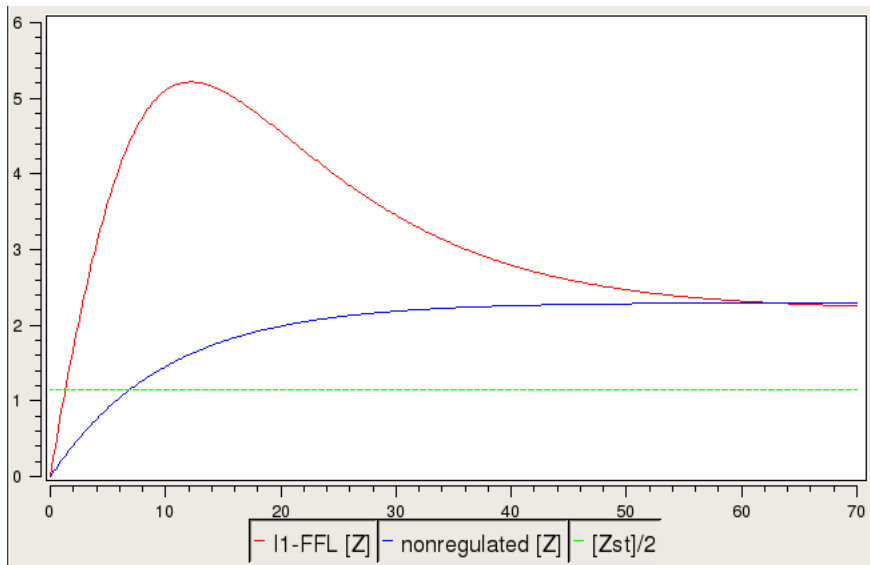
$$Y(T_{rep}) = Y_{st}(1 - e^{-\gamma_y T_{rep}}) = K_{yz}$$

$$T_{rep} = \frac{1}{\gamma_y} \ln \frac{1}{1 - \frac{K_{yz}}{Y_{st}}}$$

Doba náběhu pulzu I1-FFL-AND



Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy



Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$
- jaká je doba T (od iniciálního okamžiku) k dosažení $\frac{Z'_{st}}{2}$?

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$
- jaká je doba T (od iniciálního okamžiku) k dosažení $\frac{Z'_{st}}{2}$?

$$Z(T) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T})$$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$
- jaká je doba T (od iniciálního okamžiku) k dosažení $\frac{Z'_{st}}{2}$?

$$Z(T) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T}) = \frac{Z'_{st}}{2}$$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$
- jaká je doba T (od iniciálního okamžiku) k dosažení $\frac{Z'_{st}}{2}$?

$$Z(T) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T}) = \frac{Z'_{st}}{2} \Rightarrow$$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$
- jaká je doba T (od iniciálního okamžiku) k dosažení $\frac{Z'_{st}}{2}$?

$$Z(T) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T}) = \frac{Z'_{st}}{2} \Rightarrow$$

$$T = \frac{1}{\gamma_z} \ln \frac{1}{1 - \frac{Z'_{st}}{2Z_{st}}}$$

Analýza chování I1-FFL-AND – doba odezvy

- v iniciálním okamžiku předp. $[Z] = [Y] = 0$, koncentraci $[X]$ uvažujeme nenulovou konstantní, signály $sigX, sigY$ aktivní
- dokud $t < T_{rep}$, neprojevuje se účinek represoru Y
 $\Rightarrow Z$ se produkuje ke stabilní koncentraci $Z_{st} = \frac{\beta_z}{\gamma_z}$
- v čase T_{rep} nabývá Z koncentraci:

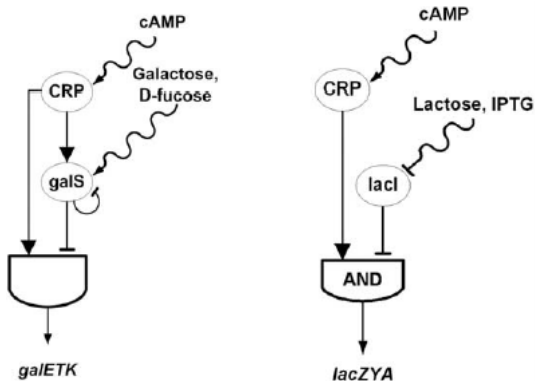
$$Z(T_{rep}) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T_{rep}})$$

- když $t \geq T_{rep}$, projevuje se účinek represoru
 $\Rightarrow Z$ degraduje k stabilní koncentraci $Z'_{st} = \frac{\beta'_z}{\gamma_z}$, $Z'_{st} < Z_{st}$
- jaká je doba T (od iniciálního okamžiku) k dosažení $\frac{Z'_{st}}{2}$?

$$Z(T) = Z_{st}(1 - e^{-\gamma_z T}) = \frac{Z'_{st}}{2} \Rightarrow$$

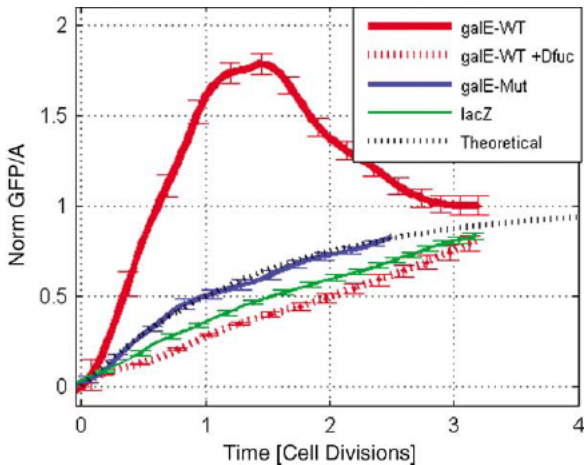
$$T = \frac{1}{\gamma_z} \ln \frac{1}{1 - \frac{Z'_{st}}{2Z_{st}}} = \frac{1}{\gamma_z} \ln \frac{2F}{2F - 1}$$

Zkrácení doby odezvy pomocí I1-FFL – experiment



S. Mangan, S. Itzkovitz, A. Zaslaver and U. Alon, The Incoherent Feed-forward Loop Accelerates the Response-time of the *gal* System of *Escherichia coli*. *JMB*, Vol 356 pp 1073-81 (2006).

Zkrácení doby odezvy pomocí I1-FFL – experiment



S. Mangan, S. Itzkovitz, A. Zaslaver and U. Alon, The Incoherent Feed-forward Loop Accelerates the Response-time of the gal System of Escherichia coli. *JMB*, Vol 356 pp 1073-81 (2006).

I1-FFL – shrnutí

- druhý nejzastoupenější 3-uzlový motiv
- způsobuje impuls v produkci regulovaného proteinu
- urychluje odezvu na vstupní signál
- funguje pouze v případě přítomnosti signálů *sigX* a *sigY*
- je citlivý na kladnou změnu *sigX*
 - v případě vypnutí *sigX* chování stejné jako bez I1-FFL
- vstupní funkce není monotonní vzhledem k X

Shai Kaplan, Anat Bren, Erez Dekel and Uri Alon, The incoherent feed-forward loop can generate non-monotonic input functions for genes
Mol. Systems Biology, 2008.

Motivy FFL – shrnutí

- prakticky zastoupené pouze varianty C1 a I1
- funkčnost je dána binární vstupní funkcí regulace cílového genu
- fungují buď na kladnou nebo zápornou změnu vstupního signálu
- citlivost na změnu vstupního signálu lze invertovat použitím komplementárního binárního operátoru ($\text{AND} \leftrightarrow \text{OR}$)
- proč nejsou zastoupeny v organismech další motivy FFL?
 - postupem evoluce dochází ke konvergenci k “nejefektivnější” regulaci
 - funkčnost některých ostatních FFL velmi podobná k výše uvedeným
 - např. I1 a I4 mají stejnou funkci (puls s krácením doby odezvy)
 - I1-AND má silnou vstupní logiku – flexibilně reaguje na signál sigX i sigY , kdežto I4-AND má vstupní logiku omezenější

Obsah

Motivy typu FFL

Motivy typu SIM

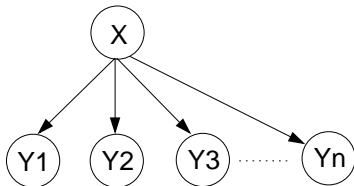
Topologické generalizace motivů

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

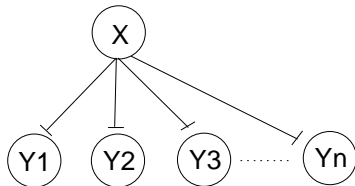
Schema motivu SIM

- SIM — Single Input Module
- má vždy 1 vstupní (regulující) uzel a n výstupních (regulovaných)
- hrany jsou vždy stejného typu

SIM+(n)

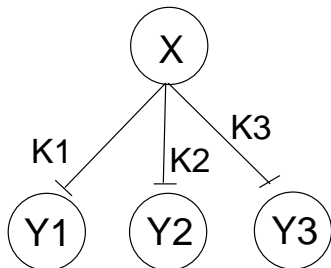


SIM-(n)



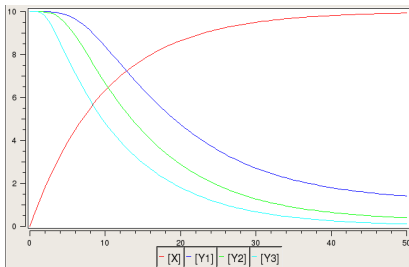
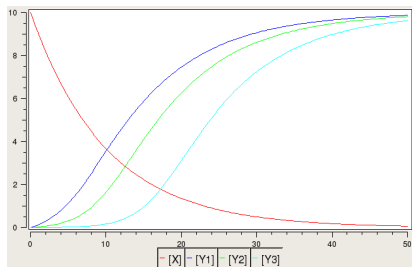
Motiv SIM-

SIM-(3)



- předpokládejme $K_1 > K_2 > K_3$
- předpokládejme klesající $[X]$, $X(0) = 10$
- předpokládejme $Y_1(0) = Y_2(0) = Y_3(0) = 0$

Analýza dynamiky motivu SIM-

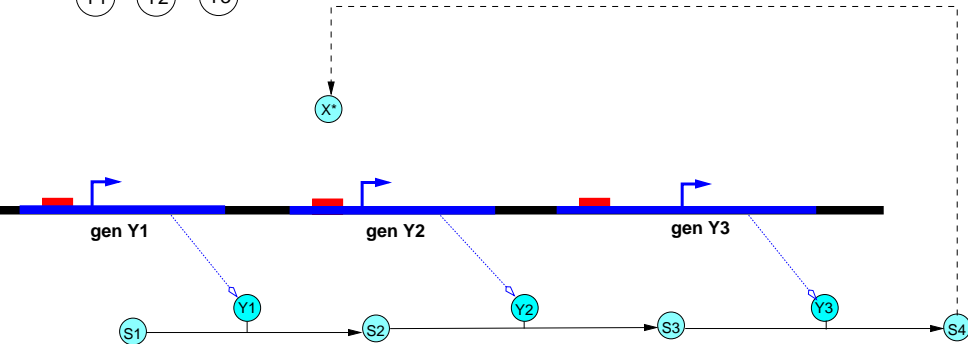
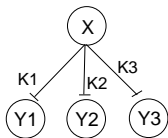


$$K_1 = 6 \quad K_2 = 4 \quad K_3 = 2$$

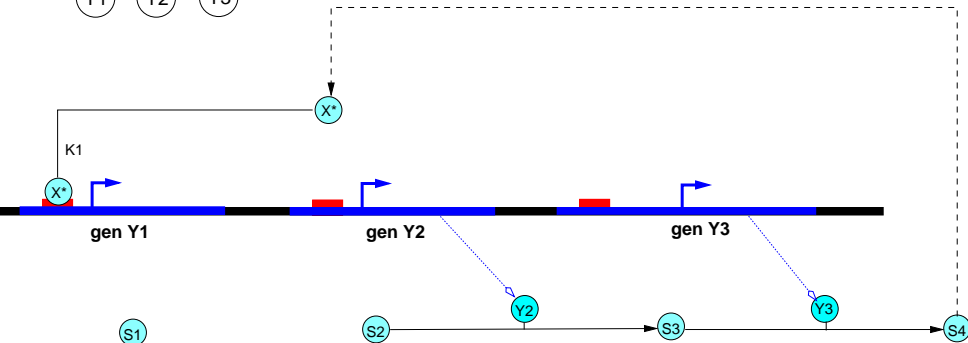
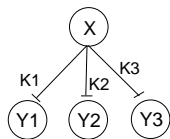
Význam motivu SIM

- just-in-time transkripce typu LIFO
- energetický význam při konstrukci stabilních proteinů
- energie buňky je spotřebována pro výrobu proteinů právě tehdy když jsou proteiny potřebné
- využito např. při opravách poškozených částí buňky
M Ronen, R Rosenberg, B Shraiman and U Alon, Assigning numbers to the arrows: Parameterizing a gene regulation network by using accurate expression kinetics. PNAS, (2002).
- řízení proteinů citlivé na fáze buněčného cyklu
- řízení proteinů citlivé na fáze biologických hodin
Kmita M, Duboule D. Organizing axes in time and space; 25 years of colinear tinkering. Science. 301(5631), (2003).

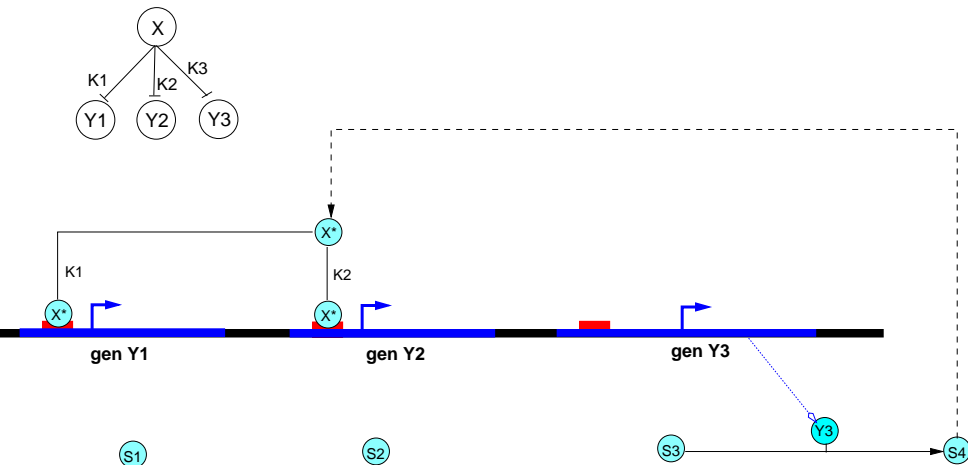
Význam motivu SIM při řízení signálních drah



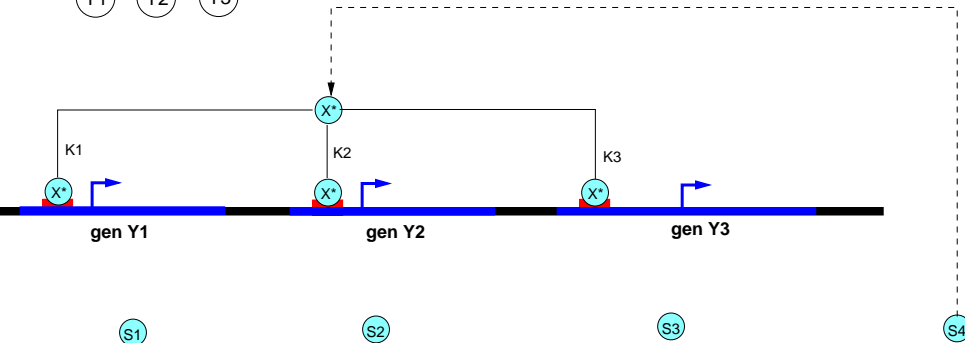
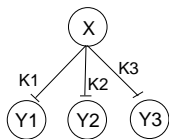
Význam motivu SIM při řízení signálních drah



Význam motivu SIM při řízení signálních drah



Význam motivu SIM při řízení signálních drah



Obsah

Motivy typu FFL

Motivy typu SIM

Topologické generalizace motivů

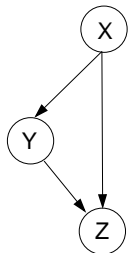
Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Motivace – uchopení víceuzlových motivů

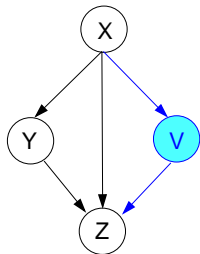
- pro 3-uzlové (orientované) podgrafy existuje 199 možností
- pro 4-uzlové podgrafy toto číslo přesahuje 5000
- podgrafy lze kategorizovat do tříd s podobnou funkcionalitou
— **topologická generalizace**

N. Kashtan, S. Itzkovitz, R. Milo, U. Alon, Topological Generalizations of network motifs. Phys Rev E 70, (2004).

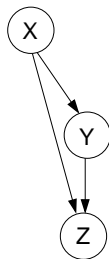
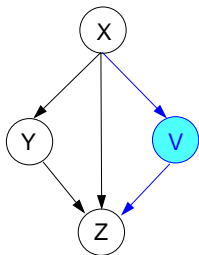
Generalizace motivu *FFL*



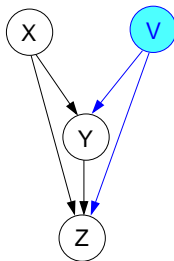
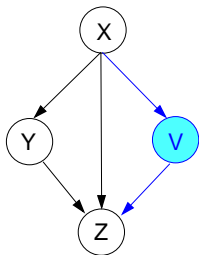
Generalizace motivu *FFL*



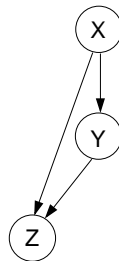
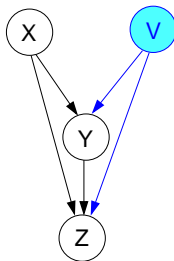
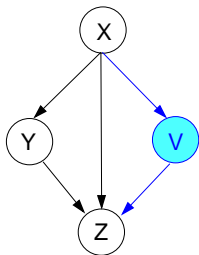
Generalizace motivu FFL



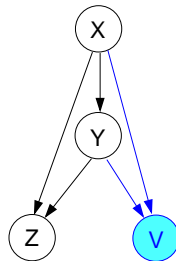
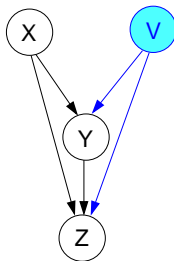
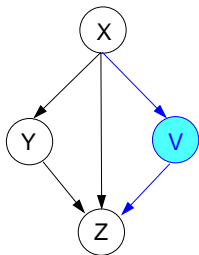
Generalizace motivu FFL



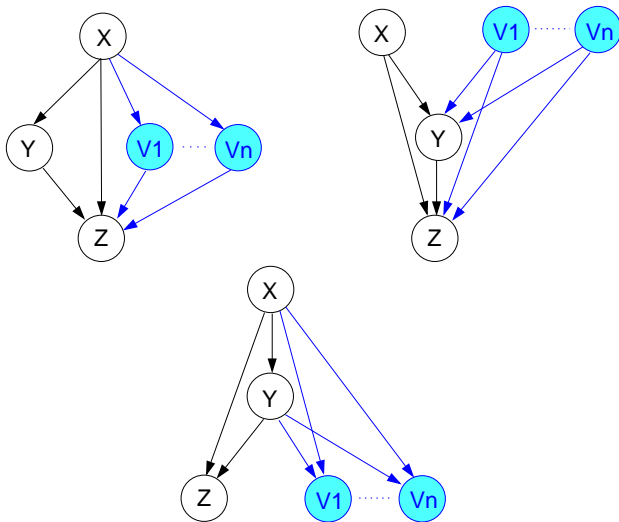
Generalizace motivu FFL

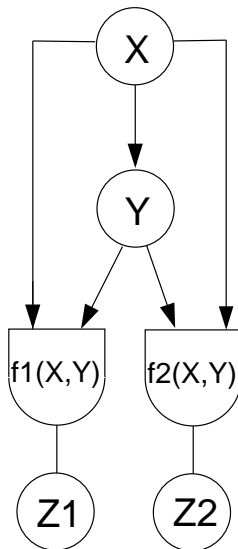


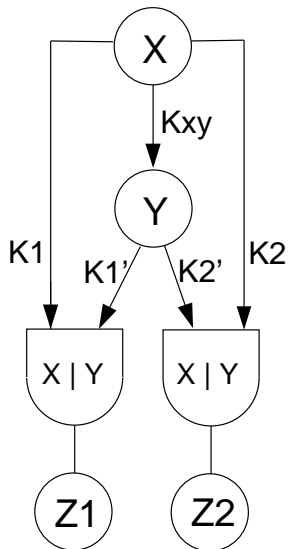
Generalizace motivu FFL



Generalizace motivu FFL



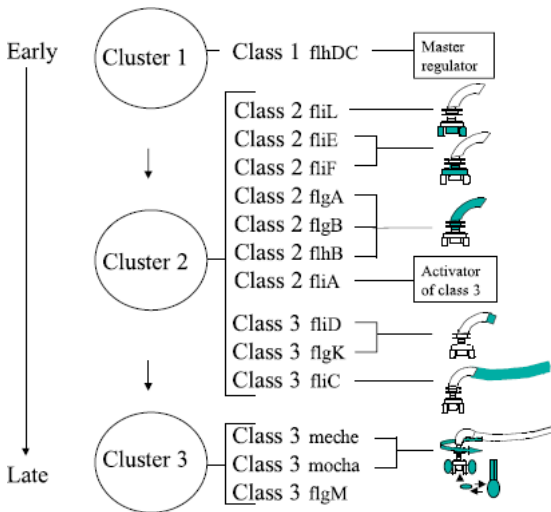
Motiv multi-output FFL

Motiv multi-output FFL – příklad

Význam multi-output FFL motivů

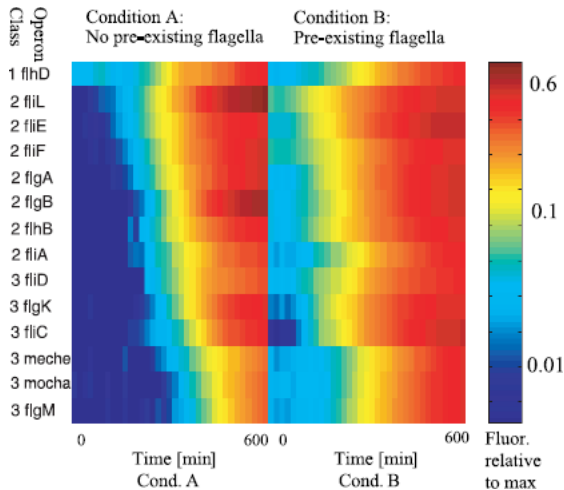
- podobné jako SIM
- umožňují FIFO aktivaci-deaktivaci regulovaných genů
- FIFO je z hlediska optimálního využití energie efektivnější
- navíc se přidává robustnost vůči kolísání vstupního signálu (viz FFL)

Konstrukce motoru bičíku v *E. coli*



S. Kalir et. al. Ordering genes in a flagella pathway by analysis of expression kinetics from living bacteria. *Science*, 292:2080-2083 (2001).

*Konstrukce motoru bičíku v *E. coli**



S. Kalir et. al. Ordering genes in a flagella pathway by analysis of expression kinetics from living bacteria. *Science*, 292:2080-2083 (2001).

Obsah

Motivy typu FFL

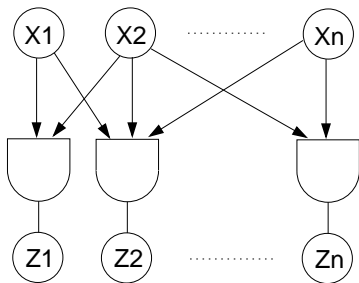
Motivy typu SIM

Topologické generalizace motivů

Další motivy a celková struktura transkripčních sítí

Další motivy

- z víceuzlových motivů jsou nejčastěji zastoupené tzv. hustě-incidující regiony (Dense Overlapping Regions)
- jejich smysl je různá kontrolní logika regulovaných genů v závislosti na vstupních signálech

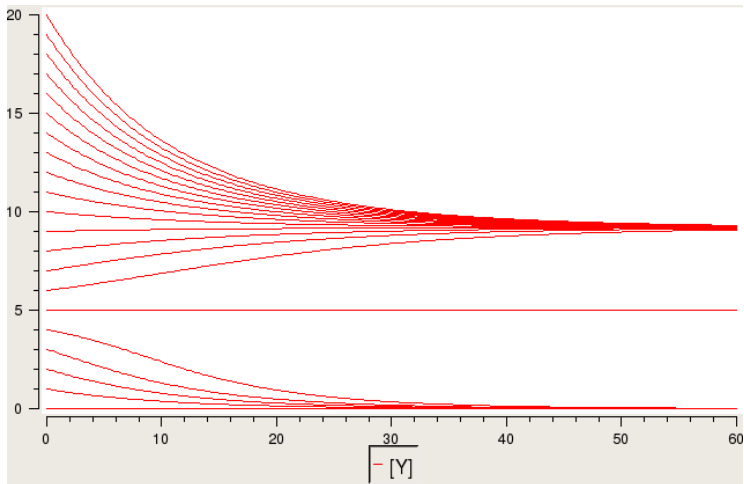


Pozitivní autoregulace



- duální chování vzhledem k negativní autoregulaci
- není příliš zastoupená
- prodlužuje dobu odezvy
- způsobuje bistabilitu

Pozitivní autoregulace



$$\beta = 1, \gamma = 0.1, K_{xx} = 5$$

$$\frac{d[X]}{dt} = \frac{\beta[X]^n}{K_{xx} + [X]^n} - \gamma[X]$$