

# Отчёт о проделанной работе с использованием оборудования ИВЦ НГУ.

## **Аннотация.**

Генные сети являются нелинейными диссипативными динамическими системами, которые играют ключевую роль в обеспечении процессов реализации информации, записанной в геноме, на всех стадиях развития и эволюции живых систем. Фундаментальной проблемой наук о живом является выявление законов функционирования генных сетей, в частности, изучение структурно-функциональных предпосылок для возникновения сложной динамики, в том числе хаотической. Для того чтобы приблизиться к пониманию механизмов возникновения сложной динамики в генных сетях, разработаны и изучаются математические модели генных сетей, которые описываются в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений или системы уравнений с запаздывающими аргументами специального вида.

В ходе исследований получены новые знания о механизмах генерации сложной динамики в моделях генных сетей.

## **Тема работы.**

Математическая биология гена.

## **Состав коллектива.**

Когай Владислав Владимирович, Финансовый университет при правительстве РФ, к.ф.-м.н., Москва.

Лихошвай Виталий Александрович, ИЦиГ, д.б.н, доцент, Новосибирск.

## **Постановка задачи.**

1. Разработать математические модели ряда генных сетей природного и искусственного происхождения (в том числе социально-значимых).
2. Исследовать взаимосвязи между структурно-функциональной организацией молекулярно-генетических систем и динамикой их функционирования.

## **Современное состояние проблемы.**

Центральным биологическим объектом настоящего проекта являются генные сети - ансамбли координировано функционирующих генов, контролирующих выполнение всех функций организмов и обеспечивающих формирование их фенотипических характеристик (молекулярно-генетических, биохимических, физиологических, морфологических и др.). Огромная сложность генных сетей, обусловлена тем, что они являются динамическими иерархически организованными пространственно распределенными открытыми (диссипативными) объектами со сложной молекулярно-генетической, субклеточной, клеточной и т.д. организацией, а также тем, что в динамике их функционирования огромную роль играют разномасштабные процессы, характерные времена протекания которых могут отличаться на многие порядки. Это приводит к тому, что для изучения причинно-следственных связей между генетическим

уровнем организации генных сетей и динамическими, фенотипическими и др. характеристиками биологических систем необходимо применять не только экспериментальные подходы, но также использовать теоретические методы, в том числе методы математического моделирования.

Математическое, компьютерное моделирование, как метод изучения законов функционирования биологических систем, применительно к генетическому уровню, начал активно развиваться с шестидесятых годов прошлого столетия, практически сразу после открытия Жакобом и Моно регуляции экспрессии генов. С тех пор методический арсенал математической биологии стал весьма широк и включает непрерывные, дискретные, стохастические и комбинированные подходы к моделированию генных сетей. С их применением разработаны сотни моделей, которые описывают различные типы генных сетей и решают фундаментальные вопросы теории их функционирования. Тем не менее математика пока еще не заняла в науках о жизни, в том числе в молекулярной генетике и клеточной биологии, того положения, которое она прочно занимает в физике, экономике и других «математизированных» науках. Однако на современном этапе развития наук о жизни актуальность исследований в области математической биологии гена многократно возросла.

Об этом свидетельствует устойчивый рост числа публикаций по моделированию динамики клеточных процессов начиная с 2000 г (согласно данным базы PubMed) и повышение интереса к теоретическим исследованиям по динамике генных сетей. Так, согласно информации, полученной от редактора журнала J Bioinform Comput Biol. статья Лихошвая с соавторами «On the chaos in gene networks», опубликованная в начале 2013 г. была скачана с сайта журнала ~ 100 раз в течение первого года после публикации, тогда как вторая статья на эту же тему «Alternative splicing can lead to chaos», опубликованная в начале 2015 года заинтересовала уже около 200 исследователей в первые 6 месяцев с момента публикации.

Следует также отметить, что появление и интенсивное развитие такой области биологической науки как «Системная биология» является неоспоримым доказательством актуальности исследований динамики сложных биологических процессов, а метод математического моделирования мощным и адекватным средством для их анализа.

В настоящем проекте предполагается как разработка новых, оригинальных математических моделей ряда генных сетей, контролирующих процессы в живых и искусственных системах, так и исследование отдельных вопросов теории генных сетей. При этом особое внимание будет уделено анализу взаимосвязи структурно-функциональной организации генных сетей с их динамическими свойствами. Полученные в ходе выполнения проекта результаты не будут уступать мировому уровню, достигнутому к настоящему времени в области математической биологии, а по ряду позиций не будут иметь аналогов.

## **Описание работы.**

Работы проводились по двум тесно связанным направлениям.

1. Проведено математическое моделирование ряда биологических систем природного и искусственного происхождения, функционирующих под управлением генных сетей, в частности процессов клеточного цикла архей, бактерий, эукариот (репликация, транскрипция, трансляция, транспорт, альтернативный транспорт, дегградация, рост, деление и т.д.), генетических систем, контролирующих различные стадии онтогенеза бактериофагов и вирусов (бактериофаг лямбда, вирус гриппа, вирус иммунодефицита и т.д.).

2. Изучены фундаментальные вопросы теории генных сетей, в том числе (а) взаимосвязь структурно-функциональной организации генных сетей с их динамическими свойствами (стационары, циклы, квазициклы, хаос), (б) законы эволюции генных сетей, как составных частей живых организмов (одноклеточных и многоклеточных), являющихся самовоспроизводящимися открытыми, диссипативными системами.

## **Публикации.**

1. Лихошвай В.А., Когай В.В., Фадеев С.И., Хлебодарова Т.М. О связи свойств одномерных отображений управляющих функций с хаосом в уравнении специального вида с запаздывающим аргументом // Математическая биология и биоинформатика. 2017. Т. 12. № 2. С. 385–397.
  - doi: 10.17537/2017.12.385
  - 2-year impact factor (2018): 0.535
  - 5-year impact factor (2018): 0.330
2. Khlebodarova T. M., Kogai V. V., Trifonova E. A., Likhoshvai V. A. Dynamic landscape of the local translation at activated synapses. *Molecular Psychiatry*. 2018. V. 23, 107–114. <https://www.nature.com/articles/mp2017245>
  - doi:10.1038/mp.2017.245.
  - 2-year Impact Factor (2019): 12.384
  - 5-year Impact Factor (2019): 12.455
3. Хлебодарова Т.М., Когай В.В., Лихошвай В.А. О хаотическом потенциале системы локальной трансляции в активированном синапсе. Доклады Международной конференции "Математическая биология и биоинформатика". Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № е68.
  - doi: 10.17537/icmbb18.6.
  - 2-year impact factor (2018): 0.535
  - 5-year impact factor (2018): 0.330
4. Фадеев С. И., Когай В. В. Моделирование нелинейных колебаний в микрогенераторе тактовой частоты // Сибирский журнал вычислительной математики. 2019. 4. С. 499-511.
  - doi: 10.15372/SJNM20190408
  - 2-year Impact Factor (2019): 0.492
  - 5-year Impact Factor (2019): 0.404
5. Khlebodarova, T.M., Kogai, V.V., Likhoshvai, V.A. On the dynamical aspects of local translation at the activated synapse // *BMC bioinformatics*. 21, Article number: 258 (2020).
  - doi: 10.1186/s12859-020-03597-0
  - 2-year Impact Factor (2019): 3.242
  - 5-year Impact Factor (2019): 3.213