

Лихошвай Виталий Александрович

Математическое моделирование и компьютерный анализ генных сетей

03.00.28 – биоинформатика

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Научный консультант

Чл.-кор. РАН, д.б.н, проф. Колчанов Н.А.

Новосибирск, 2008

Актуальность

вытекает из потребностей систематизации и теоретического осмысления накопленных экспериментальных данных о закономерностях функционирования живых систем под управлением генетических программ, а также из современных тенденций развития наук о жизни, ставящих перед системной биологией крупномасштабные проблемы функциональной аннотации геномов и разработки электронных клеток, как молекулярно - биологических лабораторий *in silico*.

Цель работы

**теоретическое изучение
закономерностей функционирования
молекулярно-генетических систем и
взаимосвязи их структурно-
функциональной организации с
динамическими и фенотипическими
характеристиками организмов.**

Задачи решаемые в диссертации

- разработка методов, алгоритмов и программного обеспечения для моделирования генных сетей и проведения экспериментов *in silico*
- разработка моделей природных и искусственных молекулярно-генетических систем и их компьютерный анализ
- разработка вопросов теории генных сетей

В соответствии с целями и задачами в диссертации представлены :

- 1. Иерархический метод математического моделирования.**
- 2. Моделирование генных сетей природного и искусственного происхождения.**
- 3. результаты, полученные в области теории генных сетей.**

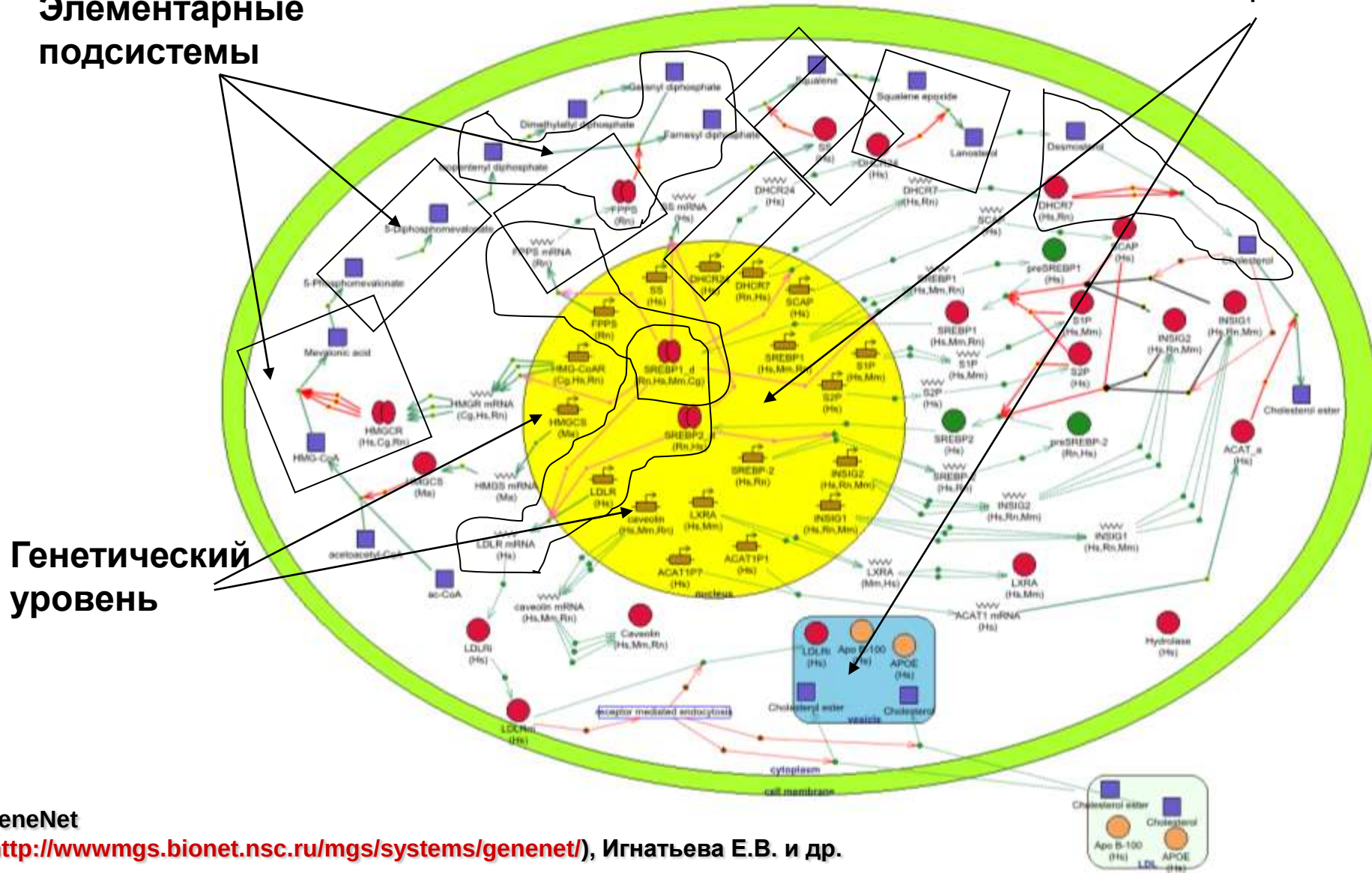
Блок 1

Иерархический метод математического моделирования

Иерархическая организация генных сетей

Элементарные подсистемы

компарменты

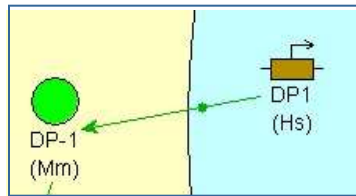


Генетический уровень

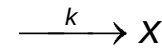
Иерархический метод математического моделирования реализован в виде комплекса алгоритмов, методов и программных продуктов и включает оригинальный обобщенный химико-кинетический метод моделирования и язык спецификации моделей– SiBML.

Иерархический метод позволяет моделировать биохимические и молекулярно-генетические подсистемы с использованием биохимического подхода и метода обобщенных функций Хилла

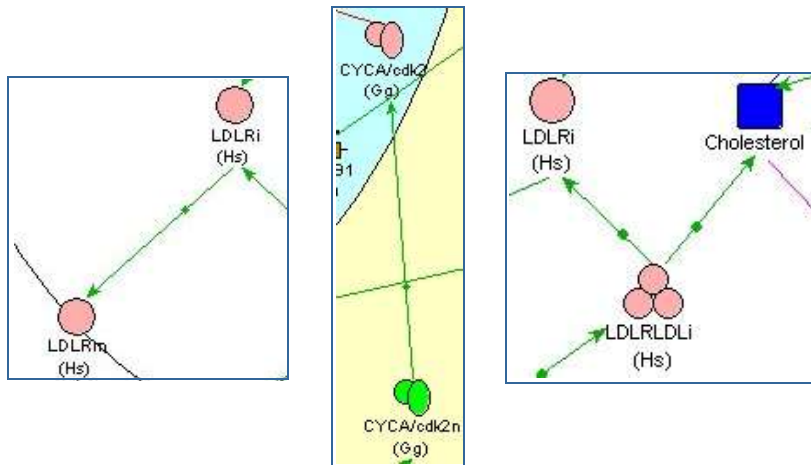
Биохимический подход (биохимические реакции)



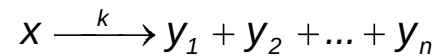
Конститутивный синтез :



$$\bar{X} = (x), \bar{P} = k, F : \frac{dx}{dt} = k \cdot x$$

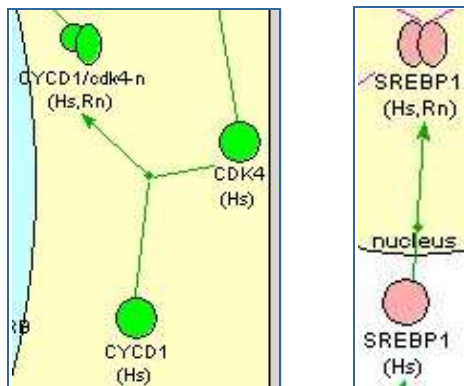


Мономолекулярная необратимая реакция:

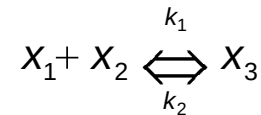


$$\bar{X} = (y_1, y_2, \dots, y_n), \bar{P} = k,$$

$$F : \frac{dx}{dt} = -\frac{dy_1}{dt} = -\frac{dy_2}{dt} = \dots = -\frac{dy_n}{dt} = -k \cdot x, n \geq 0$$



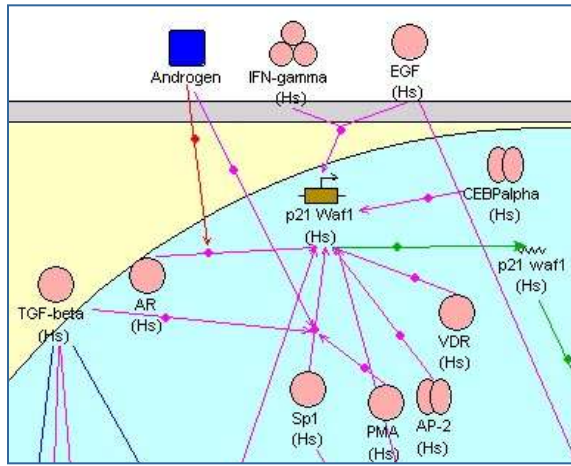
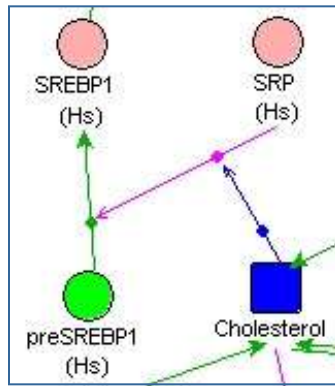
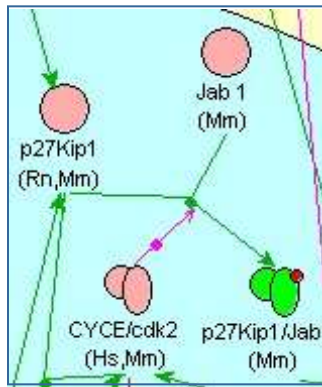
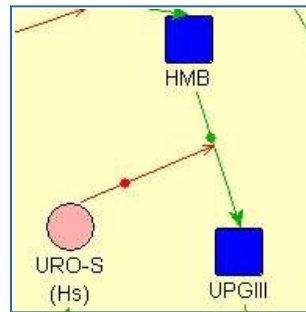
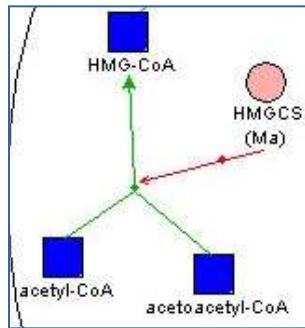
Бимолекулярная обратимая реакция :



$$\bar{X} = (x_1, x_2, x_3), \bar{P} = (k_1, k_2),$$

$$F : \frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = -\frac{dx_3}{dt} = k_2 \cdot x_3 - k_1 \cdot x_1 \cdot x_2$$

Биохимический подход (обобщения биохимических реакций)



Обобщенная реакция Михаэлиса – Ментен:

$$\bar{X} = (x_1, x_2, \dots, x_m, y_1, y_2, \dots, y_n),$$

$$\bar{P} = (m, k_i, k_d, a_1, \dots, a_m, b_1, \dots, b_n),$$

$$F: \frac{dx_j}{dt} = -a_j \cdot k_i \cdot Z, j = 1, \dots, m, m \geq 2,$$

$$\frac{dy_l}{dt} = b_l \cdot k_i \cdot Z, l = 1, \dots, n, n \geq 0$$

$$Z = \frac{k_d \cdot x_1 \cdot \dots \cdot x_m}{(k_d + x_1) \cdot \dots \cdot (k_d + x_m) - x_1 \cdot \dots \cdot x_m}$$

Регуляторные процессы:

$$-\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = k \cdot \frac{k_1 + \sum_{i=1}^{n_1} \alpha_{1i} A_i^{h_{1i}}}{k_2 + \sum_{i=1}^{m_1} \beta_{1i} I_i^{y_{1i}} + \sum_{i=1}^{n_1} \alpha_{2i} A_i^{h_{2i}}}.$$

$$\prod_{j=1}^{n_2} \frac{\alpha_{0j} + \alpha_{1j} A_j^{h_{1j}}}{1 + \alpha_{2j} A_j^{h_{2j}}} \cdot \prod_{j=1}^{m_2} \frac{1}{1 + \beta_{1j} I_j^{y_{1j}}} \cdot X,$$

n_1 – активатор в (A_i) и m_1 – ингибитор в (I_i)
по аддитивному механизму;

n_2 – активатор в (A_j) и m_2 – ингибитор в (I_j)
по мультипликативному механизму

Метод обобщенных функций Хилла

Обобщенные функции Хилла – рациональные полиномы с переменными параметрами, которые также являются хилловскими функциями.

$$h(X, K, H) = \sum_{\alpha} \delta_{\alpha} \omega_{\alpha} \prod_{x \in X_{\alpha}} \left(\frac{x}{k_{\alpha, \tilde{o}}} \right)^{h_{\alpha, x}} \bigg/ \sum_{\alpha} \omega_{\alpha} \prod_{x \in X_{\alpha}} \left(\frac{x}{k_{\alpha, \tilde{o}}} \right)^{h_{\alpha, x}}$$

$$h_{\alpha, x} \equiv h_{\alpha, x}(X_{\alpha, x}, K_{\alpha, x}, H_{\alpha, x})$$

$$\omega_{\alpha} \equiv \omega_{\alpha}(X_{\alpha}, K_{\alpha}, H_{\alpha})$$

Блок 2

**Моделирование генных сетей
природного и искусственного
происхождения**

Математические модели генных сетей и биологических систем, разработанные с применением иерархического метода моделирования:

- онтогенез бактериофага лямбда (Likhoshvai et al., 2000),
- Репрессилятор Еловица-Лейблера
- гомеостаз холестерина (Ратушный и др., 2001, 2003, 2007)
- транспорт ауксина в корне растения (Лихошвай и др., 2007)
- простейшая самовоспроизводящаяся система (Лихошвай и др., 2006)
- Репликон вируса гепатита С (Mischenko et al., 2007)
- Процессивный и дистрибутивный синтез ДНК (Яшина и др., 1989),
- Эволюционный дрейф кодонов (Likhoshvai, 1991)
- противовирусное действия интерферона (Likhoshvai et al., 1992),
- трансляция мРНК в прокариотах (Likhoshvai, Matushkin, 2000),
- водная стадия развития лягушки (Лихошвай, Северцов, 2004)
- развитие меристемы побега (Akberdin et al., 2007)
- Онтогенез вируса гриппа в клетке (Bazhan et al., 2008)

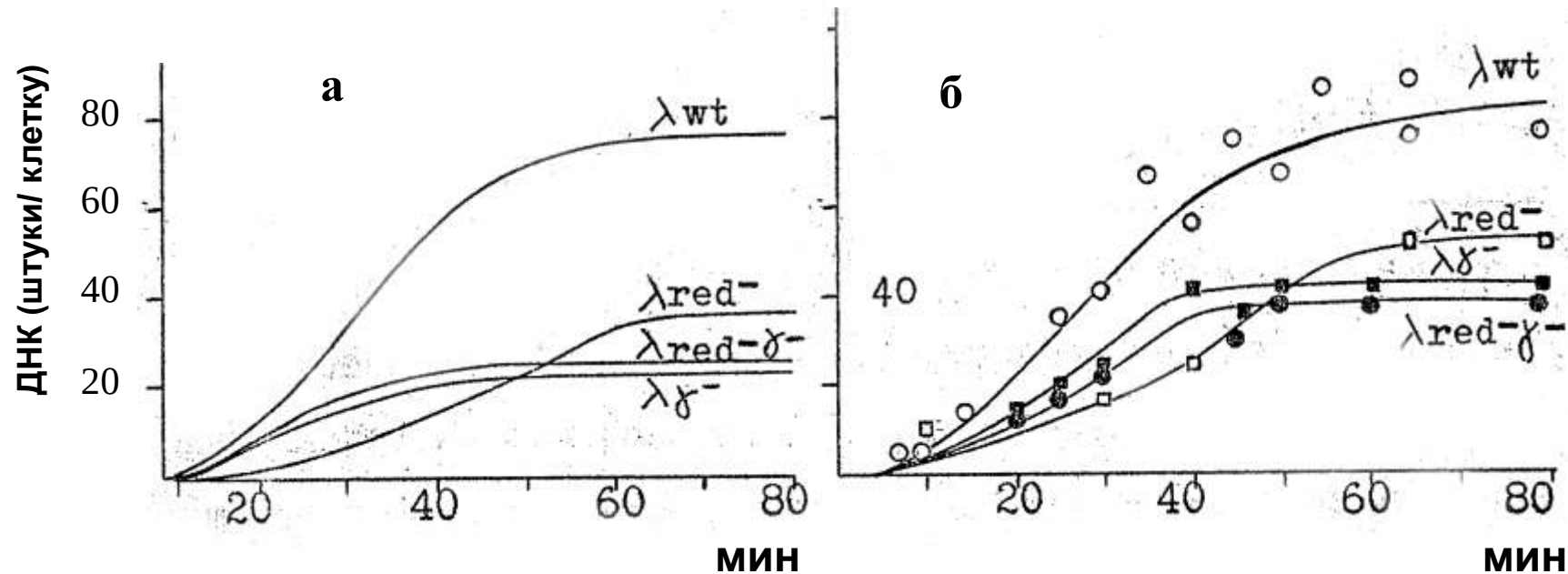
Модель онтогенеза бактериофага λ

**генетические элементы бактериофага λ ,
описанные в базе элементарных моделей**

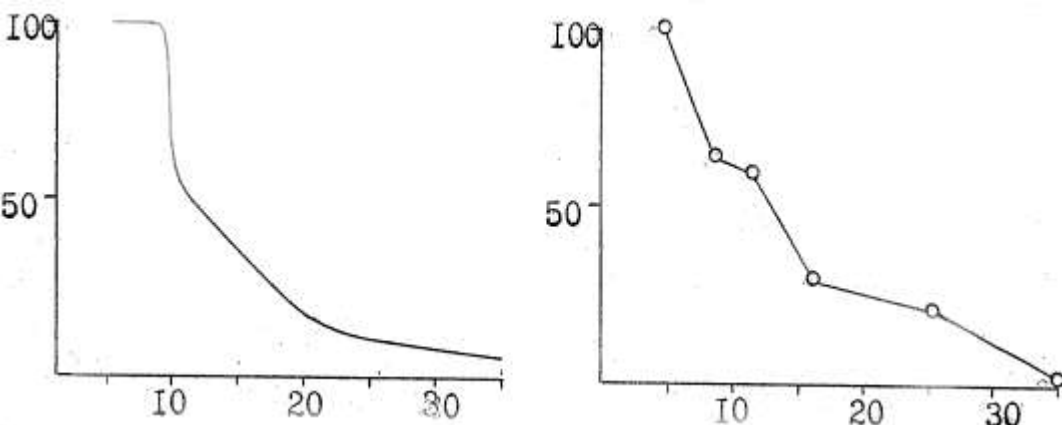
- 1. Промоторы P_i , P_L , P_{rm-PR} , P_{re} , $P'R$.**
- 2. Терминаторы транскрипции t_i , $tL3$, $tL2$, $tL1$, $tR1$, $tR2$, $t'Q$**
- 3. Цистроны, кодирующие белки бактериофага λ**
- 4. Сайты антитерминации $NUTL$, $NUTR$**
- 5. Сайт инициации репликации ori**
- 6. Спейсеры.**

**Общее количество описанных генетических
элементов равно 82**

Модель онтогенеза бактериофага λ

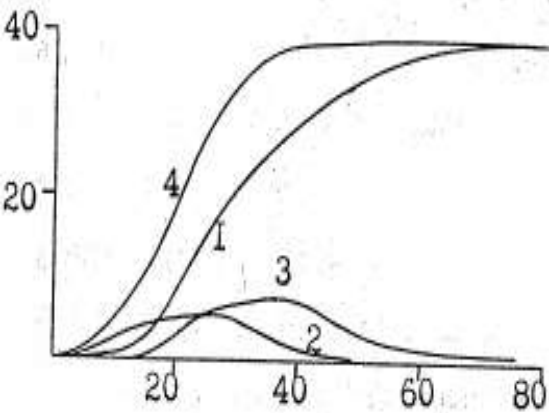


Динамика синтеза суммарной ДНК у фага λ и его мутантов, имеющих дефекты в генах exo и γ , при их размножении на штамме *E.coli polA⁻*. а – эксперимент *in silico*, б – данные экспериментов (Skalka, Enquist, 1974).



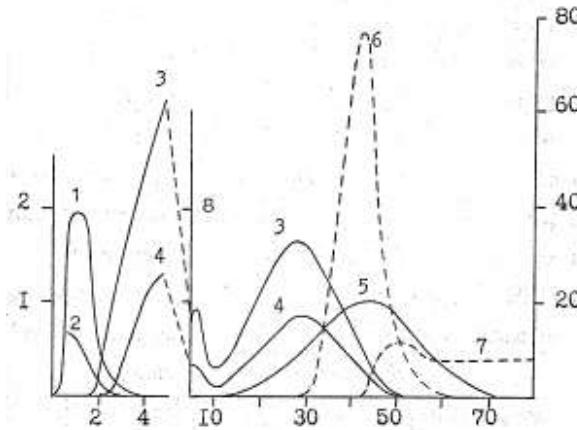
Доля реплицирующихся в θ -форме кольцевых форм ДНК к общему количеству реплицирующихся колец. а – эксперимент *in silico*, б – данные экспериментов (Better, Freifelder, 1983).
Ось абсцисс – время в минутах ;
ось ординат – доля (в %) реплицирующихся в θ -форме кольцевых форм ДНК к общему количеству реплицирующихся колец.

Модель онтогенеза бактериофага λ



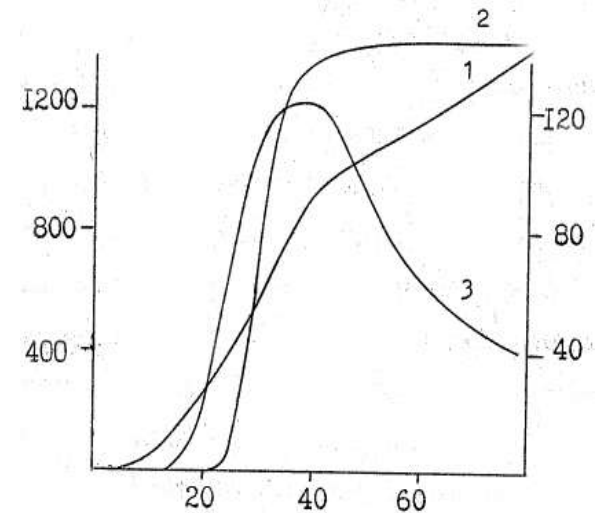
Динамика изменения концентрации различных форм ДНК фага λ (эксперимент *in silico*, имитирующий условия литического развития фага λ wt в *E.coli*).

1 – суперспирализованные кольцевые ДНК,
2 – расслабленные кольцевые ДНК,
3 – кольцевые молекулы, входящие в σ -формы,
4 – автономные кольцевые молекулы ДНК фага λ



Синтез мРНК в эксперименте *in silico*, имитирующих условия литического развития фага λ .

1 - мРНК PL - tL1,
2 - мРНК PR - tR1,
3 – мРНК PL – χ is-...,
4 – мРНК PR – Q-...,
5 – мРНК P'R – R-...,
6 - мРНК Pre-...,
7 - мРНК Prm-...

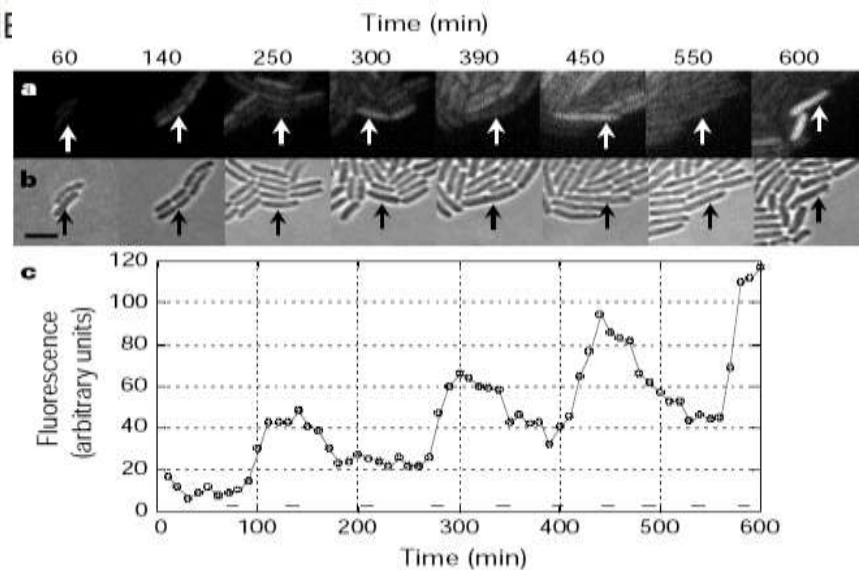
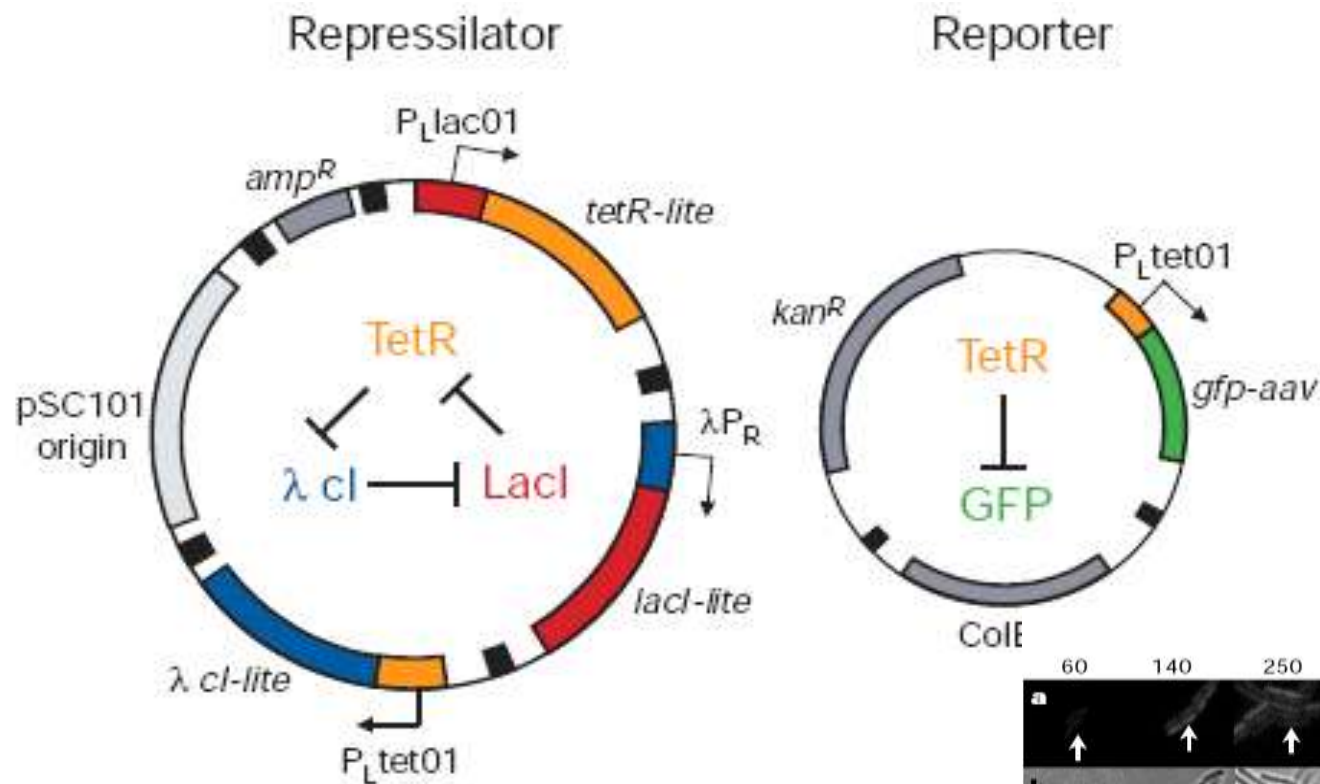


Динамика накопления белка CI (эксперимент *in silico*).

1- λN^- в *E. coli* с низким содержанием Hfl (правая шкала),
2 – λcro^- в *E. coli* с высоким содержанием Hfl (левая шкала),
3 - λcro^- CI857 в *E. coli* при 37°C (левая шкала).

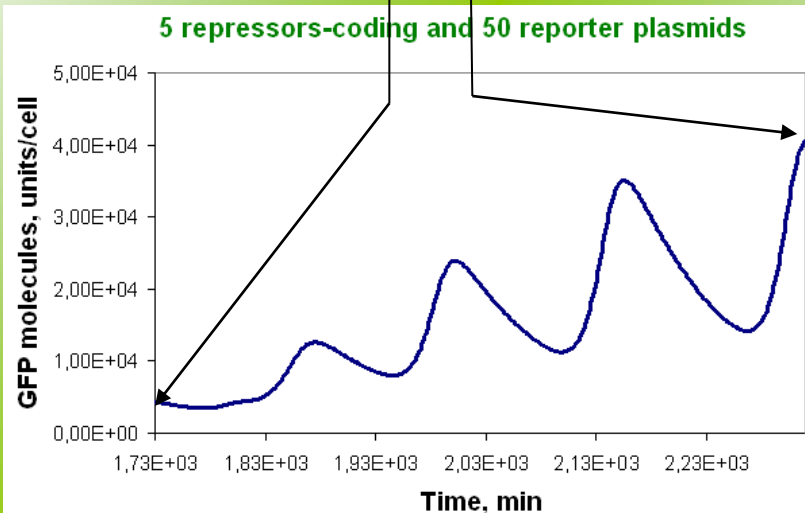
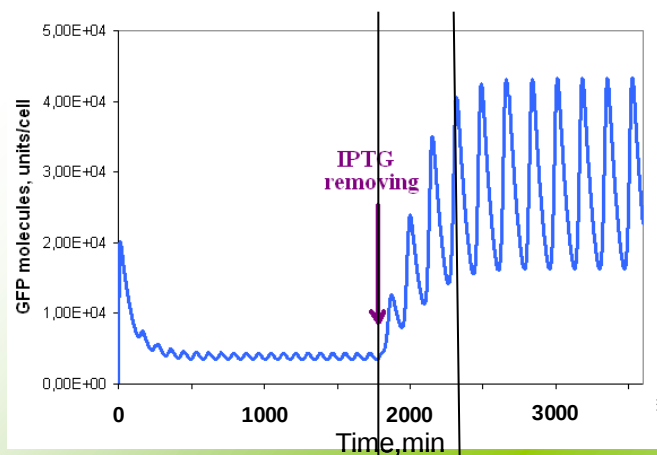
Оси абсцисс – время в минутах; оси ординат – штуки на клетку.

Моделирование искусственной генной системы на примере репрессилатора Еловица-Лейблера

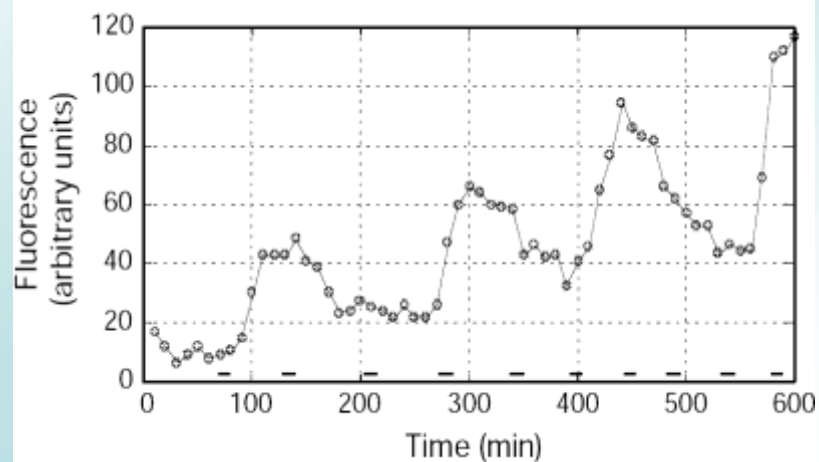


цитируется по Elowitz, Leibler, Nature, 2000

Моделирование репрессилатора Еловица-Лейблера



Эксперимент in silico



Экспериментальные данные
[Elowitz, Leibler, 2000]

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГЕННОЙ СЕТИ, КОНТРОЛИРУЮЩЕЙ ГОМЕОСТАЗ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ХОЛЕСТЕРИНА

Генная

БД GeneNet **сеть**
(<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/systems/genenet/>),
Игнатъева Е.В. и др.

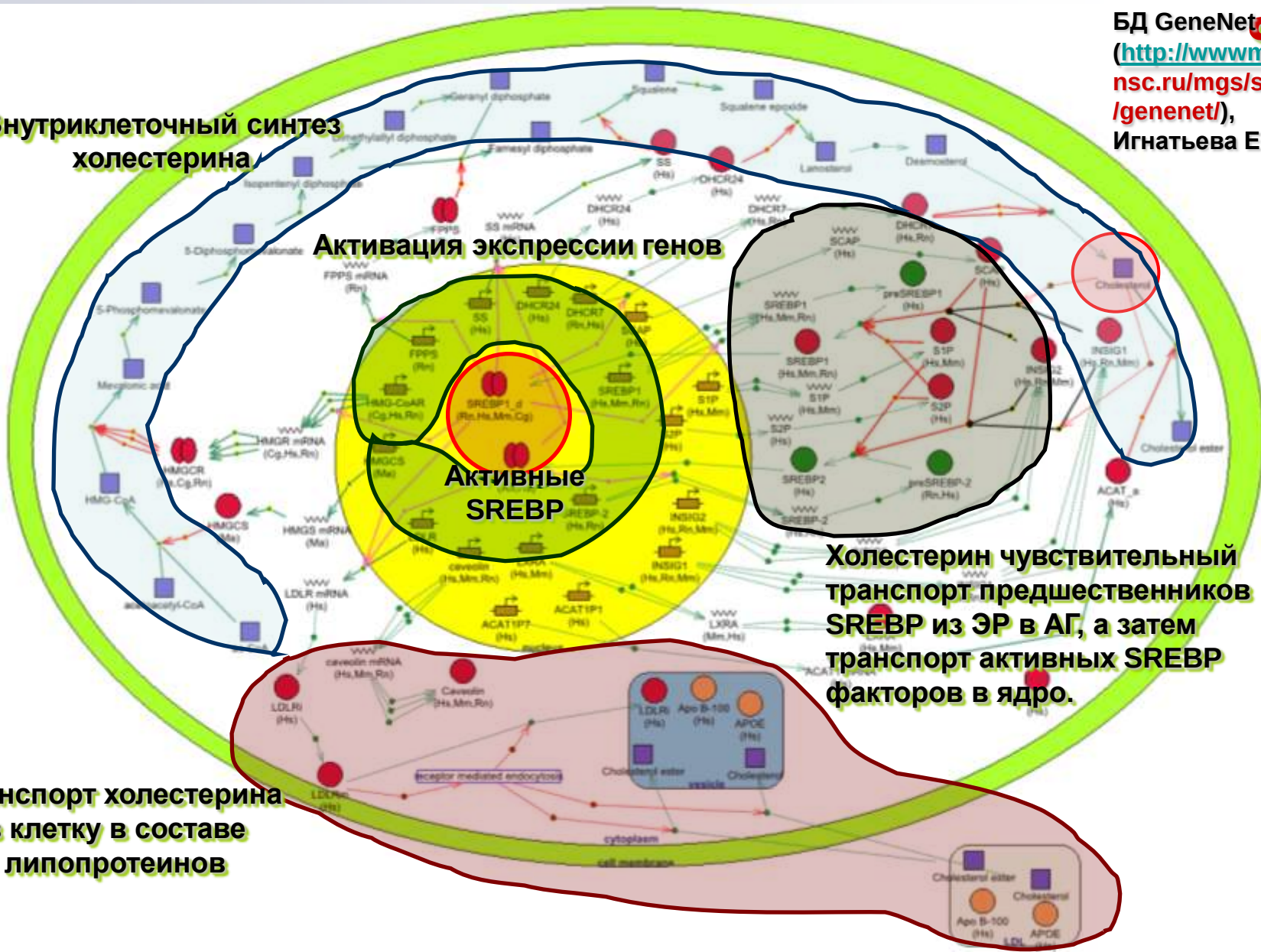
Внутриклеточный синтез
холестерина

Активация экспрессии генов

Активные
SREBP

Холестерин чувствительный
транспорт предшественников
SREBP из ЭР в АГ, а затем
транспорт активных SREBP
факторов в ядро.

Транспорт холестерина
в клетку в составе
липопротеинов



Модель гомеостаза холестерина

подсистемы, описанные в базе элементарных моделей

1. 32 ферментативные реакции: Acetoacetyl-CoA hydrolase, Acetoacetate-CoA ligase, HMG-CoA lyase и т.д.;
2. проток через моделируемую среду 7-ми низкомолекулярных веществ: ацетил-CoA, ацетоацетил-CoA , ацетоацетат, CoA , изопентенил дифосфат, геранилгеранил и холестерин;
3. Регуляция транспорта SREBP из эндоплазматического ретикуллума (ЭР) в аппарат Гольджи (АГ) и дальнейшая транспортировка активных транскрипционных факторов в ядро
4. Регуляция факторами SREBP транскрипции генов, продукты которых участвуют в генной сети гомеостаза холестерина в клетке
5. Созревание и трансляция мРНК
6. Поступление и утилизация липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в плазме крови
7. Рецептор-опосредованный эндоцитоз частиц ЛНП и дальнейшая их деградация в лизосомах клетки
8. Депонирование холестерина в клетке
9. Модуляция активности HMG-CoA редуктазы
10. Холестерин-чувствительная регуляция деградации HMG-CoA редуктазы
11. Утилизация и деградация высокомолекулярных веществ

Общее число описанных подсистем равно 139

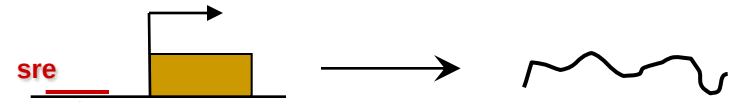
Моделирование регуляции транскрипции генов SREBP факторами

$$V = k \cdot \frac{1 + k_1 \cdot \frac{S}{k_2}}{1 + \frac{S}{k_2}}$$

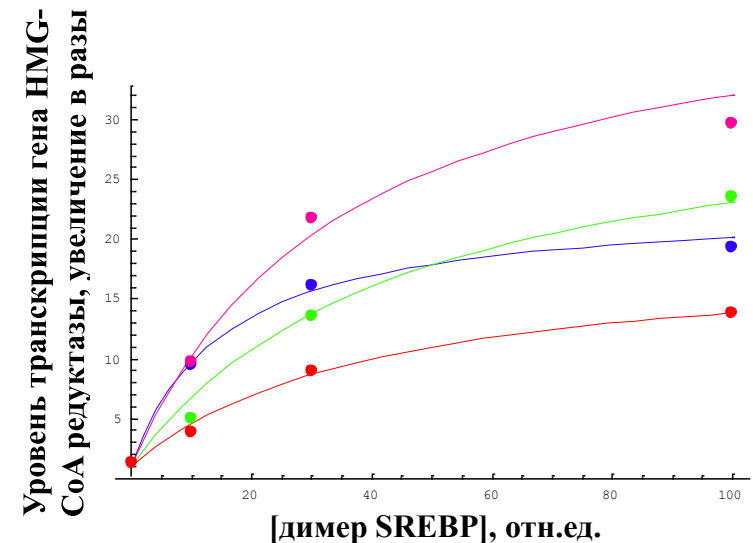
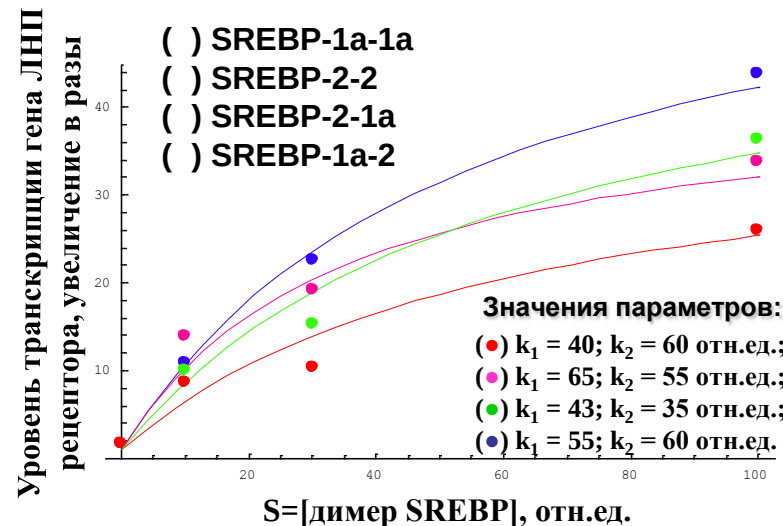
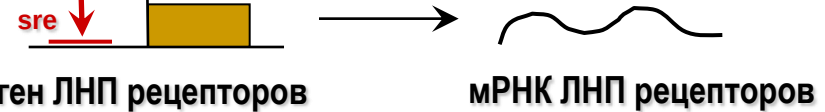
где **V** – скорость синтеза мРНК, кодируемой целевым геном;
S – концентрация активного транскрипционного фактора;
k – константа скорости транскрипции гена;
k₁ – константа максимального уровня транскрипции гена, активированного **S**;
k₂ – константа эффективности влияния **S** на транскрипцию гена.

ген HMG-CoA редуктазы

мРНК HMG-CoA редуктазы



активные SREBP



Точки – экспериментальные данные из работы:

Datta S, Osborne TF. J Biol Chem. 2005.

Сплошные линии – расчеты по моделям.

Моделирование ферментативных реакций

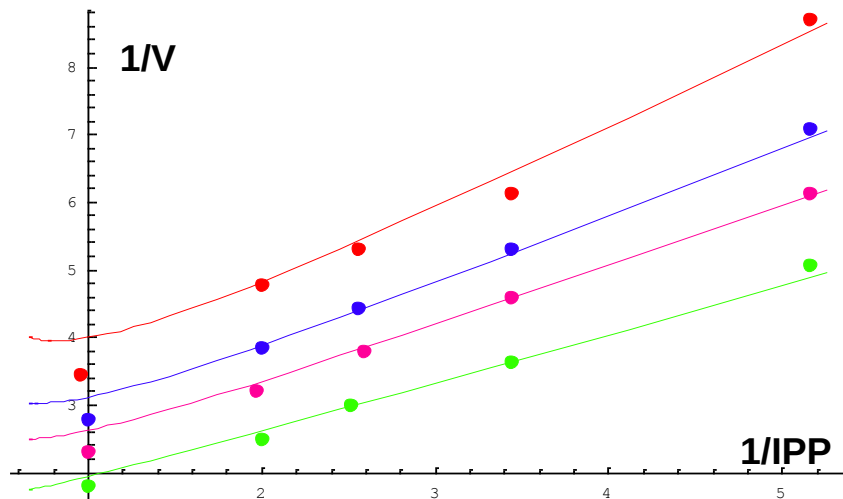
Пренилтрансфераза (EC 2.5.1.1 , EC 2.5.1.10)

диметил-PP + изопентенил-PP -> PP + геранил-PP (EC 2.5.1.1)

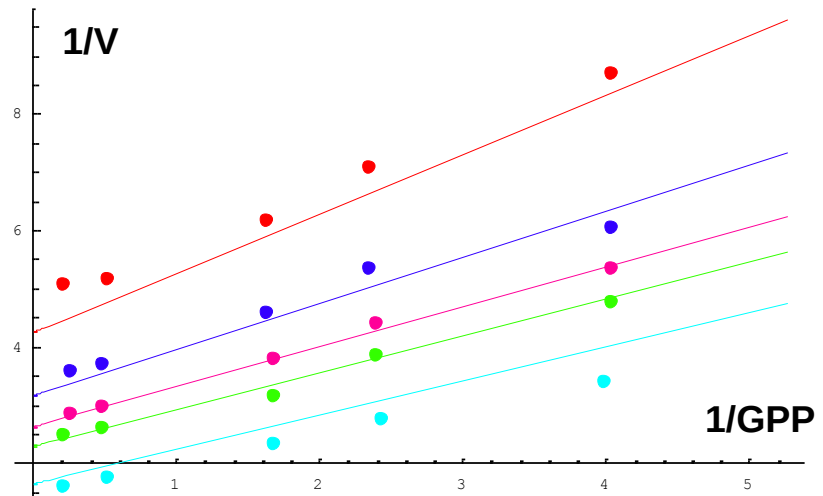
геранил -PP + изопентенил -PP -> PP + фарнезил-PP (EC 2.5.1.10)

$$V = \frac{k_{cat} \cdot e_0 \cdot \frac{S_1}{K_{m,S_1}} \cdot \frac{S_2}{K_{m,S_2}}}{\left(1 + \frac{S_1}{K_{m,S_1}} + \frac{S_2}{K_{m,S_2}} \cdot \left(1 + \frac{S_2}{K_{i,S_2}}\right) + \frac{S_1}{K_{m,S_1}} \cdot \frac{S_2}{K_{m,S_2}}\right) + \frac{P}{K_{i,P}}}$$

S_1 =геранил -PP,
 S_2 =изопентенил -PP,
 P =фарнезил-PP.



GPP: (●) 0.25 μM; (●) 0.4 μM; (●) 0.6 μM; (●) 2 μM



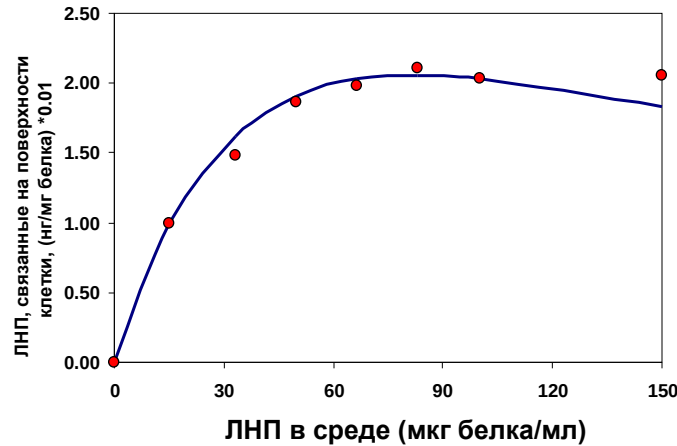
IPP: (●) 0.2 μM; (●) 0.3 μM; (●) 0.4 μM; (●) 0.5 μM

Кинетика активности пренилтрансферазы человека при низких концентрациях субстратов (Barnard, Porjak, 1981)

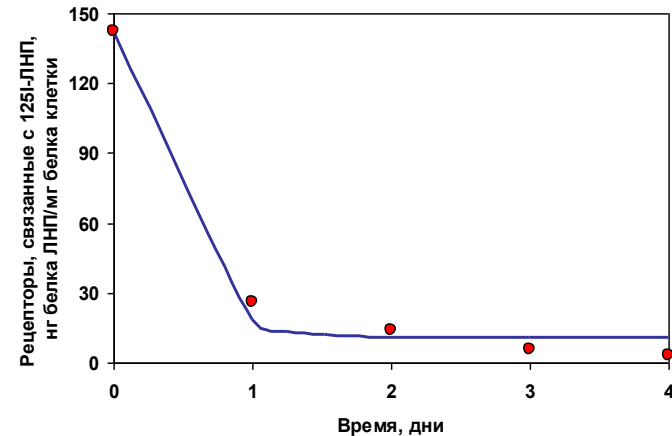
Математическая модель генной сети, контролирующей внутриклеточный гомеостаз холестерина

описывает **139** подсистем и содержит **57** динамических переменных

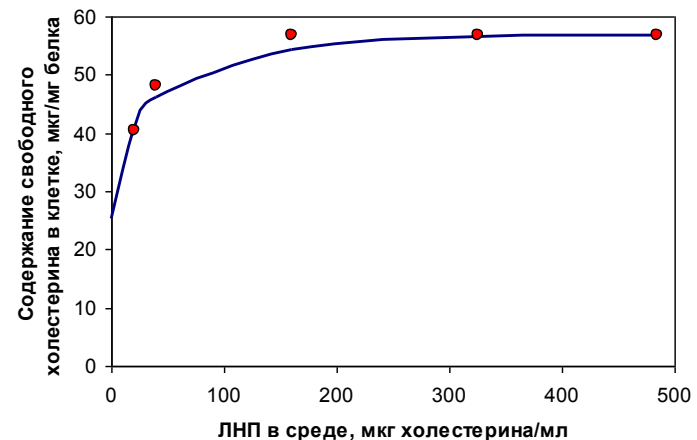
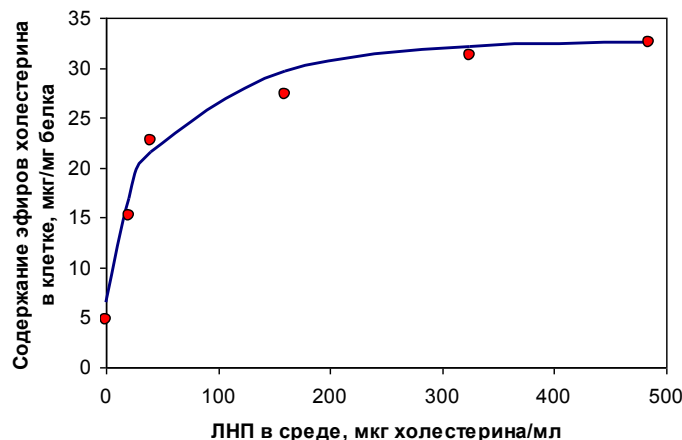
Связывание ЛНП на поверхности клетки



Подавление синтеза рецепторов ЛНП



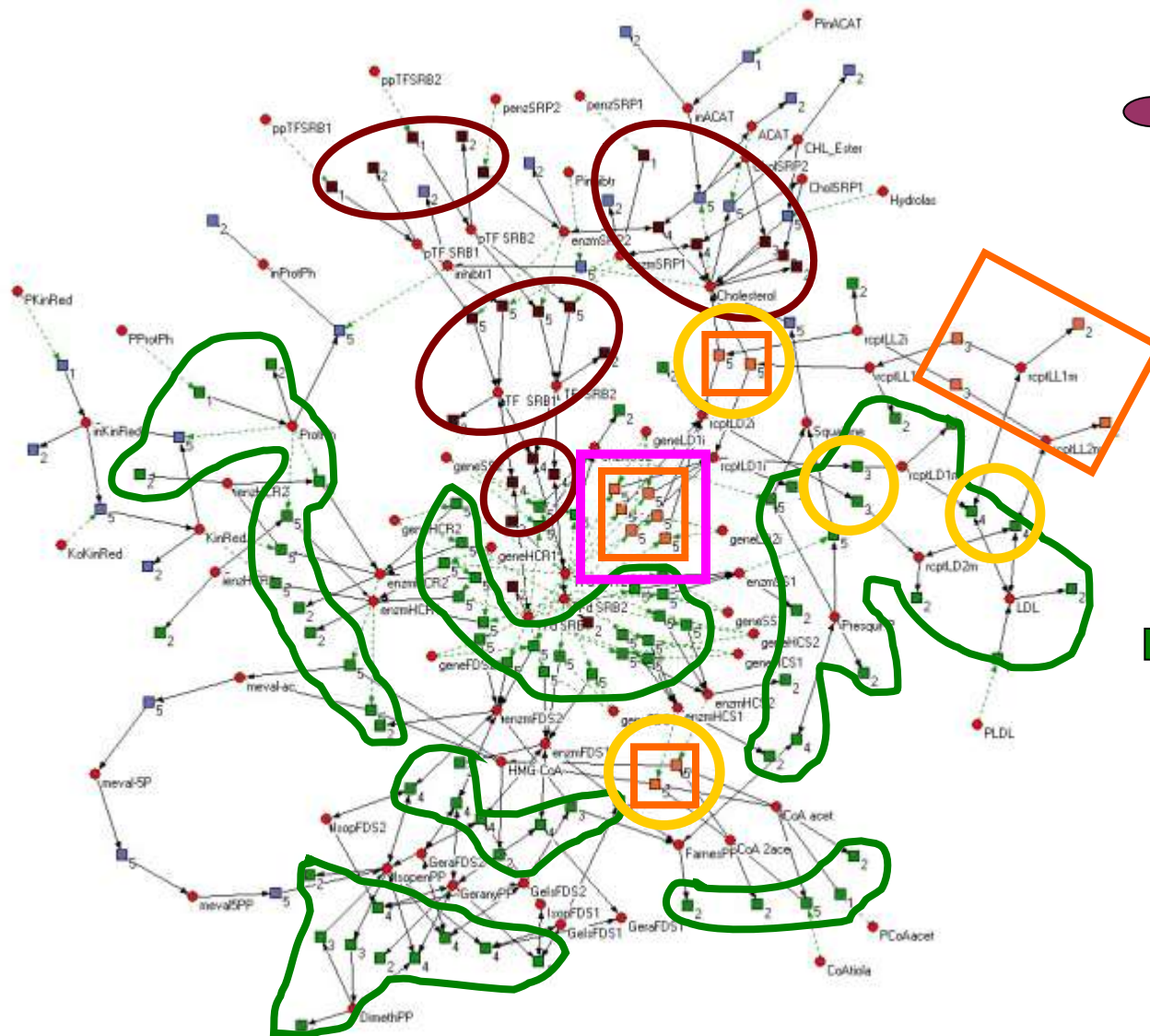
Действие возрастания концентрации ЛНП в среде на содержание свободного холестерина и его эфиров



● экспериментальные данные (Brown and Goldstein, 1979; Goldstein and Brown, 1977; Goldstein et al., 1977)

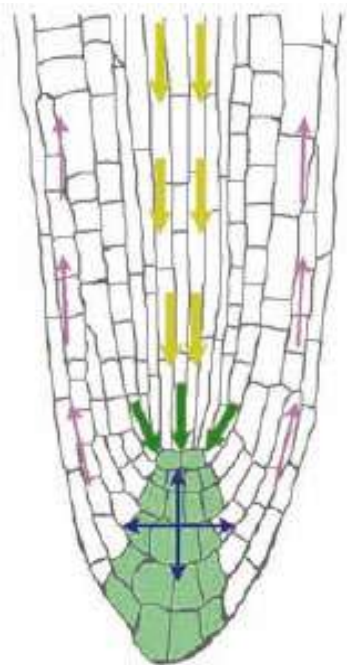
— расчет по модели

Анализ мутационного портрета геной сети, контролирующей гомеостаз холестерина в клетке



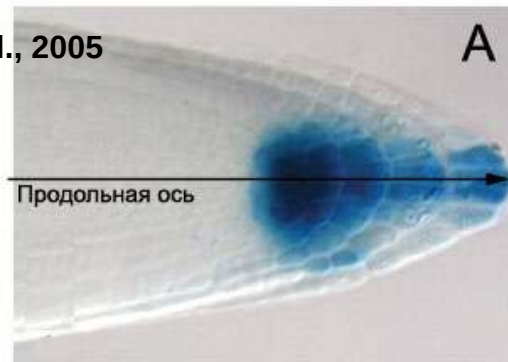
-  - высоко-чувствительные подсистемы (~15%) : стационарная концентрация холестерина в клетке меняется относительно нормы более чем на 200%.
-  - умеренно-чувствительные подсистемы (~10%) : стационарная концентрация холестерина меняется не более чем на 35% от нормы;
-  - слабо -чувствительные подсистемы (~35%) : стационарная концентрация холестерина меняется меньше чем на 25% от нормы.

Распределение ауксина в корне

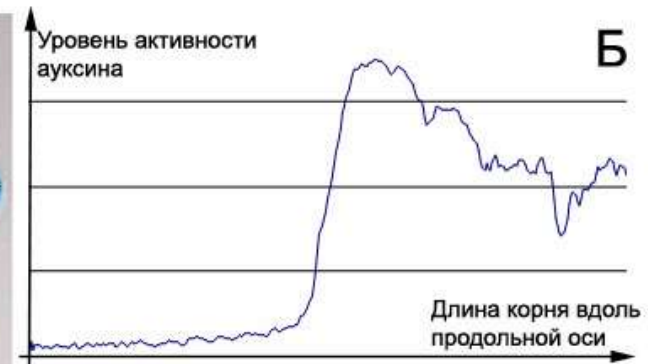


- PIN1
- PIN2
- PIN3
- PIN4
- Auxin

Wang et al., 2005



А



Б

Sabatini et al., 1999



В



Г

Максимум концентрации ауксина всегда приходится на покоящийся центр и следующую за ним клетку инициалов корневого чехлика.

ПРОБЛЕМА

**Какие факторы формируют
максимум концентрации
ауксина в корне?**

Модель распределения ауксина вдоль корня

$$\frac{da_N}{dt} = \alpha + P_t a_{N-1} - P_t a_N - K_d a_N - K_o a_N f(a_N)$$

$$\frac{da_i}{dt} = P_t(a_{i+1} + a_{i-1}) + K_o a_{i+1} f(a_{i+1}) - 2P_t a_i - K_d a_i - K_o a_i f(a_i),$$

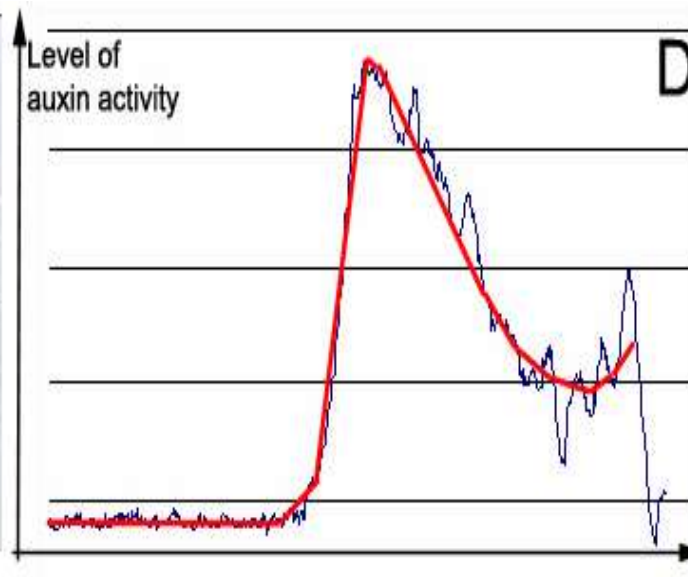
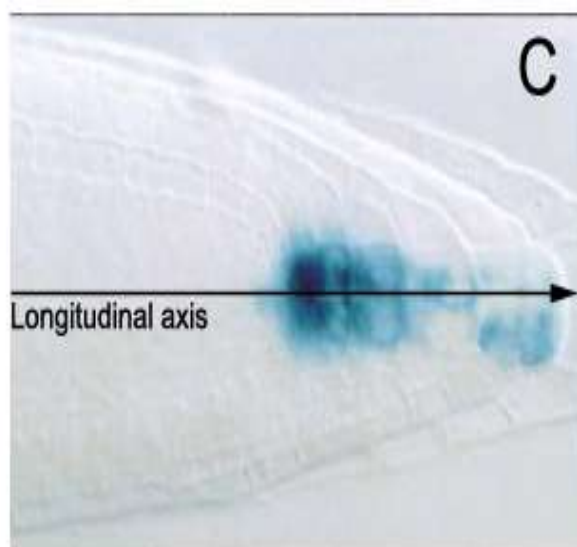
$$i = \overline{N-1, 2}$$

$$\frac{da_1}{dt} = -P_t a_1 - K_d a_1 + P_t a_2 + K_o a_2 f(a_2).$$

$$f(y) = \frac{\left(\frac{y}{q_{11}}\right)^{p_1}}{1 + \left(\frac{y}{q_{12}}\right)^{p_1}} \square \frac{1}{1 + \left(\frac{y}{q_2}\right)^{p_2}}, \quad y = a_1, \dots, a_N$$

Адаптация значений параметров модели к данным Sabatini et al, 1999 (снижение значения параметра P_3)

параметры



$$D = .066547$$

$$K = .0043342$$

$$Q = .19302$$

$$q_1 = 1.00720$$

$$q_2 = 6.73004$$

$$q_3 = 3.21038$$

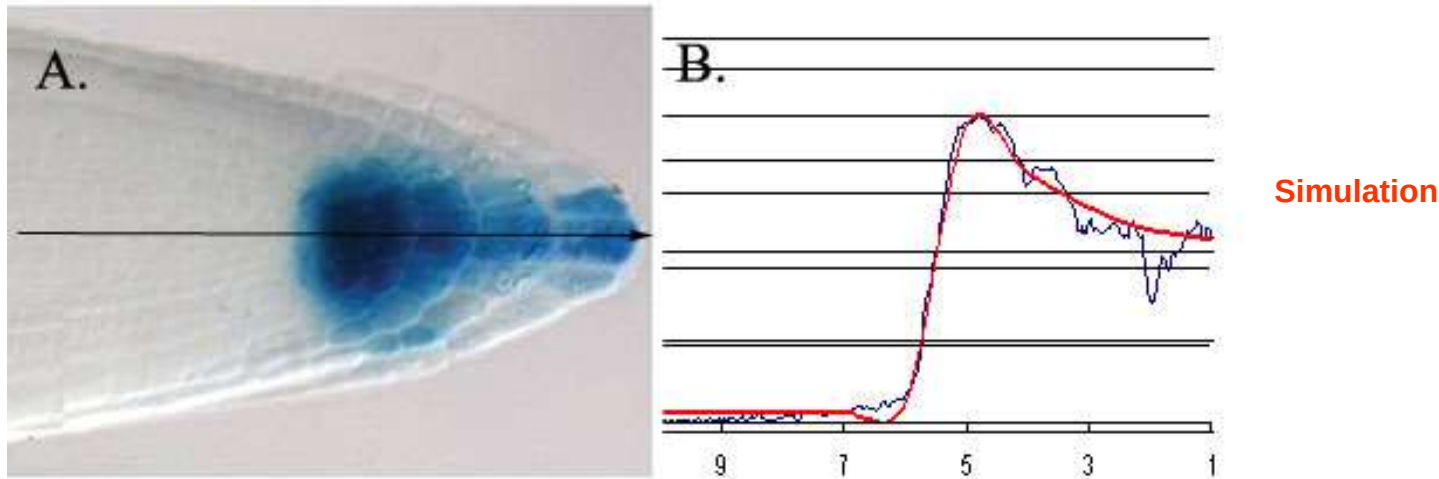
$$p_1 = 2.13651$$

$$p_2 = 2.13651$$

$$p_3 = 4.$$

Адаптация к данным из работы

Wang et al., 2005



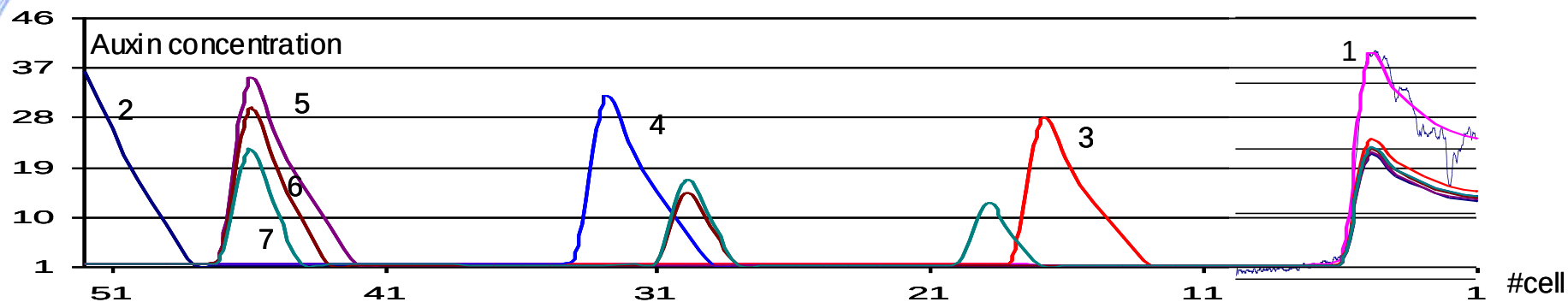
Значения параметров модели, при которых решение качественно соответствует экспериментально наблюдаемому распределению ауксина в корне

Параметр	α^*	D	K	Q	q_1	q_2	q_3	$p_1=p_2$	p_3
<i>Размерность</i>	cu/tu	$1/tu$	$1/tu$	$1/tu$	cu	cu	cu	безразм	безразм
<i>Значение</i>	1	0.08	0.0045	0.25	1	100	3	2	10

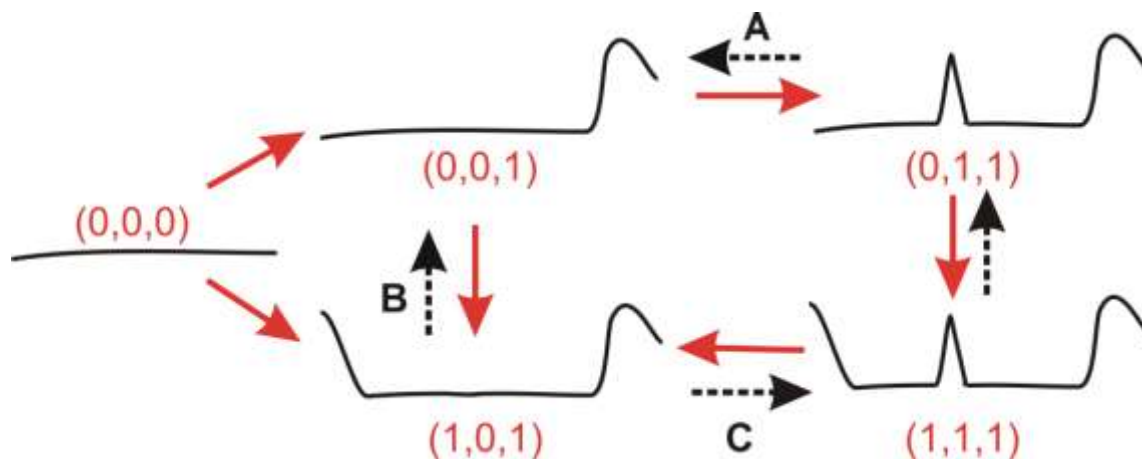
*- значение параметра представлено в условных единицах: cu – для концентрации, tu – для времени



Множественность стационаров



4 типа стационарных решений

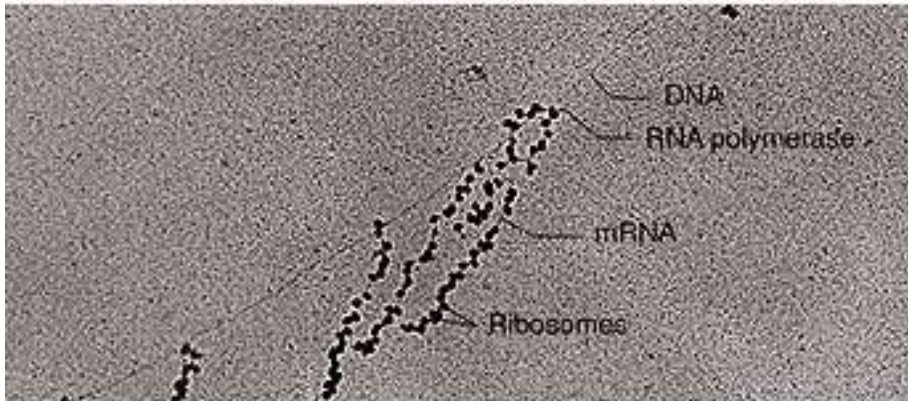
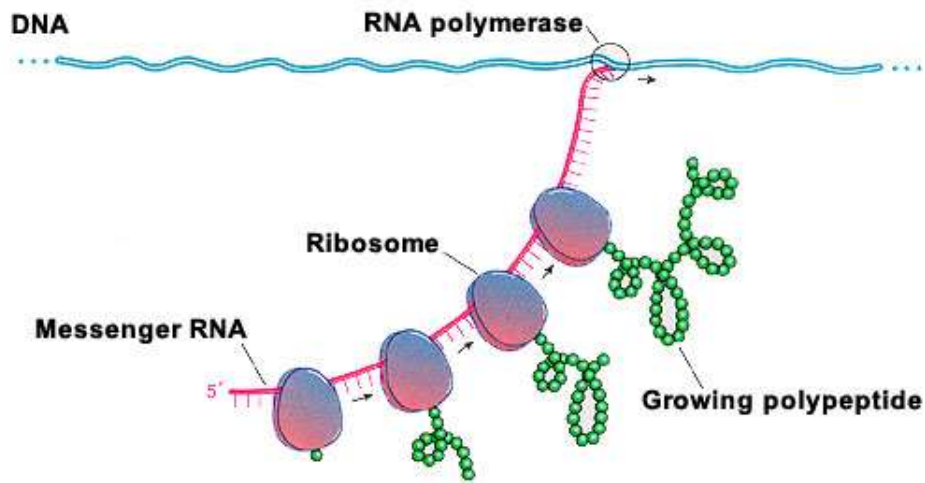


Блок 3

Вопросы теории генных сетей

теория моделирования генных сетей

Исследованы модели матричных процессов транскрипции и трансляции. Доказаны теоремы, обосновывающие исключение процессов элонгации из моделей генетических элементов.



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_1}{dt} = f(y_n) - \frac{n}{\tau} y_1 \\ \frac{dy_2}{dt} = \frac{n}{\tau} (y_1 - y_2) \\ , \dots , \\ \frac{dy_{n-1}}{dt} = \frac{n}{\tau} (y_{n-2} - y_{n-1}) \\ \frac{dy_n}{dt} = \frac{n}{\tau} y_{n-1} - \theta y_n . \end{array} \right. \quad (1)$$

$$\downarrow$$

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t - \tau)) - \theta x, \quad t > \tau \quad (2)$$

теория динамики генных сетей

**Исследование взаимосвязей между
структурой и динамическими свойствами
генных сетей**

**Гипотетические генные сети (ГГС),
моделирующие генетические контуры
генных сетей**



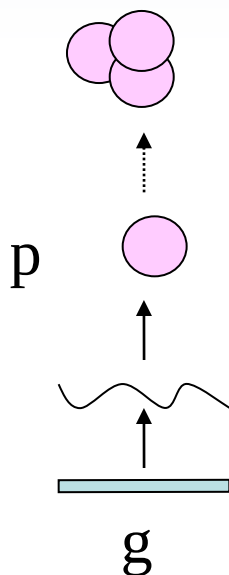
Элементы гипотетических генных сетей

белковый
мультимер

белок

мРНК

ген

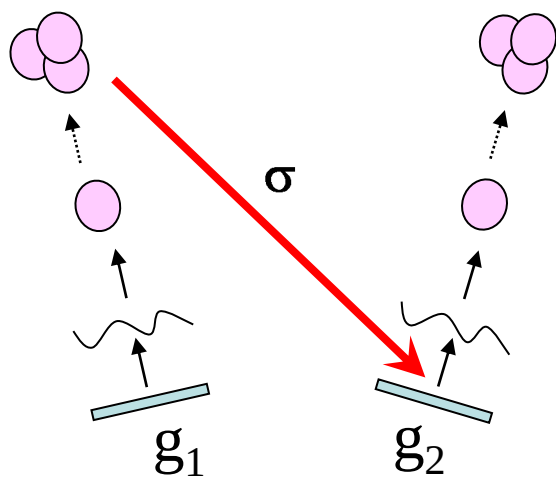


Генетический элемент (g) – элементарная структурная единица ГГС

Функционирование генетического элемента - синтез белка

Активность генетического элемента – скорость синтеза белка

Продукт (p) – белок, кодируемый g

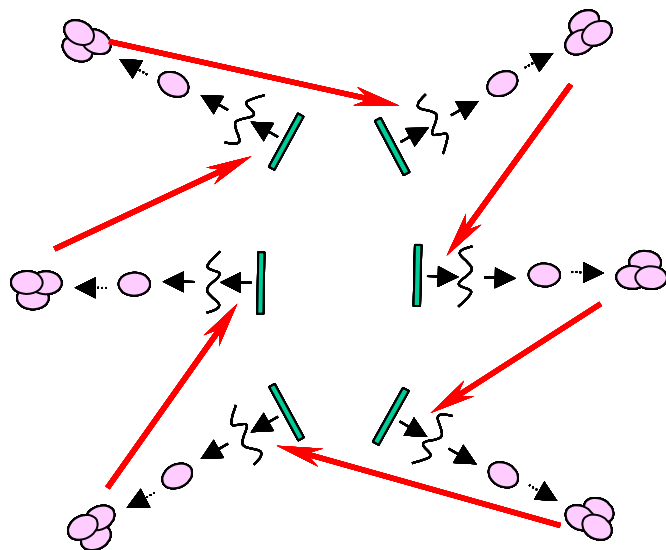
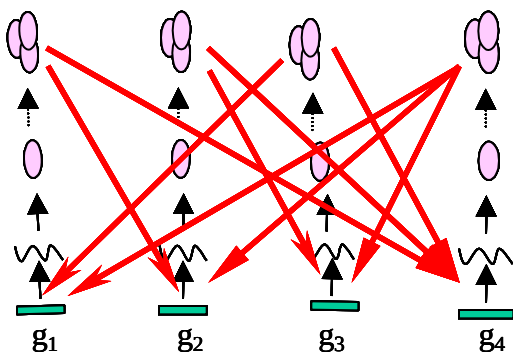


Регуляторная связь (σ) - элементарная единица гипотетической генной сети, посредством которой устанавливается регулирование активности одного генетического элемента (g_2), другим генетическим элементом (g_1)

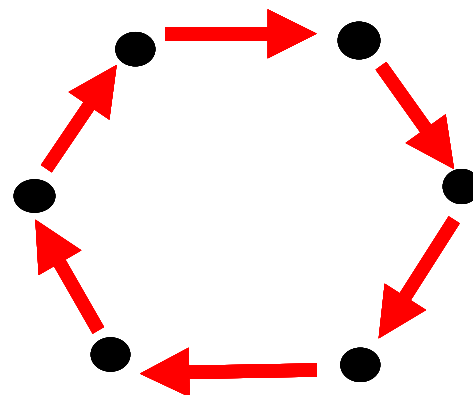
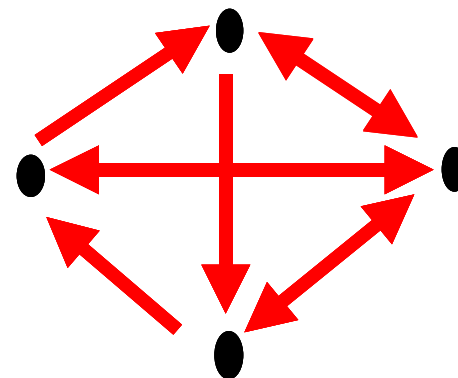


Представление структуры ГГС ориентированными графами

диаграмма



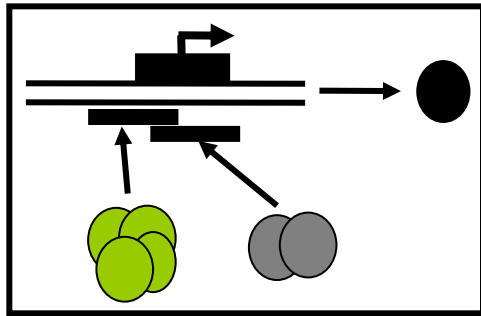
Структурный граф



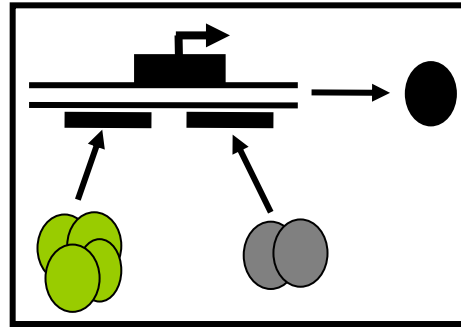
Функциональный уровень ГГС

Четыре типа регулирования эффективности экспрессии генетических элементов, как элементарных подсистем генных сетей

Тип 1



Тип 2



-участок инициации



экспрессии



- сайт регуляции



- синтезируемый продукт

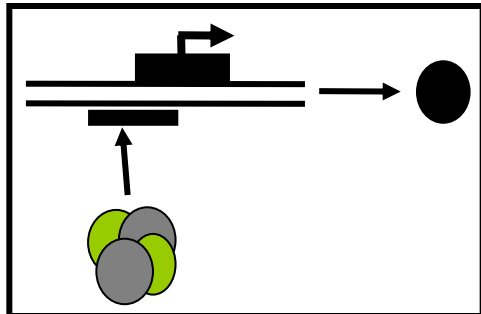


-гетеромультимер

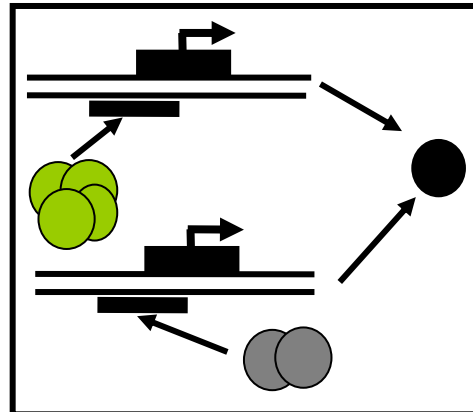


-гомультимеры

Тип 3

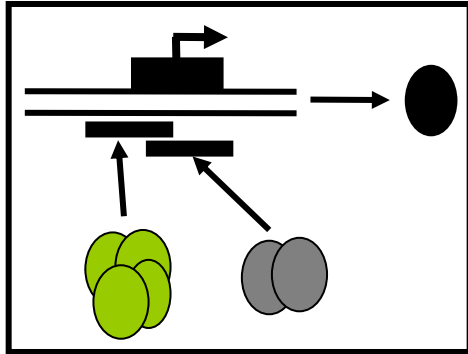


Тип 4



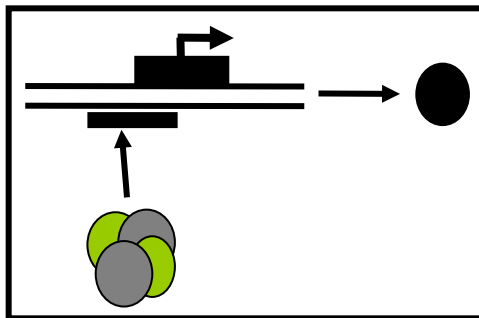
Модель регуляции активности экспрессии генетического элемента по первому типу

Тип 1



$$v_j(x_i | i \in D_j) = \frac{\alpha}{1 + \sum_{i \in D_j} x_i^{\gamma}}$$

Тип 3

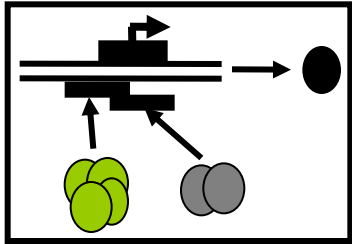


$$v_j(x_i | i \in D_j) = \frac{\alpha}{1 + \prod_{i \in D_j} x_i^{\gamma}}$$

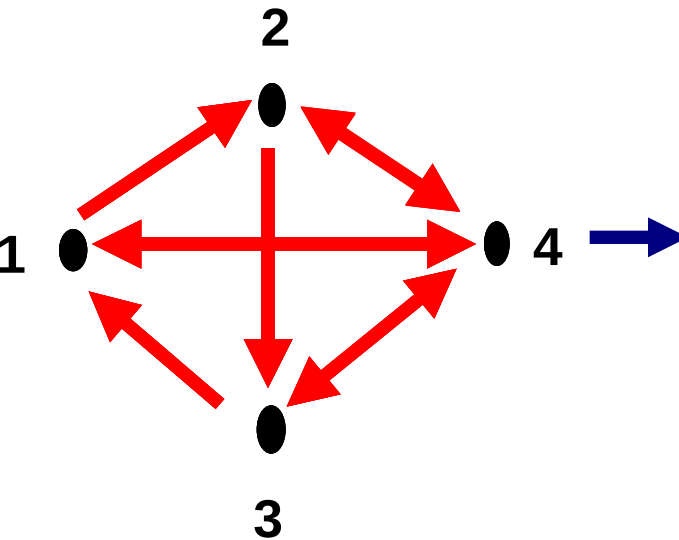
Структурный граф однозначно определяет модель. Системы, описывающие ГГС первого класса

Тип 1

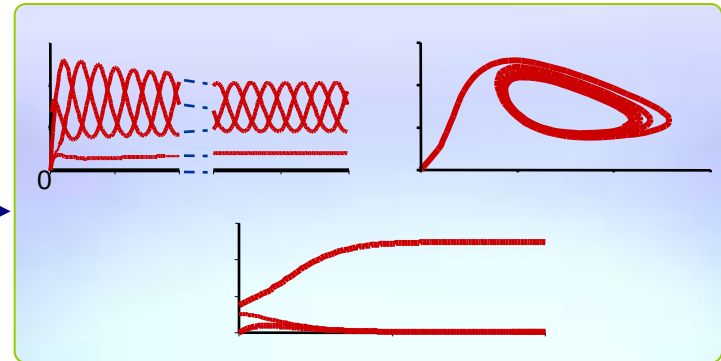
$$G(R, W), R = \{r_1, \dots, r_n\}, W = \bigcup_{i=1}^n W_i, W_i = \{(r_j, r_i) \mid j \in D_i\}, i = 1, \dots, n.$$



$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{i \in D_j} x_i^\gamma} - x_j, \quad j = 1, \dots, n$$



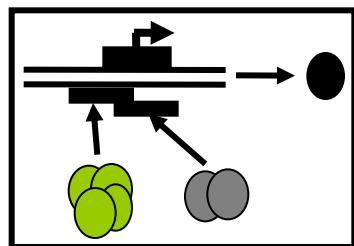
$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{i=3,4} x_i^\gamma} - x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{i=1,4} x_i^\gamma} - x_2, \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{i=2,4} x_i^\gamma} - x_3, \\ \frac{dx_4}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{i=1,2,3} x_i^\gamma} - x_4. \end{cases}$$



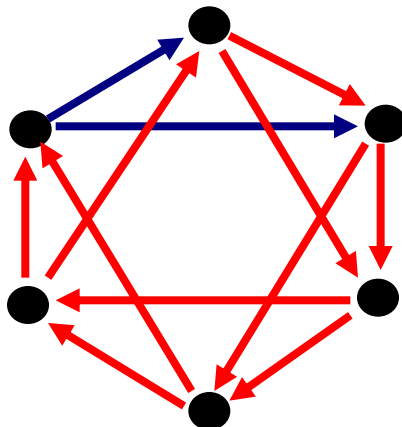
**Проблема поиска закономерностей
взаимосвязи структуры генной
сети с ее динамическими
свойствами сводится к анализу
ориентированных графов, т.е.
может решаться математическими
методами дискретной математики.**

(n,k) -критерий для симметричных структурных графов $G(n,k)$

Тип 1



$G(6,3)$



Пусть $G(n,k)$ является структурным графом ГГС первого класса. Тогда если k является делителем n , то, для достаточно больших γ и α , ГГС имеет k устойчивых стационаров, если же наибольший общий делитель $d=\text{НОД}(n,k)<k$, то ГГС имеет d устойчивых колебательных режимов. Других устойчивых режимов функционирования ГГС не имеет.

Выводы

1. Разработаны методология моделирования молекулярно-генетических систем, включающая обобщенный химико-кинетический метод моделирования элементарных подсистем в терминах биохимических схем и обобщенных функций Хилла, оригинальный язык спецификации моделей биологических систем, алгоритмы и программное обеспечение, реализующие иерархический подход к конструированию моделей генных сетей с учетом генетического и компартментного уровней организации.
2. Разработаны база элементарных моделей подсистем транскрипции, трансляции, деградации РНК и белков в прокариотах и эукариотах; модели молекулярно-генетических и биохимических подсистем природного и искусственного происхождения, в том числе модели генетических элементов бактериофага λ и его мутантов; модели примерно одной трети общего числа ферментативных реакций базового метаболизма *E.coli*; модели генетических и ферментативных подсистем, обеспечивающих гомеостаз холестерина в клетке и др.

- 3. Разработаны математические модели ряда природных и искусственных молекулярно-генетических систем, в том числе:**
- генетической системы, управляющей онтогенезом бактериофага λ ,**
 - репрессилатора Еловица - Лейблера,**
 - генной сети, контролирующей кругооборот холестерина в клетке,**
 - системы транспорта ауксина из побега в корень.**

Математические модели адаптированы к экспериментальным данным и позволяют вычислять динамику синтеза различных форм ДНК, РНК, белков, низкомолекулярных соединений и других компонентов молекулярно-генетических систем, их мутационных и генетических вариантов при функционировании в различных условиях внешней среды.

- 4. Проведен компьютерный анализ разработанных моделей, которые позволили получить новые биологически значимые результаты, в том числе:**
- нормальное созревание потомства гибридов $\lambda_{gt-\lambda}$, $\lambda_{gt-\lambda D}$ бактериофага λ в литических условиях развития блокируется наличием встречной транскрипции, подавляющей наработку физиологических количеств белков хвоста, и подавлением репликации соответственно;**
 - длина периода и амплитуда колебаний концентрации репортерного белка Gfp-aav в клетке, несущей репрессилатор Еловица - Лейблера чувствительна к случайным изменениям копийности плазмид;**

4. (продолжение)

- стационарная концентрация свободного холестерина наиболее чувствительна к мутациям, затрагивающим регуляторные процессы и относительно слабочувствительна к изменениям скоростей протекания других процессов; выявлено, что адаптация геномной сети к среде, с пониженным уровнем поступления экзогенного холестерина в клетку, достигается в результате изменения параметров подсистем, умеренно и слабоменяющих стационарную концентрацию холестерина; в том числе подсистемы биосинтеза рецепторов ЛНП в клетке;
- однонаправленный авторегулируемый активный транспорт ауксина достаточен для формирования экспериментально наблюдаемого максимума концентрации ауксина в кончике корня, выявлено спонтанное формирование максимумов концентраций ауксина в начале и середине корня, что объясняет случайность расположения латеральных корней.

5. Разработана математическая модель простейшей самовоспроизводящейся системы, Теоретически показано, что формирование нового фенотипа может предшествовать стадии его фиксации на генетическом уровне.

6. Получены новые результаты в области теории генных сетей, в том числе:

■ доказаны теоремы 1-4, устанавливающие корректность замены специальных систем обыкновенных дифференциальных уравнений, уравнениями с запаздывающими аргументами, что строго обосновывает правомочность применения в моделях генных сетей запаздывающих аргументов для учета лаг-периода в появлении активных форм ДНК, РНК и белков, считая от начала инициации их синтеза;

■ сформулирован (n,k) -критерий, позволяющий, на основе анализа делимости числа n на k (n - количество генетических элементов в регуляторном контуре генной сети, $(k-1)$ - количество ингибиторов активности экспрессии генетического элемента), минуя стадию компьютерного расчета динамики функционирования модели, устанавливать у модели устойчивые стационары и циклы.

7. Теоремы 1-4 показывают, что адекватное моделирование более высоких иерархических уровней (в данном случае, функционирование макромолекул в составе генной сети), возможно в условиях ограниченности знаний о механизмах функционирования систем на нижележащих иерархических уровнях (в данном случае - систем матричного синтеза, сплайсинга, транспорта и т.д.), что является новым вкладом в развитие теории моделирования генных сетей.

8. Исследована взаимосвязь структурно-функциональной организации специальных классов моделей регуляторных контуров генных сетей с их динамическими свойствами. Проблема поиска их устойчивых стационаров сведена к проблеме анализа соответствующих структурных графов.
9. Описаны симметричные циклы гипотетических генных систем с циклическими структурными графами $G_{n,2}$ (молекулярный триггер, репрессилатор и т. д.). Разработан геометрический алгоритм построения симметричных циклов. Для четных значений n численно открыты 2-симметричные циклы. Предсказано, что в молекулярном триггере переход из одного устойчивого положения в другое может протекать по колебательному режиму сколь угодно большой длительности.
10. Разработаны генетические автоматы – дискретные модели генетических контуров генных сетей. Для аддитивных и мультипликативных автоматов, подклассов генетических автоматов строго доказан критерий числа стационаров. Для аддитивно-мультипликативных автоматов, построенных на симметричных ориентированных графах $G_{n,k}$, доказано, что максимальное количество точек покоя не может быть больше двух. Полученный результат показывает, что при постоянстве строения регуляторных контуров генных сетей на структурном уровне, увеличение разнообразия строения на функциональном уровне ведет к уменьшению динамического разнообразия их поведения. Данный вывод имеет важное методологическое значение для решения проблем конструирования генных сетей с заранее заданными свойствами.