

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Технологии поиска и исследования потенциально осциллирующих ферментативных систем

Т.Н. Лахова¹✉, Ф.В. Казанцев¹, С.А. Лашин^{1, 3}, Ю.Г. Матушкин^{2, 3}

¹ Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

² Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ tlakhova@bionet.nsc.ru

Аннотация. Многие процессы в живых организмах подвержены периодическим колебаниям на различных иерархических уровнях их организации: от молекулярно-генетического до популяционного и экологического. Осциллирующие процессы отвечают за клеточные циклы как у прокариот, так и у эукариот, за циркадные ритмы, синхронную связь дыхания с сердечными сокращениями и др. Колебания численностей организмов в природных популяциях могут быть обусловлены собственными свойствами популяций, их возрастной структурой, а также экологическими взаимоотношениями с другими видами. Наряду с экспериментальными подходами, для исследования осциллирующих биологических систем широко применяется математическое и компьютерное моделирование. В данной статье представлены классические математические модели, которые описывают осциллирующее поведение в биологических системах. Приведены методы поиска осциллирующих молекулярно-генетических систем на примере их частного случая – осциллирующих ферментативных систем. Рассмотрены факторы, влияющие на циклическую динамику в живых системах, характерные не только для молекулярно-генетического уровня, но и для более высоких уровней организации. Обсуждается применение различных способов описания генных сетей для моделирования осциллирующих молекулярно-генетических систем, где важнейшим фактором возникновения циклического поведения является наличие обратных связей. Представлены технологии поиска потенциально осциллирующих ферментативных систем. С помощью метода, описанного в статье, проводится поэтапный процесс построения и анализа сначала структурных моделей (графов) генных сетей, а затем реконструкции математических моделей и вычислительных экспериментов с ними. Структурные модели идеально подходят для задач автоматического поиска потенциальных осциллирующих контуров (связных подграфов), структура которых может соответствовать математической модели молекулярно-генетической системы, демонстрирующей осциллирующее поведение в динамике. При этом именно численное исследование математических моделей для отобранных контуров позволяет подтвердить наличие в них устойчивых предельных циклов. В качестве примера применения технологии проанализирована сеть из 300 метаболических реакций бактерии *Escherichia coli* с использованием инструментов математического и компьютерного моделирования. В частности, показано осциллирующее поведение для контура, реакции которого входят в путь биосинтеза триптофана.

Ключевые слова: осцилляции; обратная связь; циклические процессы; моделирование биологических систем.

Для цитирования: Лахова Т.Н., Казанцев Ф.В., Лашин С.А., Матушкин Ю.Г. Технологии поиска и исследования потенциально осциллирующих ферментативных систем. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(3): 318-330. DOI 10.18699/VJ21.035

The finding and researching algorithm for potentially oscillating enzymatic systems

T.N. Lakhova¹✉, F.V. Kazantsev¹, S.A. Lashin^{1, 3}, Yu.G. Matushkin^{2, 3}

¹ Kurchatov Genomics Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ tlakhova@bionet.nsc.ru

Abstract. Many processes in living organisms are subject to periodic oscillations at different hierarchical levels of their organization: from molecular-genetic to population and ecological. Oscillatory processes are responsible for cell cycles in both prokaryotes and eukaryotes, for circadian rhythms, for synchronous coupling of respiration with cardiac contractions, etc. Fluctuations in the numbers of organisms in natural populations can be caused by the populations' own properties, their age structure, and ecological relationships with other species. Along with experimental approaches, mathematical and computer modeling is widely used to study oscillating biological systems. This paper presents classical mathematical models that describe oscillatory behavior in biological systems. Methods for the search for oscillatory molecular-genetic systems are presented by the example of their special case – oscillatory enzymatic systems.

Factors influencing the cyclic dynamics in living systems, typical not only of the molecular-genetic level, but of higher levels of organization as well, are considered. Application of different ways to describe gene networks for modeling oscillatory molecular-genetic systems is considered, where the most important factor for the emergence of cyclic behavior is the presence of feedback. Techniques for finding potentially oscillatory enzymatic systems are presented. Using the method described in the article, we present and analyze, in a step-by-step manner, first the structural models (graphs) of gene networks and then the reconstruction of the mathematical models and computational experiments with them. Structural models are ideally suited for the tasks of an automatic search for potential oscillating contours (linked subgraphs), whose structure can correspond to the mathematical model of the molecular-genetic system that demonstrates oscillatory behavior in dynamics. At the same time, it is the numerical study of mathematical models for the selected contours that makes it possible to confirm the presence of stable limit cycles in them. As an example of application of the technology, a network of 300 metabolic reactions of the bacterium *Escherichia coli* was analyzed using mathematical and computer modeling tools. In particular, oscillatory behavior was shown for a loop whose reactions are part of the tryptophan biosynthesis pathway.

Key words: oscillations; feedback; cyclic processes; modelling of biological systems.

For citation: Lakhova T.N., Kazantsev F.V., Lashin S.A., Matushkin Yu.G. The finding and researching algorithm for potentially oscillating enzymatic systems. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(3):318-330. DOI 10.18699/VJ21.035

Введение

Многие процессы в живых организмах подвержены периодическим колебаниям на различных иерархических уровнях их организации: от молекулярно-генетического и до популяционного и экологического. Так, например, на молекулярно-генетическом уровне происходят осцилляции концентраций белка p53, участвующего в апоптозе или задержке клеточного цикла при повреждении ДНК, и его ингибитора Mdm2 (Prives, 1998; Lahav et al., 2004), колебания концентраций гормонов в клетке, таких как мелатонин (Voccalandro et al., 2011), пролактин, общий холестерин (Garde et al., 2001) и другие; внутриклеточные и межклеточные колебания концентраций ионов кальция (Pasti et al., 1997; Allen et al., 2000).

Одним из хорошо известных примеров периодических процессов на уровне всего организма являются циркадные ритмы, за работы по исследованию которых в 2017 г. была вручена Нобелевская премия по физиологии и медицине (Young et al., 1984; Siwicki et al., 1988; Hardin et al., 1990; Price et al., 1998). Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг обнаружили ген *period* у дрозофил, который регулируется посредством обратной связи продуктом этого гена – белком PER, что и составляет молекулярную основу циркадных ритмов.

В работе (Podkolodnyu et al., 2017) рассмотрены гены, находящиеся в клетках печени и почек, которые имеют повышенную экспрессию с определенной периодичностью в течение 24-часового цикла. В последующей публикации авторы представили обзор различных математических моделей, применяющихся для моделирования автономных циркадных часов в клетках млекопитающих (Podkolodnyu et al., 2017).

На клеточном уровне к циклическим процессам можно отнести клеточные циклы у прокариот и эукариот (Cooper, 1991). Такие важные циклические процессы, как сердцебиение (Ashkenazy et al., 2001), дыхание, а также синхронная связь дыхания с сердечными сокращениями (Yasuma, Hayano, 2004), фотосинтез (Holtum, Winter, 2003) и другие подобные процессы происходят на уровне отдельного органа или функциональных систем организма.

Популяционные волны (Четвериков, 2009) представляют классический пример циклических процессов на

популяционном уровне организации живой материи. Колебания численностей организмов в природных популяциях могут быть обусловлены как внешними средовыми факторами, так и собственными свойствами популяции, ее возрастной структурой и экологическими взаимоотношениями с другими видами. В циклических процессах популяционного уровня важную роль играет такой природный фактор, как сезонность, влияющий на миграцию птиц, впадение в анабиоз, появление и опадение листьев и т. д.

Например, в работе (Erdakov, Moroldoev, 2017) рассматривается циклическая динамика численности красной полевки, которая изменяется в зависимости от географического обитания и внешних условий в ареале. В другом исследовании с помощью стохастической модели авторы анализировали, как изменяется численность популяции при потреблении вредных пищевых ресурсов (Перцев, Логинов, 2011). Вообще говоря, изучение динамики популяций, нередко циклической, – один из самых исследуемых процессов, для которого привлекают и эмпирические, и математические методы, в том числе моделирование (Volterra, 1928; Базыкин, 2003; Ризниченко, 2017).

Наконец, на экологическом уровне к циклическим процессам можно отнести биогеохимические циклы, т. е. процессы динамического обмена химическими веществами между организмами (от прокариот до высших животных и растений) и элементами биосферы (почва, вода, воздух) (Заварзин, 2003, 2011; Van Cappellen, 2003; Struyf et al., 2009).

Циклические процессы в биологии исследуют с помощью экспериментальных и теоретических методов, и математическое моделирование служит одним из основных инструментов их изучения, в частности в вопросах нахождения областей стационарного, осциллирующего и, возможно, хаотического поведения (Романовский и др., 1975; Шноль, 1996; Becks, Arndt, 2013).

Первые работы, посвященные осциллирующим биохимическим процессам, принадлежат Альфреду Лотке (Lotka, 1910). Он описывал динамику биохимических процессов с помощью систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений. Примерно в это же время, независимо от Лотки, подобные модели, но в приложении к популяционно-экологическим задачам разработал

Вито Вольтерра. Впоследствии они получили название «модели Лотки–Вольтерры». Дальнейшее исследование осциллирующих химических процессов привело к открытию систем типа Белоусова–Жаботинского, колебания в которых происходят не только во времени, но и в пространстве и, стало быть, могут описываться не только обыкновенными дифференциальными уравнениями, но и дифференциальными уравнениями в частных производных (Жаботинский, 1974; Филд, Бургер, 1988; Муштакова, 1997; Шноль, 2009).

В данной статье представлен обзор классических математических моделей, которые описывают осциллирующее поведение в биологических системах, а также приведены примеры методов для поиска таких систем на примере ферментативных осциллирующих систем. Рассматриваются роль генных сетей при моделировании осциллирующих молекулярно-генетических систем и факторы, влияющие на наличие или отсутствие осциллирующего поведения в различных молекулярно-генетических системах.

Классические модели и методы моделирования осциллирующих процессов

К первым математическим подходам, описывающим осциллирующие процессы, можно отнести модели, уже ставшие классическими в области математической биологии (Ризниченко, 2002). В одной из работ, посвященных теории периодических реакций, Лотка исследовал химическую реакцию вида



где $X \rightarrow Y$ является автокаталитическим процессом. На основе закона действующих масс он описал эту реакцию следующими дифференциальными уравнениями (Lotka, 1910):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_0 - k_1xy, \\ \frac{dy}{dt} &= k_1xy - k_2y, \end{aligned} \quad (2)$$

где k_0, k_1, k_2 – константы; x, y – концентрации веществ.

Следующая модель, которую представил Лотка (Lotka, 1920), а затем независимо сформулировал Вольтерра (Volterra, 1928), описывает две автокаталитические реакции ($A \rightarrow X$ и $X \rightarrow Y$). Модель Лотки–Вольтерры имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax - bxy, \\ \frac{dy}{dt} &= cxy - dy, \end{aligned} \quad (3)$$

где a, b, c, d – скорости превращения одних веществ в другие; x, y – концентрации веществ. Эта модель известна также под названием «система хищник–жертва» и применяется в популяционной динамике для объяснения периодических колебаний численности особей в популяциях.

В тот же период времени вышла в свет статья с моделью осциллятора ван дер Поля и ван дер Марка (van der Pol, van der Mark, 1928). Они смоделировали сердце как три связанные системы релаксации: синусный узел, предсердие и желудочек. При построении модели сердца авторы

выбрали экспериментальную установку, состоящую из неоновой лампы, конденсатора, резистора и батареи, которая способна производить релаксационные колебания. Однако эта система воспроизводит только некоторые режимы работы сердца, что объясняется сложностью исследуемого объекта. Модель описывается уравнением вида

$$\frac{d^2v}{dt^2} - \alpha(1 - v^2)\frac{dv}{dt} + \omega^2v = 0, \quad (4)$$

где α – положительная величина, являющаяся параметром осциллятора (отвечает за нелинейность и затухание колебаний); ω – частота колебаний; v – значение, соответствующее показанию сердечного ритма.

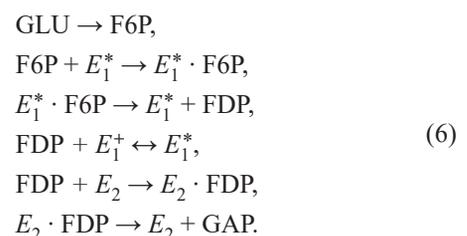
Примечательна эта модель тем, что нашла применение не только в задачах биологии, но и в физике и других науках. Например, в обзоре (Кузнецов и др., 2014) приведен ряд задач, в которых применялся данный осциллятор. В частности, авторы подробно останавливаются на моделировании процессов человеческого организма, таких как миелектрическая активность в толстой кишке, процессы возбуждения и торможения нейронов. В работе (Rompa et al., 2007) рассматриваются три осциллятора ван дер Поля для изучения синфазного режима, который соответствует синхронизированному периодическому поведению циркадных ритмов. Причем два из них соответствуют моделям глаз, а третий осциллятор является моделью мозга (главным образом представлен шишковидным телом), через который и осуществляется взаимосвязь первых двух. Авторы рассматривали периодическое изменение концентрации мелатонина под воздействием циркадных ритмов как возможную схему связи между глазами и шишковидной железой.

В 1965 г. вышла статья Брайана Гудвина (Goodwin, 1965), в которой поднимается вопрос о роли осциллирующего движения в организации клеточных процессов во времени. Для математического исследования осциллирующего поведения в модельных системах, включающих процессы регуляции ферментов, Гудвин вводит определенные концепции термодинамической природы и приводит модель процесса генетического контроля синтеза ферментов:

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= \frac{a_i}{A_i + k_iY_i} - b_i, \\ \frac{dY_i}{dt} &= a_iX_i - b_i, \end{aligned} \quad (5)$$

где X_i – концентрация мРНК i -го вида; Y_i – концентрация белка (репрессора) i -го вида, а параметр k_i описывает взаимодействие между ДНК и репрессором.

Еще одним из классических примеров является модель Хиггинса (Higgins, 1964) колебательных реакций в системе гликолиза, схема которой представлена ниже:



Здесь GLU , $F6P$, FDP , GAP – обозначения биохимических веществ, вступающих в реакции; E_1^* – активная форма фермента (фосфофруктокиназа); E_1^+ – неактивная форма фермента; E_2 – фермент, представляющий комплекс из альдолазы и триозофосфат-изомеразы.

Хиггинс рассматривает общие типы путей протекания ферментативных реакций гликолиза, при которых химический механизм проявляет осциллирующее поведение. Поэтому в своей работе он учитывает следующие условия: 1) одно из участвующих в реакции веществ должно активировать выработку самого себя при условии, что концентрация второго вещества постоянна; 2) второе вещество должно инактивировать выработку собственной чистой продукции; 3) должна быть перекрестная связь взаимодействия веществ, т. е. если увеличение первого вещества активирует выработку второго, то увеличение второго вещества ингибирует выработку первого, и наоборот.

Сельков в своей классической статье (Sel'kov, 1968) в соответствии с законом действующих масс приводит математическую модель гликолитической системы, основанную на превращениях фосфофруктокиназы (ПФК):

$$\begin{aligned} \frac{ds_1}{dt} &= v_1 - k_{+1}s_1x_1 + k_{-1}x_2, \\ \frac{ds_2}{dt} &= k_{+2}x_2 - k_{+3}s_2^{\gamma}e + k_{-3}x_1 - k_2s_2, \\ \frac{dx_1}{dt} &= -k_{+1}s_1x_1 + (k_{-1} + k_{+2})x_2 + k_{+3}s_2^{\gamma}e - k_{-3}x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_{+1}s_1x_1 - (k_{-1} + k_{+2})x_2, \\ \frac{de}{dt} &= -k_{+3}s_2^{\gamma}e - k_{-3}x_1, \end{aligned} \quad (7)$$

где s_1 – субстрат (АТФ); v_1 – скорость притока субстрата из некоторого источника; s_2 – продукт реакции (АДФ); $v_2 = k_2s_2$ – скорость оттока продукта из системы; e – свободный фермент (фосфофруктокиназа), который неактивен сам по себе, но становится активным, когда соединяется с молекулами продукта в виде комплекса – ES_2^{γ} ; x_1 – молекула комплекса (ES_2^{γ}); x_2 – молекула фермент-субстратного комплекса ($S_1ES_2^{\gamma}$); s_2^{γ} – молекулы продукта, вступающие в комплекс со свободным ферментом; $\gamma > 1$ – параметр, отвечающий за количество молекул продукта; k_{+1}, k_{+2}, k_{+3} – скорости протекания прямых реакций; k_{-1}, k_{-3} – скорости протекания обратных реакций; t – время.

В работе (Goldbeter, Lefever, 1972) представлена модель гликолитической системы, которая является обобщением моделей Хиггинса (Higgins, 1964, 1967) и Селькова (Sel'kov, 1968) и основана на механизме положительной обратной связи, а именно активации продукта ферментом ПФК.

В статье (Voiteux et al., 1975) авторы не только проанализировали аллостерическую модель колебательной реакции фосфофруктокиназы, но и экспериментально проверили теоретические предсказания. Полученные данные для модели хорошо согласовались с экспериментальными данными.

В 2000 г. была представлена модель популяции дрожжей, состоящих из небольшого ансамбля отдельных клеток, с целью описать феномен синхронизации гликолитических колебаний. При этом связь между клетками осуществлялась через обмен ацетальдегидом (Bier et al., 2000). Также гликолитические осцилляции изучались с помощью стохастических методов и теории хаоса: в работе (Bashkirtseva, Ryashko, 2017) за основу бралась минимальная модель Селькова, а в (Ryashko, 2018) – двумерная модель Хиггинса.

В биохимии активно изучаются процессы изменения концентрации ионов в клетках, которые могут повышать или снижать активность ферментов. Они также участвуют в обмене углеводов, липидов и белков, играют важную роль при передаче сигналов через сигнальные пути и отвечают за возбудимость клеток. Один из таких процессов – периодическое изменение концентраций ионов кальция. Для исследования этих периодических процессов был разработан ряд математических моделей. Впервые модель, описывающая колебания концентрации ионов кальция, была предложена Голдбетером и Дюпоном (Dupont, Goldbeter, 1989):

$$\begin{aligned} \frac{dZ}{dt} &= v_0 + v_1\beta - v_2 + v_3 - kZ, \\ \frac{dY}{dt} &= v_2 - v_3, \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь Z – концентрация кальция в цитозоле; Y – концентрация кальция в IP_3 (инозитол-1,4,5-трифосфат) эндоплазматическом ретикулуме; v_i ($i = 0, \dots, 3$) – скорости протекания реакций.

Авторы анализировали условия возникновения устойчивых колебаний на основе механизма высвобождения кальция из внутриклеточных запасов (Calcium-induced calcium release, CICR). В последующих работах (Goldbeter et al., 1990; Dupont et al., 1991; Dupont, Goldbeter, 1993) они продолжили изучение колебаний концентраций кальция на основе той же минимальной модели.

В это же время Мейер и Страйер (Meyer, Stryer, 1988; Meyer, 1991) исследовали колебания концентраций кальция, рассматривая механизм перекрестной связи (inositol cross-coupling, ICC) IP_3 с внеклеточным, цитозольным и эндоплазматическим Ca^{2+} . В работе (Lavrentovich, Nemkin, 2008) предложена модель для спонтанных колебаний Ca^{2+} в астроцитах, учитывающая представленные выше механизмы, а также получение IP_3 независимым от рецептора способом.

Следом за Голдбетером и Дюпоном гипотезу о том, что в невозбудимых клетках амплитуды осциллирующих процессов могут быть специфичными в зависимости от типа клеток и варьироваться от диффузии Ca^{2+} , проверили Краус с коллегами (Kraus et al., 1996). Свое исследование они провели с помощью стохастического компьютерного моделирования на двумерной модели колебаний Ca^{2+} .

Анализ осциллирующих процессов в живых системах показывает, что важнейшим фактором возникновения циклического поведения являются обратные связи в системе (Колчанов и др., 2000). Различают положительную

Таблица 1. Краткая характеристика ряда классических моделей с осциллирующим поведением

Название модели	Моделируемый биологический процесс	Класс модели	Вид обратных связей и их количество
Модель Лотки (Lotka, 1910)	Биохимическая реакция	Нелинейная неоднородная СОДУ с постоянными коэффициентами	Положительная (1) и отрицательная (2)
Модель Лотки–Вольтерры («хищник–жертва») (Lotka, 1920; Volterra, 1928)	Биохимическая реакция; популяционная динамика	Нелинейная однородная СОДУ с постоянными коэффициентами	Положительная (2) и отрицательная (2)
Осциллятор ван дер Поля (van der Pol, van der Mark, 1928)	Работа сердца, возбуждение и торможение нейронов, миоэлектрическая активность в толстой кишке и др.	Нелинейное однородное ОДУ второго порядка – уравнение Лиенара, которое можно свести к ОДУ первого порядка	Отрицательная (2) и положительная (1)
Осциллятор Гудвина (Goodwin, 1965)	Генетический контроль синтеза ферментов	Нелинейная неоднородная СОДУ с постоянными коэффициентами	Отрицательная (1) и положительная (1)
Модель Селькова (Sel'kov, 1968)	Ферментативная реакция	Линейная неоднородная СОДУ с постоянными коэффициентами	Отрицательная (ингибирование субстратом), положительная (активирование продуктом). Отрицательная (9), положительная (7)
Модель Дюпона–Голдбетера (Dupont, Goldbeter, 1989)	Колебания концентрации кальция	Линейная неоднородная СОДУ с постоянными коэффициентами	Положительная (4) и отрицательная (3)

Примечание. ОДУ – обыкновенное дифференциальное уравнение; СОДУ – система ОДУ.

и отрицательную обратную связь, о которых в свое время говорили Гудвин, Волтер, Кардон, Иберал и другие исследователи (Goodwin, 1965; Walter, 1969, 1970; Cardon, Iberall, 1970). Оба типа этих связей могут влиять на возникновение циклической динамики в системе (Лихошвай и др., 2001; Goldbeter, 2002; Tyson et al., 2003).

На молекулярном уровне по принципу обратных связей регулируется огромное число ферментативных реакций, одновременно протекающих в живой клетке. На скорость их протекания могут влиять такие соединения, как ингибиторы, активаторы, кофакторы, аллостерические эффекторы и др. Еще в 1913 г. биохимики Михаэлис и Ментен вывели уравнение зависимости скорости реакции, катализируемой ферментом, от концентрации субстрата (Michaelis, Menten, 1913). Позже исследователями с помощью вычислительных методов было показано, что оптимизация параметров уравнения путем приближения модельных данных к экспериментальным соответствует результатам, полученным вручную Михаэлисом и Ментен для их константы.

Несколько лет назад был проведен обзор того, как в течение столетия появлялись, менялись и модифицировались методы количественного анализа ферментативной кинетики (Johnson, 2013). Тогда же вышла в свет статья (Goldbeter, 2013), в которой рассмотрено влияние кинетики Михаэлиса–Ментен на осциллирующее поведение в ферментативных системах, а именно: в гликолизе – в зависимости от активности фосфофруктокиназы, в клеточном цикле – от циклинзависимых киназ.

Примеры осциллирующих процессов рассмотрены Новаком и Тайсоном (Novák, Tyson, 2008). Ими сформулированы необходимые условия для осцилляций в системе: отрицательная обратная связь, запаздывание, достаточная «нелинейность» кинетических реакций и правильная ба-

лансировка временного масштаба обратимых химических реакций.

В своем недавнем обзоре Тайсон с коллегами собрали различные подходы к моделированию динамики поведения биохимических регуляторных сетей, которые были разработаны за последние 50 лет (Tyson et al., 2019). Обсуждаются такие модели, как булевы (логические), модели, состоящие из кусочно-линейных или полностью нелинейных систем обыкновенных дифференциальных уравнений, и стохастические модели, включающие комбинированные детерминированно-стохастические подходы. Основное внимание авторы уделили двум подходам: моделированию генетических регуляторных систем как сетей переключателей на основе булевой алгебры и моделированию метаболических и сигнальных сетей с помощью систем нелинейных дифференциальных уравнений. При этом они рассматривали только пространственно однородные системы. Показаны достоинства и недостатки каждого метода в зависимости от типа и количества доступной экспериментальной информации.

Модели, обсуждаемые в данном разделе обзора, представлены в табл. 1.

Применение генных сетей при моделировании осциллирующих систем

Моделирование метаболизма часто сопряжено с моделированием генетической регуляции (Smolen et al., 2000; Hecker et al., 2009). Интегрирующую роль в данном случае отводят концепции генных сетей (Колчанов и др., 2013; Osone et al., 2013).

Основная задача теории генных сетей – выявление причинно-следственных связей между структурно-функциональной организацией генных сетей (ГС) и их динамическими свойствами (Chen et al., 2010; Колчанов и

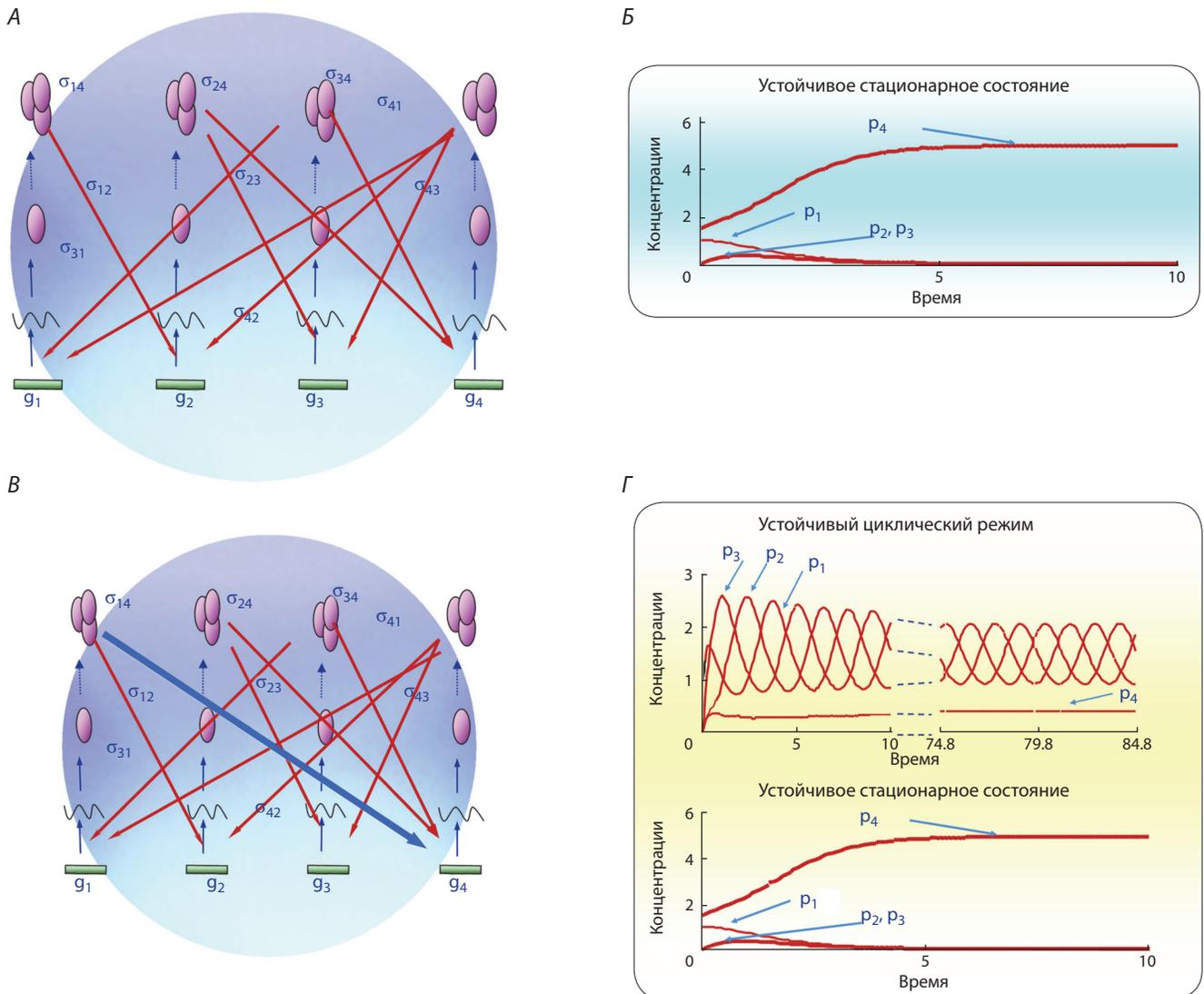


Рис. 1. Связь структурной модели (графа) гипотетической генной сети с ее динамикой: А – структура гипотетической генной сети из 4 генов и 8 отрицательных обратных связей; Б – динамика гипотетической генной сети А; В – структура модифицированной генной сети А, к которой добавлена дополнительная отрицательная регуляторная связь – ингибирование экспрессии гена g_4 продуктом гена g_1 (обозначено синей стрелкой); Г – динамика модифицированной генной сети В.

Зеленые прямоугольники (g_i) – гены; ломаная линия – РНК, соответствующая определенному гену; розовый эллипс – полипептидная цепь белка; несколько розовых эллипсов – комплекс белков, осуществляющий регуляцию генов (регуляция показана красной стрелкой). Модифицировано по (Колчанов и др., 2008).

др., 2013). При этом под структурно-функциональной организацией ГС понимается совокупность молекулярно-генетических и биохимических процессов, а под динамическими свойствами – кинетика изменений во времени концентраций конечных продуктов.

Для понимания фундаментальных особенностей динамики регуляторных ГС очень ценную информацию дают компьютерный анализ и моделирование генных сетей малой размерности, особенно гипотетических. В ИЦиГ СО РАН В.А. Лихошваем с коллегами разработана теория, связывающая структурно-функциональную организацию гипотетических ГС с их динамикой (Лихошвай и др., 2001, 2003; Фадеев, Лихошвай, 2003; Демиденко и др., 2004; Likhoshvai et al., 2004). А именно, определено понятие гипотетической генной сети (ГГС); приведены правила формализации описания и сборки из них математических

моделей; для ГГС сформулирован (n, k) -критерий для предсказания некоторых свойств моделей по структуре графа сети; введены четыре класса ГГС в соответствии с типами регуляторных связей в сети, а также представлены аналитические и численные исследования моделей для каждого класса ГГС.

В частности, сначала теоретически, а затем численно продемонстрировано, как появление новой регуляторной связи приводит к качественному изменению динамики генной сети (рис. 1). Так, добавление еще одной регуляторной связи в генную сеть кардинально меняет возможные режимы функционирования этой сети: если в исходной сети было возможно только одно стационарное состояние, то после добавления еще одной регуляторной связи возможных состояний уже два – стационар (как в прежнем случае) и циклический режим.

Связь структур генных сетей с наличием в них динамических циклов исследуется не первый год. В частности, теоретически показана связь между структурой сети и циклической динамикой (Лихошвай и др., 2003; Демиденко и др., 2004; Novák, Tyson, 2008). В работе (Elowitz, Leibler, 2000) была спроектирована и изучена генетическая сеть репрессилатора, в котором рассматриваемая сеть замыкается в цикл взаимодействия по принципу отрицательных обратных связей. Авторы экспериментально показали, что такой тип сети имеет осциллирующий режим поведения.

В Институте математики им. С.Л. Соболева СО РАН разрабатывается качественная теория динамических систем, описывающих различные генные сети, которые регулируются обратными связями. В.П. Голубятников с соавторами изучали в таких системах вопросы существования и единственности периодических решений, существования замкнутых траекторий, устойчивости циклов и др. (Гайдов, Голубятников, 2007; Golubyatnikov et al., 2010; Акиншин, Голубятников, 2012; Голубятников, Казанцев, 2016; Голубятников, Кириллова, 2018). Интерес в анализе поведения таких траекторий состоит в том, что они соответствуют режимам функционирования генных сетей. В статье (Likhoshvai et al., 2020) было показано, что в моделях простейших кольцевых генных сетей присутствуют колебательные траектории и они устойчивы.

Метод поиска осциллирующих молекулярно-генетических систем

Опишем алгоритм поиска осциллирующих молекулярно-генетических систем (рис. 2). В алгоритме используются следующие информационные ресурсы, как разработанные авторами (в частности, база данных MAMMOTH как источник структурных и математических моделей метаболических реакций *Escherichia coli* (Kazantsev et al., 2018)), так и широко известные в системной биологии – Cytoscape (cytoscape.org), инструмент работы со структурными моделями, и Copasi (Hoops et al., 2006), инструмент реконструкции и исследования математических моделей. Язык программирования Python (python.org) служит инструментарием обработки данных и связующим звеном между этапами.



Рис. 2. Схема алгоритма поиска осциллирующих ферментативных систем.

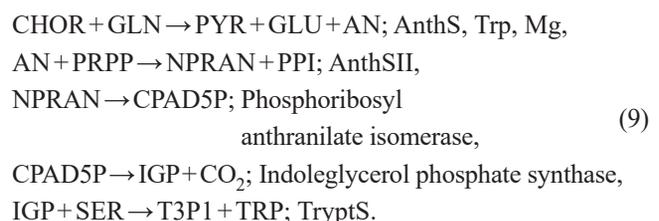
На вход алгоритма поступает структурная модель – граф генной сети с типизацией элементов модели и их отношений. В узлах графа лежат два типа вершин: биологические вещества (молекулы и их агломераты) и процессы (или реакции). Дуги задают следующие отношения между вершинами: вещество является субстратом в реакции, вещество является продуктом реакции, вещество является регулятором реакции. Эта информация может быть получена сразу из моделей в форматах SBML (Hucka et al., 2003), SBGN (Le Novère et al., 2009), из профильных инструментов работы со структурными моделями или задана пользователем в рамках пользовательских скриптов Python. На сегодняшний день источником данных может служить любая база данных, имеющая информацию о метаболических путях и моделях молекулярно-генетических систем. Наиболее известны такие базы данных, как KEGG (Kanehisa, Goto, 2000), GeneNet (Ananko, 2002), MetaCyc (Caspi et al., 2016), EcoCyc (Keseler et al., 2017), BioModels (Le Novère et al., 2006; Malik-Sheriff et al., 2019) и др.

В настоящей статье мы рассмотрели частный случай молекулярно-генетических систем – осциллирующие ферментативные системы. Анализ литературы (Лихошвай и др., 2001; Novák, Tyson, 2008; Tyson, Novák, 2010; Wong, Huck, 2017) позволяет выделить следующие ключевые характеристики потенциально осциллирующих контуров: 1) замкнутость контура (ориентированный путь из вершины *A* в нее же через *N* узлов, где $N > 3$); 2) ориентированность контура в одном направлении, при этом последний узел имеет дугу регуляторного ингибиторного воздействия на первый узел в контуре (как, например, в контуре на рис. 4, *a*).

В качестве исходной информации для иллюстрации подхода использовался граф из 300 подсистем (рис. 3), представляющих модели метаболических реакций *E. coli*, взятых из базы данных MAMMOTH.

Построение математической модели потенциально осциллирующего контура можно осуществлять как в инженерных средах моделирования общего назначения (Matlab, Mathematica или Scilab), так и в специализированных средах, предназначенных для моделирования молекулярно-генетических систем (Copasi, CellDesigner (Funahashi et al., 2003), VCELL (Schaff et al., 1997; Cowan et al., 2012) и др.). Преимущество последних – в готовой библиотеке инструментов реконструкции, проведения вычислительных экспериментов и анализа моделей.

В проанализированном графе было найдено шесть потенциально осциллирующих контуров, и только для одного из них в процессе численного анализа реконструированной математической модели было показано осциллирующее поведение (рис. 4). Математическая модель контура построена на основе реакций, относящихся к метаболическому пути биосинтеза триптофана:



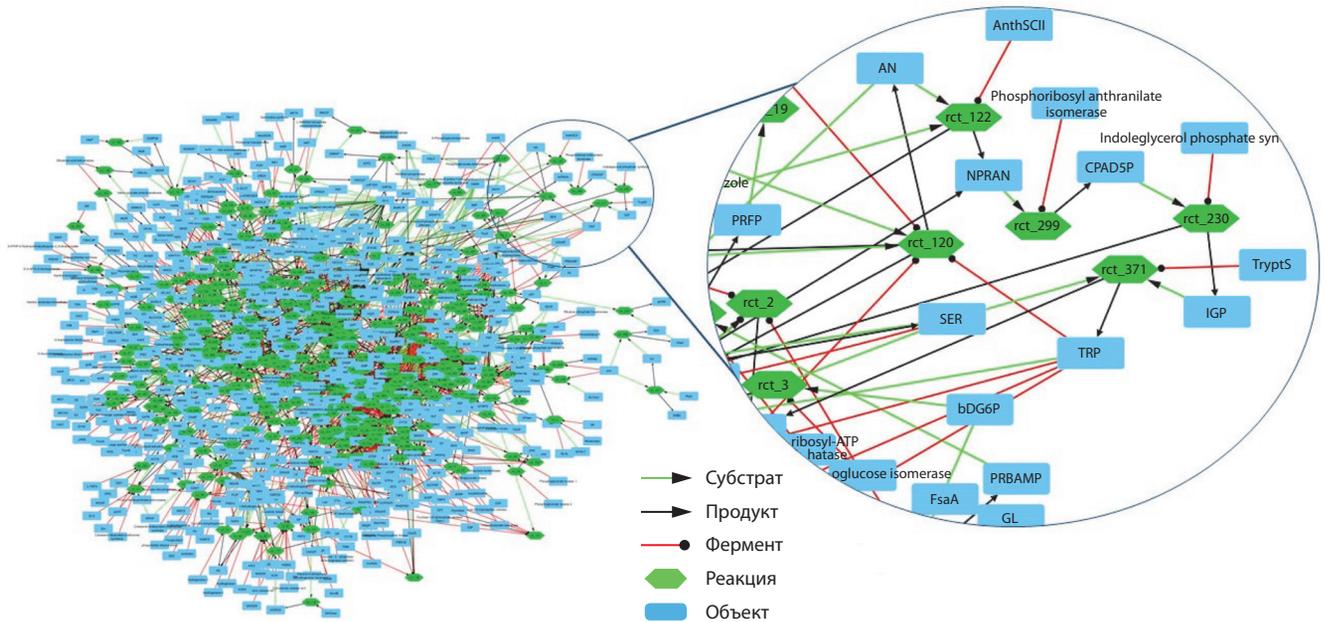


Рис. 3. Структурная модель (граф G), построенная по 300 подсистемам метаболических путей *E. coli*, взятых из базы данных MAMMOTH (Kazan-tsev et al., 2018).

Здесь и на рис. 4: в голубых квадратах представлены вещества, участвующие в метаболических реакциях; зеленым шестиугольником обозначены реакции; стрелками задаются отношения взаимодействующих веществ: зеленая стрелка задает субстрат реакции, черная – продукт реакции, красная – регуляторное влияние вещества на реакцию.

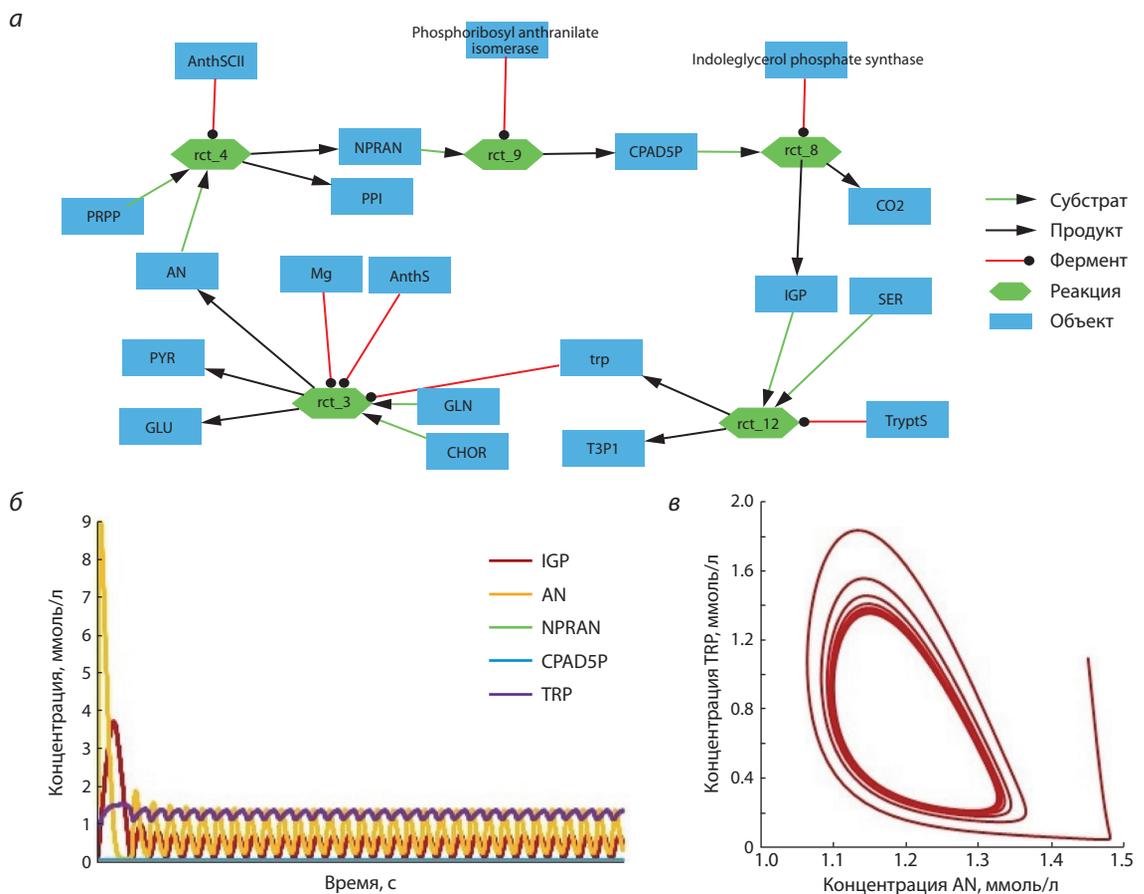


Рис. 4. Потенциально осциллирующий контур и его численный анализ.

a – исследуемый контур, являющийся частью метаболического пути биосинтеза триптофана; *б* – график с результатами моделирования, зависимость концентрации указанных веществ от времени; *в* – фазовая траектория по результатам моделирования, по осям абсцисс и ординат указаны концентрации веществ anthranilate (AN) и L-tryptophan (TRP) соответственно.

Здесь CHOR, GLN, PYR, GLU, AN, PRPP, NPRAN, PPI, CPAD5P, IGP, SER, T3P1, TRP – обозначения биохимических веществ, вступающих в реакции. После точки с запятой указаны вещества, выступающие в роли регу-

ляторов протекания реакций. Полные названия веществ приведены в табл. 2.

Модель была построена в Copasi и состоит из пяти дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{d([IGP])}{dt} &= + \left(\frac{3.1 \cdot [\text{"Indoleglycerol phosphate synthase"}] \cdot \frac{[CPAD5P]}{0.0012}}{1 + \frac{[CPAD5P]}{0.0012} + \frac{[IGP]}{0.12}} \right) \\ &- \left(\frac{1.4 \cdot [\text{TryptS}] \cdot \frac{[IGP]}{0.05} \cdot \frac{[SER]}{0.4}}{\left(1 + \frac{[IGP]}{0.05} + \frac{[T3P1]}{5}\right) \cdot \left(1 + \frac{[SER]}{0.4} + \frac{[TRP]}{40}\right)} \right) - (kD_IGP \cdot [IGP]), \\ \frac{d([TRP])}{dt} &= - (kD_TRP \cdot [TRP]) + \left(\frac{1.4 \cdot [\text{TryptS}] \cdot \frac{[IGP]}{0.05} \cdot \frac{[SER]}{0.4}}{\left(1 + \frac{[IGP]}{0.05} + \frac{[T3P1]}{5}\right) \cdot \left(1 + \frac{[SER]}{0.4} + \frac{[TRP]}{40}\right)} \right), \\ \frac{d([AN])}{dt} &= + \left(\frac{260 \cdot [\text{AnthS}] \cdot \frac{[CHOR]}{1.5} \cdot \frac{[GLN]}{0.2}}{\left(1 + \frac{[CHOR]}{1.5} + \frac{[PYR]}{150} + \frac{[TRP]}{0.6}\right) \cdot \left(1 + \frac{[GLN]}{0.2} + \frac{[GLU]}{20}\right)} \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{[TRP]}{TRP_denominator}\right)^{TRP_power}} \cdot \frac{\frac{[Mg]}{1}}{1 + \frac{[Mg]}{1}} \right) \\ &- \left(\frac{AN_PRPP_kf \cdot [\text{AnthSCII}] \cdot \frac{[AN]}{1.1} \cdot \frac{[PRPP]}{2.9}}{\left(1 + \frac{[AN]}{1.1}\right) \cdot \left(1 + \frac{[PRPP]}{2.9}\right)} \right) - (kD_AN \cdot [AN]), \\ \frac{d([NPRAN])}{dt} &= + \left(\frac{AN_PRPP_kf \cdot [\text{AnthSCII}] \cdot \frac{[AN]}{1.1} \cdot \frac{[PRPP]}{2.9}}{\left(1 + \frac{[AN]}{1.1}\right) \cdot \left(1 + \frac{[PRPP]}{2.9}\right)} \right) \\ &- \left(\frac{AN_PRPP_kf \cdot [\text{"Phosphoribosyl anthranilate isomerase"}] \cdot \frac{[NPRAN]}{0.007}}{1 + \frac{[NPRAN]}{0.007} + \frac{[CPAD5P]}{0.7}} \right) - (kD_NPRAN \cdot [NPRAN]), \\ \frac{d([CPAD5P])}{dt} &= + \left(\frac{AN_PRPP_kf \cdot [\text{"Phosphoribosyl anthranilate isomerase"}] \cdot \frac{[NPRAN]}{0.007}}{1 + \frac{[NPRAN]}{0.007} + \frac{[CPAD5P]}{0.7}} \right) \\ &- \left(\frac{3.1 \cdot [\text{"Indoleglycerol phosphate synthase"}] \cdot \frac{[CPAD5P]}{0.0012}}{1 + \frac{[CPAD5P]}{0.0012} + \frac{[IGP]}{0.12}} \right) - (kD_CPAD5P \cdot [CPAD5P]), \end{aligned}$$

где $kD_{\text{«название вещества»}}$ – константы деградации соответствующих веществ, параметры TRP_power и $TRP_denominator$ варьировались в процессе поиска осциллирующего поведения системы. Приведенные числовые параметры взяты из базы данных MAMMOTH.

Математическая модель только одного из шести найденных контуров демонстрирует осциллирующее поведение. Такое малое количество связано с тем, что мы рассматривали сеть, состоящую лишь из 300 ферментативных реакций, для которых имелись математические модели,

адаптированные к экспериментальным данным. В свою очередь в настоящее время не так много математических моделей, описывающих ферментативные реакции биологических систем. Представленные в базах тысячи существующих моделей нередко сгенерированы автоматически, как, например, в проекте Path2Models для базы данных biomodels.net. Все реже проводят экспериментальные измерения кинетических параметров биохимических реакций. Использование графов с большей размерностью (полногеномные модели) для исследования осциллирую-

Таблица 2. Список полных названий биохимических веществ, используемых в модели

Сокращение	Полное название
CHOR	Chorismate
GLN	L-glutamine
PYR	Pyruvate
GLU	L-glutamate
AN	Anthranilate
AnthS	Anthranilate synthase
TRP	L-tryptophan
PRPP	5-Phospho- α -D-ribose 1-diphosphate
NPRAN	N-(5-phosphoribosyl)-anthranilate
PPI	Diphosphate
AnthSCII	Anthranilate synthase component II
CPAD5P	1-(o-carboxyphenylamino)-1'-deoxyribulose-5'-phosphate
PRAI	Phosphoribosyl anthranilate isomerase
IGP	Indole-3-glycerol-phosphate
SER	L-serine
T3P1	D-glyceraldehyde 3-phosphate
TryptS	Tryptophan synthase

щего поведения позволит увеличить количество вариантов для проверки, однако это потребует дополнительного учета регуляторной компоненты генетического синтеза. Все это представляет дополнительные сложности в изучении данной задачи.

Заключение

В статье сделан обзор ряда биологических процессов, имеющих колебательную природу, а также математических моделей этих процессов. Отмечается, что важнейшим фактором возникновения циклического поведения являются обратные связи в системе. На основе анализа этих факторов представлен алгоритм нахождения циклических режимов функционирования молекулярно-биологических систем.

Список литературы / References

Акиншин А.А., Голубятников В.П. Циклы в симметричных динамических системах. *Вестн. НГУ*. 2012;12(2):3-12.
[Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P. Cycles in symmetric dynamical systems. *Vestnik NGU = Herald of the Novosibirsk State University*. 2012;12(2):3-12. (in Russian)]

Базыкин А.Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. М.; Ижевск, 2003.
[Bazykin A.D. Nonlinear Dynamics of Interacting Populations. Moscow-Izhevsk, 2003. (in Russian)]

Гайдов Ю.А., Голубятников В.П. О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети. *Вестн. НГУ*. 2007;7(2):19-27.
[Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P. On some nonlinear dynamical systems modelling asymmetric gene networks. *Vestnik NGU = Herald of the Novosibirsk State University*. 2007;7(2):19-27. (in Russian)]

Голубятников В.П., Казанцев М.В. Об одной кусочно-линейной динамической системе, моделирующей генную сеть с переменной обратной связью. *Сиб. журн. чистой и прикл. математики*. 2016;16(4):28-37. DOI 10.17377/PAM.2016.16.404.
[Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On a piecewise linear dynamical system that models a gene network with variable feedback. *Sibirskiy Zhurnal Chistoy i Prikladnoy Matematiki = Siberian Journal of Pure and Applied Mathematics*. 2016;16(4):28-37. DOI 10.17377/PAM.2016.16.404. (in Russian)]

Голубятников В.П., Кириллова Н.Е. О циклах в моделях функционирования кольцевых генных сетей. *Сиб. журн. чистой и прикл. математики*. 2018;18(1):54-63. DOI 10.17377/PAM.2018.18.5.
[Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E. On cycles in models of functioning of circular gene networks. *Sibirskiy Zhurnal Chistoy i Prikladnoy Matematiki = Siberian Journal of Pure and Applied Mathematics*. 2018;18(1):54-63. DOI 10.17377/PAM.2018.18.5. (in Russian)]

Демиденко Г.В., Колчанов Н.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Математическое моделирование регулярных контуров генных сетей. *Журн. вычисл. математики и мат. физики*. 2004;44(12):2276-2295.
[Demidenko G.V., Kolchanov N.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Mathematical modeling of gene networks regulation contours. *Zhurnal Vychislitel'noy Matematiki i Matematicheskoy Fiziki = Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 2004;44:2276-2295. (in Russian)]

Жаботинский А.М. Концентрационные автоколебания. М.: Наука, 1974.
[Zhabotinsky A.M. Concentration Auto-oscillations. Moscow: Nauka Publ., 1974. (in Russian)]

Заварзин Г.А. Становление системы биогеохимических циклов. *Палеонтол. журн.* 2003;6:16-24.
[Zavarzin G.A. Establishment of a system of biogeochemical cycles. *Paleontologicheskii Zhurnal = Paleontological Journal*. 2003;6:16-24. (in Russian)]

Заварзин Г.А. Эволюция прокариотной биосферы: «микробы в круговороте жизни»: 120 лет спустя: Чтение им. С.Н. Виноградского. М.: МАКС Пресс, 2011.
[Zavarzin G.A. Evolution of the Prokaryotic Biosphere: "Microbes in the cycle of life". 120 years afterwards: S.N. Winogradsky memorial lectures. Moscow: MAKS Press Publ., 2011. (in Russian)]

Колчанов Н.А., Гончаров С.С., Лихошвай В.А., Иванисенко В.А. Системная компьютерная биология. Новосибирск: СО РАН, 2008.
[Kolchanov N.A., Goncharov S.S., Likhoshvai V.A., Ivanisenko V.A. Computational Systems Biology. Novosibirsk: Publ. House SB RAS, 2008. (in Russian)]

Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В., Подколдная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850.
[Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4/2):833-850. (in Russian)]

Колчанов Н.А., Матушкин Ю.Г., Фролов А.С. Компьютерный анализ эволюции генетических регуляторных систем. В: Шумный В.К., Маркель А.Л. (ред.). Современные концепции эволюционной генетики. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2000;60-75.
[Kolchanov N.A., Matushkin Yu.G., Frolov A.S. Computer analysis of the evolution of genetic regulatory systems. In: Shumny V.K., Markel A.L. (Eds.). Current Concepts of Evolutionary Genetics. Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SB RAS, 2000; 60-75. (in Russian)]

Кузнецов А.П., Селиверстова Е.С., Трубецков Д.И., Тюрюкина Л.В. Феномен уравнения ван дер Поля. *Изв. вузов. Прикл. нелинейная динамика*. 2014;22(4):3-42. DOI 10.18500/0869-6632-2014-22-4-3-42.
[Kuznetsov A.P., Seliverstova E.S., Trubetskov D.I., Turukina L.V. Phenomenon of the van der Pol equation. *Izvestiya Vysshikh*

- Uchebnykh Zavedeniy. Prikladnaya Nelineynaya Dinamika = Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics.* 2014;22(4):3-42. DOI 10.18500/0869-6632-2014-22-4-3-42. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. О связи графа генной сети с качественными режимами ее функционирования. *Молекуляр. биология.* 2001;35(6):1080-1087.
- [Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. On the relationship of the gene network graph with the qualitative modes of its functioning. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology.* 2001; 35(6):1080-1087. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Задачи теории функционирования генных сетей. *Сиб. журн. индустр. математики.* 2003;6(2):64-80.
- [Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Problems in the theory of the functioning of genetic networks. *Sibirskii Zhurnal Industrial'noi Matematiki = Journal of Applied and Industrial Mathematics.* 2003;6(2):64-80. (in Russian)]
- Муштакова С.П. Колебательные реакции в химии. *Сорос. образов. журн.* 1997;7:31-36.
- [Mushtakova S.P. Oscillatory reactions in chemistry. *Sorosovskij Obrazovatelnyj Zhurnal = Soros Educational Journal.* 1997;7:31-36. (in Russian)]
- Перцев Н.В., Логинов К.К. Стохастическая модель динамики биологического сообщества в условиях потребления особями вредных пищевых ресурсов. *Мат. биология и биоинформатика.* 2011;6(1):1-13.
- [Pertsev N.V., Loginiv K.K. Stochastic model of dynamics of a biological community under conditions of consumption of harmful food resources by individuals. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics.* 2011;6(1): 1-13. (in Russian)]
- Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. М.; Ижевск, 2002.
- [Riznichenko G.Yu. Lectures on Mathematical Models in Biology. Moscow-Izhevsk, 2002. (in Russian)]
- Ризниченко Г.Ю. Математическое моделирование биологических процессов. Модели в биофизике и экологии. М.: Изд-во Юрайт, 2017.
- [Riznichenko G.Yu. Mathematical Modeling of Biological Processes. Models in Biophysics and Ecology. Moscow: Urait Publ., 2017. (in Russian)]
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
- [Romanovsky Yu.M., Stepanova N.V., Chernavsky D.S. Mathematical Modeling in Biophysics. Moscow: Nauka Publ., 1975. (in Russian)]
- Фадеев С.И., Лихошвай В.А. О гипотетических генных сетях. *Сиб. журн. индустр. математики.* 2003;6(3):134-153.
- [Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. On hypothetical gene networks. *Sibirskii Zhurnal Industrial'noi Matematiki = Journal of Applied and Industrial Mathematics.* 2003;6(3):134-153. (in Russian)]
- Филд Р., Бургер М. Колебания и бегущие волны в химических системах. М.: Мир, 1988.
- [Field R., Burger M. (Eds.) Oscillations and Traveling Waves in Chemical Systems. Chichester: John Wiley Publ., 1985. (Russ. ed.: Fild R., Burger M. Kolebaniya i begushchie volny v khimicheskikh sistemakh. Moscow: Mir Publ., 1988. (in Russian))]
- Четвериков С.С. Волны жизни. *Рус. орнитол. журн.* 2009;18:1822-1829.
- [Chetverikov S.S. The waves of life. *Russkii Ornitologicheskii Zhurnal = The Russian Journal of Ornithology.* 2009;18:1822-1829. (in Russian)]
- Шноль С.Э. Космофизические факторы в случайных процессах. Stockholm (Швеция): Svenska fysikarkivet (the Swedish physics archive), 2009.
- [Shnol S.E. Kosmofysiska Faktorer i Slumpmassiga Processer. Stockholm (Sweden): Svenska fysikarkivet (the Swedish physics archive), 2009. (in Russian)]
- Шноль Э.Э. (науч. ред.). Исследования по математической биологии: Сб. науч. трудов, посвященный памяти А.Д. Базыкина. Пушкинский науч. центр РАН, 1996.
- [Shnol E.E. (Ed.). Studies in Mathematical Biology: Collection of scientific papers in memoriam A.D. Bazykin. Pushchino Scientific Center RAS, 1996. (in Russian)]
- Allen G.J., Chu S.P., Schumacher K., Shimazaki C.T., Vafeados D., Kemper A., Hawke S.D., Tallman G., Tsien R.Y., Harper J.F., Chory J., Schroeder J.I. Alteration of stimulus-specific guard cell calcium oscillations and stomatal closing in *Arabidopsis det3* mutant. *Science.* 2000;289:2338-2342. DOI 10.1126/science.289.5488.2338.
- Ananko E.A. GeneNet: a database on structure and functional organisation of gene networks. *Nucleic Acids Res.* 2002;30:398-401. DOI 10.1093/nar/30.1.398.
- Ashkenazy Y., Ivanov P.C., Havlin S., Peng C.K., Goldberger A.L., Stanley H.E. Magnitude and sign correlations in heartbeat fluctuations. *Phys. Rev. Lett.* 2001;86:1900-1903. DOI 10.1103/PhysRevLett.86.1900.
- Bashkirtseva I., Ryashko L. Stochastic sensitivity and variability of glycolytic oscillations in the randomly forced Sel'kov model. *Eur. Phys. J. B.* 2017;90:17. DOI 10.1140/epjb/e2016-70674-4.
- Becks L., Arndt H. Different types of synchrony in chaotic and cyclic communities. *Nat. Commun.* 2013;4:1359. DOI 10.1038/ncomms2355.
- Bier M., Bakker B.M., Westerhoff H.V. How yeast cells synchronize their glycolytic oscillations: a perturbation analytic treatment. *Biophys. J.* 2000;78:1087-1093. DOI 10.1016/S0006-3495(00)76667-7.
- Boccalandro H.E., González C.V., Wunderlin D.A., Silva M.F. Melatonin levels, determined by LC-ESI-MS/MS, fluctuate during the day/night cycle in *Vitis vinifera* cv Malbec: evidence of its antioxidant role in fruits. *J. Pineal Res.* 2011;51:226-232. DOI 10.1111/j.1600-079X.2011.00884.x.
- Boiteux A., Goldbeter A., Hess B. Control of oscillating glycolysis of yeast by stochastic, periodic, and steady source of substrate: a model and experimental study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975;72:3829-3833. DOI 10.1073/pnas.72.10.3829.
- Cardon S.Z., Iberall A.S. Oscillations in biological systems. *Biosystems.* 1970;3:237-249. DOI 10.1016/0303-2647(70)90004-3.
- Caspi R., Billington R., Ferrer L., Foerster H., Fulcher C.A., Keseler I.M., Kothari A., Krummenacker M., Latendresse M., Mueller L.A., Ong Q., Paley S., Subhraveti P., Weaver D.S., Karp P.D. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:D471-D480. DOI 10.1093/nar/gkv1164.
- Chen W.W., Niepel M., Sorger P.K. Classic and contemporary approaches to modeling biochemical reactions. *Genes Dev.* 2010;24:1861-1875. DOI 10.1101/gad.1945410.
- Cooper S. Bacterial Growth and Division. Acad. Press, Inc., 1991.
- Cowan A.E., Moraru I.I., Schaff J.C., Slepchenko B.M., Loew L.M. Spatial modeling of cell signaling networks. In: Asthagiri A.R., Arkin A.P. (Eds.). *Methods in Cell Biology.* Acad. Press, 2012;195-221. DOI 10.1016/B978-0-12-388403-9.00008-4.
- Dupont G., Berridge M.J., Goldbeter A. Signal-induced Ca²⁺ oscillations: properties of a model based on Ca²⁺-induced Ca²⁺ release. *Cell Calcium.* 1991;12:73-85. DOI 10.1016/0143-4160(91)90010-C.
- Dupont G., Goldbeter A. Theoretical insights into the origin of signal-induced calcium oscillations. In: *Cell to Cell Signalling.* Elsevier, 1989;461-474. DOI 10.1016/B978-0-12-287960-9.50040-X
- Dupont G., Goldbeter A. One-pool model for Ca²⁺ oscillations involving Ca²⁺ and inositol 1,4,5-trisphosphate as co-agonists for Ca²⁺ release. *Cell Calcium.* 1993;14:311-322. DOI 10.1016/0143-4160(93)90052-8.
- Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature.* 2000;403:335-338. DOI 10.1038/35002125.
- Erdakov L.N., Moroldov I.V. Variability of long-term cyclicality in the population dynamics of the northern red-backed vole (*Myodes Ru-*

- tilus (Pallas, 1779)). *Principles Ecol.* 2017;25:26-36. DOI 10.15393/jl.art.2017.7342.
- Funahashi A., Morohashi M., Kitano H., Tanimura N. CellDesigner: a process diagram editor for gene-regulatory and biochemical networks. *Biosilico.* 2003;1:159-162. DOI 10.1016/S1478-5382(03)02370-9.
- Garde A.H., Hansen A.M., Skovgaard L.T., Christensen J.M. Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A_{1c}, IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin. Chem.* 2000;46(4): 551-559. DOI 10.1093/clinchem/46.4.551.
- Goldbeter A. Computational approaches to cellular rhythms. *Nature.* 2002;420:238-245. DOI 10.1038/nature01259.
- Goldbeter A. Oscillatory enzyme reactions and Michaelis–Menten kinetics. *FEBS Lett.* 2013;587:2778-2784. DOI 10.1016/j.febslet.2013.07.031.
- Goldbeter A., Dupont G., Berridge M.J. Minimal model for signal-induced Ca²⁺ oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990;87:1461-1465. DOI 10.1073/pnas.87.4.1461.
- Goldbeter A., Lefever R. Dissipative structures for an allosteric model. *Biophys. J.* 1972;12:1302-1315. DOI 10.1016/S0006-3495(72)86164-2.
- Golubiatnikov V.P., Golubiatnikov I.V., Likhoshvai V.A. On the existence and stability of cycles in five-dimensional models of gene networks. *Numer. Anal. Appl.* 2010;3:329-335. DOI 10.1134/S199542391004004X.
- Goodwin B.C. Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Adv. Enzyme Regul.* 1965;3:425-437. DOI 10.1016/0065-2571(65)90067-1.
- Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature.* 1990;343:536-540. DOI 10.1038/343536a0.
- Hecker M., Lambeck S., Toepfer S., van Someren E., Guthke R. Gene regulatory network inference: data integration in dynamic models – a review. *Biosystems.* 2009;96:86-103. DOI 10.1016/j.biosystems.2008.12.004.
- Higgins J. A chemical mechanism for oscillation of glycolytic intermediates in yeast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1964;51:989-994. DOI 10.1073/pnas.51.6.989.
- Higgins J. The theory of oscillating reactions – kinetics symposium. *Ind. Eng. Chem.* 1967;59:18-62. DOI 10.1021/ie50689a006.
- Holtum J.A.M., Winter K. Photosynthetic CO₂ uptake in seedlings of two tropical tree species exposed to oscillating elevated concentrations of CO₂. *Planta.* 2003;218:152-158. DOI 10.1007/s00425-003-1089-1.
- Hoops S., Sahle S., Gauges R., Lee C., Pahle J., Simus N., Singhal M., Xu L., Mendes P., Kummer U. COPASI – a Complex Pathway Simulator. *Bioinformatics.* 2006;22:3067-3074. DOI 10.1093/bioinformatics/btl485.
- Hucka M., Finney A., Sauro H.M., Bolouri H., Doyle J.C., Kitano H., and the rest of the SBML Forum: Arkin A.P., Bornstein B.J., Bray D., Cornish-Bowden A., Cuellar A.A., Dronov S., Gilles E.D., Ginkel M., Gor V., Goryanin I.I., Hedley W.J., Hodgman T.C., Hofmeyr J.-H., Hunter P.J., Juty N.S., Kasberger J.L., Kremling A., Kummer U., Le Novère N., Loew L.M., Lucio D., Mendes P., Minch E., Mjolsness E.D., Nakayama Y., Nelson M.R., Nielsen P.F., Sakurada T., Schaff J.C., Shapiro B.E., Shimizu T.S., Spence H.D., Stelling J., Takahashi K., Tomita M., Wagner J., Wang J. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics.* 2003;19:524-531. DOI 10.1093/bioinformatics/btg015.
- Johnson K.A. A century of enzyme kinetic analysis, 1913 to 2013. *FEBS Lett.* 2013;587:2753-2766. DOI 10.1016/j.febslet.2013.07.012.
- Kanehisa M., Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:27-30. DOI 10.1093/nar/28.1.27.
- Kazantsev F.V., Akberdin I.R., Lashin S.A., Ree N.A., Timonov V.S., Ratushnyi A.V., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. MAMMOTH: a new database for curated mathematical models of biomolecular systems. *J. Bioinf. Comput. Biol.* 2018;16:1740010. DOI 10.1142/S0219720017400108.
- Keseler I.M., Mackie A., Santos-Zavaleta A., Billington R., Bonavides-Martínez C., Caspi R., Fulcher C., Gama-Castro S., Kothari A., Krummenacker M., Latendresse M., Muñoz-Rascado L., Ong Q., Paley S., Peralta-Gil M., Subhraveti P., Velázquez-Ramírez D.A., Weaver D., Collado-Vides J., Paulsen I., Karp P.D. The EcoCyc database: reflecting new knowledge about *Escherichia coli* K-12. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:D543-D550. DOI 10.1093/nar/gkw1003.
- Kraus M., Wolf Björn, Wolf Bernhard. Crosstalk between cellular morphology and calcium oscillation patterns. Insights from a stochastic computer model. *Cell Calcium.* 1996;19:461-472. DOI 10.1016/S0143-4160(96)90055-X.
- Lahav G., Rosenfeld N., Sigal A., Geva-Zatorsky N., Levine A.J., Elowitz M.B., Alon U. Dynamics of the p53-Mdm2 feedback loop in individual cells. *Nat. Genet.* 2004;36:147-150. DOI 10.1038/ng1293.
- Lavrentovich M., Hemkin S. A mathematical model of spontaneous calcium(II) oscillations in astrocytes. *J. Theor. Biol.* 2008;251:553-560. DOI 10.1016/j.jtbi.2007.12.011.
- Le Novère N., Bornstein B., Broicher A., Courtot M., Donizelli M., Dharuri H., Li L., Sauro H., Schilstra M., Shapiro B., Snoep J.L., Hucka M. BioModels Database: a free, centralized database of curated, published, quantitative kinetic models of biochemical and cellular systems. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:D689-D691. DOI 10.1093/nar/gkj092.
- Le Novère N., Hucka M., Mi H., Moodie S., Schreiber F., Sorokin A., Demir E., Wegner K., Aladjem M.I., Wimalaratne S.M., Bergman F.T., Gauges R., Ghazal P., Kawaji H., Li L., Matsuoka Y., Villéger A., Boyd S.E., Calzone L., Courtot M., Dogrusoz U., Freeman T.C., Funahashi A., Ghosh S., Jouraku A., Kim S., Kolpakov F., Luna A., Sahle S., Schmidt E., Watterson S., Wu G., Goryanin I., Kell D.B., Sander C., Sauro H., Snoep J.L., Kohn K., Kitano H. The Systems Biology Graphical Notation. *Nat. Biotechnol.* 2009;27: 735-741. DOI 10.1038/nbt.1558.
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Matushkin Y.G. The global operation modes of gene networks determined by the structure of negative feedbacks. In: *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure.* Boston, MA: Springer US, 2004;319-329. DOI 10.1007/978-1-4419-7152-4_34.
- Likhoshvai V.A., Golubiatnikov V.P., Khlebodarova T.M. Limit cycles in models of circular gene networks regulated by negative feedback loops. *BMC Bioinform.* 2020;21:255. DOI 10.1186/s12859-020-03598-z.
- Lotka A.J. Contribution to the theory of periodic reactions. *J. Phys. Chem.* 1910;14:271-274. DOI 10.1021/j150111a004.
- Lotka A.J. Undamped oscillations derived from the law of mass action. *J. Am. Chem. Soc.* 1920;42:1595-1599. DOI 10.1021/ja01453a010.
- Malik-Sheriff R.S., Glont M., Nguyen T.V.N., Tiwari K., Roberts M.G., Xavier A., Vu M.T., Men J., Maire M., Kananathan S., Fairbanks E.L., Meyer J.P., Arankalle C., Varusai T.M., Knight-Schrijver V., Li L., Dueñas-Roca C., Dass G., Keating S.M., Park Y.M., Buso N., Rodriguez N., Hucka M., Hermjakob H. BioModels – 15 years of sharing computational models in life science. *Nucleic Acids Res.* 2019;48:407-415. DOI 10.1093/nar/gkz1055.
- Meyer T. Calcium spiking. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1991; 20:153-174. DOI 10.1146/annurev.biophys.20.1.153.
- Meyer T., Stryer L. Molecular model for receptor-stimulated calcium spiking. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988;85:5051-5055. DOI 10.1073/pnas.85.14.5051.
- Michaelis L., Menten M.L. Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem. Z.* 1913;49:333-369.
- Novák B., Tyson J.J. Design principles of biochemical oscillators. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008;9:981-991. DOI 10.1038/nrm2530.

- Ocone A., Millar A.J., Sanguinetti G. Hybrid regulatory models: a statistically tractable approach to model regulatory network dynamics. *Bioinformatics*. 2013;29:910-916. DOI 10.1093/bioinformatics/btt069.
- Pasti L., Volterra A., Pozzan T., Carmignoto G. Intracellular calcium oscillations in astrocytes: a highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes *in situ*. *J. Neurosci*. 1997;17:7817-7830. DOI 10.1523/jneurosci.17-20-07817.1997.
- Podkolodnaya O.A., Tverdokhlebova N.N., Podkolodnyy N.L. Computational modeling of the cell-autonomous mammalian circadian oscillator. *BMC Syst. Biol.* 2017;11:27-42. DOI 10.1186/s12918-016-0379-8.
- Podkolodnyy N.L., Tverdokhlebova N.N., Podkolodnaya O.A. Analysis of the circadian rhythm of biological processes in mouse liver and kidney. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(8):903-910. DOI 10.18699/VJ17.311 (in Russian)
- Price J.L., Blau J., Rothenfluh A., Abodeely M., Kloss B., Young M.W. *double-time* is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*. 1998;94:83-95. DOI 10.1016/S0092-8674(00)81224-6.
- Prives C. Signaling to p53. *Cell*. 1998;95:5-8. DOI 10.1016/S0092-8674(00)81774-2.
- Rompala K., Rand R., Howland H. Dynamics of three coupled van der Pol oscillators with application to circadian rhythms. *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.* 2007;12:794-803. DOI 10.1016/j.cnsns.2005.08.002.
- Ryashko L. Sensitivity analysis of the noise-induced oscillatory multistability in Higgins model of glycolysis. *Chaos*. 2018;28. DOI 10.1063/1.4989982.
- Schaff J., Fink C.C., Slepchenko B., Carson J.H., Loew L.M. A general computational framework for modeling cellular structure and function. *Biophys. J.* 1997;73:1135-1146. DOI 10.1016/S0006-3495(97)78146-3.
- Sel'kov E.E. Self-oscillations in glycolysis. 1. A simple kinetic model. *Eur. J. Biochem.* 1968;4:79-86. DOI 10.1111/j.1432-1033.1968.tb00175.x.
- Siwicki K.K., Eastman C., Petersen G., Rosbash M., Hall J.C. Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron*. 1988;1:141-150. DOI 10.1016/0896-6273(88)90198-5.
- Smolen P., Baxter D.A., Byrne J.H. Mathematical modeling of gene networks. *Neuron*. 2000;26:567-580. DOI 10.1016/S0896-6273(00)81194-0.
- Struyf E., Smis A., Van Damme S., Meire P., Conley D.J. The global biogeochemical silicon cycle. *Silicon*. 2009;1:207-213. DOI 10.1007/s12633-010-9035-x.
- Tyson J.J., Chen K.C., Novak B. Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003;15:221-231. DOI 10.1016/S0955-0674(03)00017-6.
- Tyson J.J., Laomettachit T., Kraikivski P. Modeling the dynamic behavior of biochemical regulatory networks. *J. Theor. Biol.* 2019;462: 514-527. DOI 10.1016/j.jtbi.2018.11.034.
- Tyson J.J., Novák B. Functional motifs in biochemical reaction networks. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2010;61:219-240. DOI 10.1146/annurev.physchem.012809.103457.
- Van Cappellen P. Biomineralization and global biogeochemical cycles. *Rev. Mineral. Geochem.* 2003;54:357-381. DOI 10.2113/0540357.
- van der Pol B., van der Mark J. The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart. *Lond. Edinb. Dubl. Phil. Mag. J. Sci.* 1928;6:763-775. DOI 10.1080/14786441108564652.
- Volterra V. Математическая теория борьбы за существование (пер. П.П. Лазарева). *Uspekhi Fizicheskikh Nauk*. 1928;8:13-34. DOI 10.3367/UFNr.0008.192801b.0013.
- Walter C. Oscillations in controlled biochemical systems. *Biophys. J.* 1969;9:863-872. DOI 10.1016/S0006-3495(69)86423-4.
- Walter C.F. The occurrence and the significance of limit cycle behavior in controlled biochemical systems. *J. Theor. Biol.* 1970;27:259-272. DOI 10.1016/0022-5193(70)90141-4.
- Wong A.S.Y., Huck W.T.S. Grip on complexity in chemical reaction networks. *Beilstein J. Organic Chem.* 2017;13:1486-1497. DOI 10.3762/bjoc.13.147.
- Yasuma F., Hayano J.I. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 2004;125: 683-690. DOI 10.1378/chest.125.2.683.
- Young M.W., Bargiello T.A., Jackson F.R. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984; 312:752-754.

ORCID ID

T.N. Lakhova orcid.org/0000-0003-1729-7712
F.V. Kazantsev orcid.org/0000-0002-5711-7539
S.A. Lashin orcid.org/0000-0003-3138-381X
Yu.G. Matushkin orcid.org/0000-0001-7754-8611

Благодарности. Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № 0259-2021-0009 «Системная биология и биоинформатика: реконструкция, анализ и моделирование структурно-функциональной организации и эволюции генов человека, животных, растений и микроорганизмов» и проекта РНФ № 18-14-00293 (визуализация и структурный анализ графов метаболических сетей).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 13.11.2020. После доработки 15.03.2021. Принята к публикации 18.03.2021.