

УДК 575.852.112+575.852.113

## О СВЯЗИ ГРАФА ГЕННОЙ СЕТИ С КАЧЕСТВЕННЫМИ РЕЖИМАМИ ЕЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

© 2001 г. В. А. Лихошвай\*, Ю. Г. Матушкин, С. И. Фадеев<sup>1</sup>

*Институт цитологии и генетики*

*Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090*

<sup>1</sup>*Институт математики*

*Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090*

Поступила в редакцию 01.06.2001 г.

Проведено теоретическое исследование свойств гипотетических генных сетей, сконструированных из элементарных единиц двух типов: генетических элементов и регуляторных связей. Для подкласса этих сетей, имеющих циклическую структуру и названных  $S(n,k)$ -сетями, сформулирован критерий, позволяющий по графу структуры сети, не прибегая к вычислениям, предсказать ее предельные свойства: указать наличие/отсутствие у нее стационарных и/или циклических режимов функционирования и подсчитать их количество. Результаты работы могут быть полезны при конструировании генных сетей с заданными свойствами.

**Ключевые слова:** генная сеть, математическая модель, регуляция, отрицательная и положительная обратные связи, особые точки, предельные циклы, устойчивость.

Генная сеть – это группа координированно функционирующих генов, обеспечивающая выполнение определенной жизненно важной функции организма, регуляцию физиологических процессов, ответ на воздействия внешней среды и т.д. [1]. Помимо генов, любая генная сеть содержит несколько типов обязательных компонентов, таких как:

1. мРНК и белки, кодируемые этими генами;
2. пути передачи сигналов от клеточной мембраны к ядру клетки, обеспечивающие активацию генов в ответ на внешние регуляторные стимулы;
3. внешние сигналы, гормоны, метаболиты, которые переносят физиологические регуляторные воздействия, обеспечивая переключение состояний генной сети.

В любой генной сети имеются отрицательные обратные связи (стабилизирующие параметры генной сети на определенном уровне) и положительные (отклоняющие их от исходного значения, что обеспечивает переход к новому функциональному состоянию) [2]. Наличие замкнутых регуляторных контуров с отрицательными и положительными обратными связями определяет способность генных сетей к саморегуляции [3]. Молекулярной основой функционирования таких регуляторных контуров являются регуляторные белки и низкомолекулярные соединения, взаимо-

действующие с сайтами-мишенями в ДНК, РНК и белках.

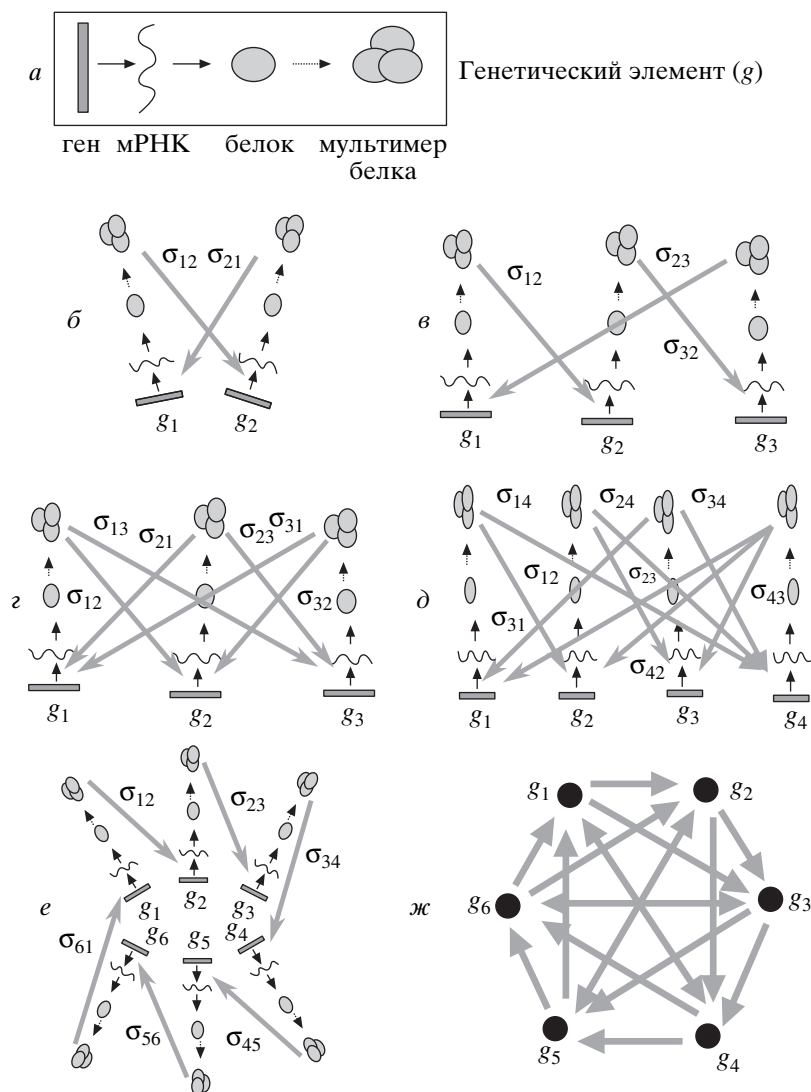
Имеется большое количество хорошо изученных генных сетей: регулирующих дифференцировку эритроцитов, противовирусный ответ, биосинтез холестерина в клетке, ответ на тепловой шок; контролирующих прорастание семени растения, азотфиксацию и т.д. [1, 4, 5]. Для ряда генных сетей разработаны математические модели [6–12], а также предложены методы и программные средства, позволяющие моделировать и численно исследовать их динамику [13–22].

Одной из актуальных проблем теории генных сетей является предсказание на основе информации о структурно-функциональной организации генной сети качественных особенностей ее функционирования [23–29]. К качественным особенностям функционирования генных сетей, знание которых необходимо для понимания закономерностей их функционирования, относятся такие как:

- (1) способность генной сети существовать в нескольких (возможно, в единственном) устойчивых состояниях, которые характеризуются постоянством концентраций веществ (стационарные состояния);
- (2) периодический незатухающий характер изменения концентраций компонентов генной сети (осцилляции).

Данная работа посвящена исследованию качественного поведения гипотетических генных сетей, которые конструируются на основе двух эле-

\* Эл. почта: likho@bionet.nsc.ru



**Рис. 1.** Примеры гипотетических генных сетей, построенных из двух типов стандартных элементов: генетических элементов и регуляторных связей. *a* – Схематическое представление генетического элемента гипотетической генной сети, остальные пояснения в тексте; *б* – генная сеть  $S(2,2)$ :  $(n,k)$ -критерий прогнозирует две устойчивые точки; *в* – генная сеть  $S(3,2)$ :  $(n,k)$ -критерий прогнозирует один устойчивый предельный цикл; *г* – генная сеть  $S(3,3)$ :  $(n,k)$ -критерий прогнозирует 3 устойчивые точки; *д* – генная сеть, состоящая из четырех генов и девяти регуляторных связей: расчеты обнаружили 1 устойчивую точку и 1 устойчивый предельный цикл; *е* – генная сеть  $S(6,2)$ :  $(n,k)$ -критерий прогнозирует 2 устойчивые точки; *ж* – граф структуры генной сети  $S(6,4)$ :  $(n,k)$ -критерий прогнозирует 2 устойчивых предельных цикла.

ментарных единиц – генетических элементов и регуляторных связей. На основе численного анализа большого числа моделей гипотетических генных сетей, имеющих циклическую структуру, сформулирован критерий, позволяющий по графу генной сети, не прибегая к расчетам, предсказать все ее предельные свойства, т.е. указать наличие/отсутствие у нее стационарных и/или циклических режимов функционирования и подсчитать их количество. Излагаемые ниже подходы могут быть применены для описания как генных сетей, так и систем метаболизма.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Описание конструкции гипотетических генных сетей

Гипотетические генные сети будем строить из двух типов элементарных единиц: генетических элементов и регуляторных связей.

*Генетические элементы* ( $g_1, g_2, \dots$ ) состоят из гена, мРНК этого гена и белка, закодированного этой мРНК, а также из процессов, обеспечивающих синтез мРНК, белка, формирование мультимера белка (в модели мономерная форма белка

рассматривается как частный случай мультимерной). Схематическое изображение генетического элемента показано на рис. 1а. Предполагается, что продукты экспрессии генов имеют конечные периоды полураспада, поэтому в генетический элемент также включаются процессы деградации мРНК и белка (на схематическом изображении генетического элемента процессы распада не отображаются).

*Регуляторные связи* ( $\sigma_{12}, \sigma_{21}, \sigma_{13}, \dots$ ) определяют действие одних генетических элементов на другие, уменьшая (отрицательная связь) или увеличивая (положительная связь) скорость синтеза продуктов последних. На рис. 1а–1е регуляторные связи показаны стрелками, ведущими от одного генетического элемента к другому. Направление стрелки указывает направление действия регуляторной связи. Это же отражается индексами при  $\sigma$ . Первый индекс указывает номер генетического элемента, который воздействует на активность функционирования другого генетического элемента, номер которого указан во второй позиции индекса. Т.е., регуляторная связь  $\sigma_{ij}$  означает, что продукт генетического элемента  $g_i$  регулирует активность генетического элемента  $g_j$ . Например, на рис. 1б изображена генная сеть, состоящая из двух генетических элементов  $g_1, g_2$  и двух регуляторных связей  $\sigma_{12}$  и  $\sigma_{21}$ , которые обеспечивают взаимное регулирование этих элементов.

*Гипотетической генной сетью* является любая совокупность генетических элементов, которые связаны между собой определенным количеством регуляторных связей. Продукты, осуществляющие регуляторную связь, а также соответствующие генетические элементы будем называть регуляторами. Предполагается, что в общем случае регуляторами являются мультимерные формы белков. Поэтому на рис. 1б–1е стрелки, обозначающие регуляторные связи, начинаются от мультимерной формы белка. Предполагается, что регулируется одна из стадий экспрессии гена, предшествующей появлению продукта-регулятора: транскрипция, деградация мРНК, сплайсинг, трансляции и т.д. Поэтому на рис. 1б–1е стрелки, обозначающие регуляторные связи, указывают на одну из промежуточных стадий синтеза белка. Примеры шести гипотетических генных сетей представлены на рис. 1. Как отмечалось выше, генная сеть, представленная на рис. 1б, состоит из двух генов  $g_1$  и  $g_2$  и двух регуляторных связей  $\sigma_{12}$  и  $\sigma_{21}$ . Генная сеть (рис. 1в) состоит из трех генов  $g_1, g_2$  и  $g_3$  и трех регуляторных связей  $\sigma_{12}, \sigma_{23}, \sigma_{31}$ ; генная сеть (рис. 1г) содержит те же три гена  $g_1, g_2$  и  $g_3$ , но связанные шестью регуляторными отношениями –  $\sigma_{12}, \sigma_{23}, \sigma_{31}, \sigma_{13}, \sigma_{21}, \sigma_{32}$ . В случае, представленном на рис. 1д, генная сеть содержит четыре генетических элемента, а генные сети (рис. 1е, ж) содержат по шесть генетических элементов. На рис. 1ж гипо-

тетическая генная сеть представлена в виде структурного графа (пояснения см. ниже).

### *Граф структуры регуляторных связей генной сети*

Если обозначить генетические элементы нулевыми точками, а регуляторные связи – стрелками, то мы получаем ориентированный граф. В свою очередь, с произвольным ориентированным графом можно сопоставить генную сеть, если точкам придать смысл генетических элементов, а ориентированным ребрам – регуляторных связей. При этом будем полагать, что ген, соответствующий вершине графа, из которой исходит ребро, является регулятором активности того гена, который соответствует вершине, в которую это ребро входит. Естественно назвать данный граф *графом структуры регуляторных связей генной сети*, или *структурным графом*. Пример графа структуры генной сети показан на рис. 1ж. Чтобы не загромождать диаграмму, обозначения ребер не приводятся. Двухнаправленные стрелки между вершинами соответствуют двум разнонаправленным ребрам, соединяющим эти две вершины. Соответствующая графу рис. 1ж генная сеть состоит из шести генетических элементов –  $g_1$ – $g_6$  и 18 регуляторных связей.

Так как любой ориентированный граф порождает определенную гипотетическую генную сеть, то очевидно, что существует огромное разнообразие гипотетических генных сетей, которые можно сконструировать из генетических элементов и регуляторных связей. Например, из трех генетических элементов можно сконструировать 16 генных сетей, имеющих разные структурные графы без петель, из четырех – 218, из пяти – 9608, из шести – 1 540 944 и т.д. (под петлей понимается ориентированное ребро, которое начинается и заканчивается в одной и той же вершине и соответствует процессу авторегуляции) [30].

### *Формальное описание моделей гипотетических генных сетей*

Пусть имеется  $n$  генетических элементов  $g_i$ . Обозначим через  $p_i$  белок, кодируемый генетическим элементом  $g_i$ . Обозначим через  $D_i = \{j_1, \dots, j_{k_i}\}$  множество номеров генетических элементов, являющихся регуляторами  $g_i$ . Очевидно, что  $D_i$ , взятые для всех  $i = 1, \dots, n$ , полностью задают регуляторные связи, т.е. определяют структурный граф сети. Динамику функционирования генной

сети опишем следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{\left( \alpha_i + \sum_{j \in D_i} \kappa_{i,j} p_j^{h_{i,j}} \right)}{\left( 1 + \sum_{j \in D_i} \gamma_{i,j} p_j^{m_{i,j}} \right)} - \beta_i p_i, \quad i = \overline{1, n}. \quad (1)$$

Здесь  $\beta_i$  – константы скоростей процессов, уменьшающих концентрацию  $p_i$  конечного продукта  $i$ -го генетического элемента (деградация, транспорт из компартмента и т.д.);  $\alpha_i, \gamma_{i,j}, \kappa_{i,j}$  – коэффициенты, регулирующие активность синтеза белка  $p_i$  регуляторами  $p_j$ ;  $h_{i,j}, m_{i,j}$  – степень влияния  $p_j$  на активность  $g_i$ . В простейшем случае  $h_{i,j}, m_{i,j}$  имеют смысл размерности (в смысле количества субъединиц) молекулы регулятора, в общем же случае характеризуют сложность процесса регуляции и могут быть не целыми числами. По смыслу параметры  $\beta_i, \alpha_i, \gamma_{i,j}, \kappa_{i,j}, h_{i,j}, m_{i,j}$  являются неотрицательными числами.

Из формулы (1) ясно, что если  $\kappa_{i,j} = 0$ , то  $j$ -й генетический элемент является ингибитором  $i$ -го, в противном случае влияние  $j$ -го регулятора на  $i$ -й может быть и позитивным, и негативным. Это определяется значениями  $h_{i,j}, m_{i,j}$ . Если выполнено соотношение  $h_{i,j} = m_{i,j}$ , то имеет место процесс активации. В противном случае (когда  $0 < h_{i,j} < m_{i,j}$ ) при малых  $p_j$  активность  $i$ -го генетического элемента будет возрастать с ростом значения  $p_j$  и убывать при больших  $p_j$ .

Заметим, что формально возможно также выполнение строгого неравенства  $h_{i,j} > m_{i,j}$ , при котором имеется неограниченная активация. Но мы ограничимся принятием естественных дополнительных условий  $h_{i,j} \leq m_{i,j}$  и  $\kappa_{i,j} = 0$ , если  $\gamma_{i,j} = 0$ , которые ее запрещают.

Очевидно, структурный граф сети полностью определяет вид системы (1). И наоборот, вид системы (1) полностью определяет структурный граф сети. Следовательно, имеется попарное взаимно однозначное соответствие между гипотетическими генными сетями, ориентированными графами и системами вида (1). Поэтому ориентированные графы имеют для систем (1) тот же смысл, что и для генных сетей, т.е. являются структурными графами.

Возникает вопрос: можно ли, не проводя численных расчетов, основываясь только на структурном графе системы (1), предсказать наличие у нее точек покоя и/или предельных циклов и подсчитать их количество?

В настоящей работе мы ограничиваемся анализом предельных свойств траекторий систем (1) при следующих условиях:  $\kappa_{i,j} = 0, \alpha_i = \alpha \neq 0, \gamma_{i,j} = 1, \beta_i = 1, m_{i,j} = m \neq 0$ . Следовательно, мы рассматри-

ваем такие системы, в которых имеются только отрицательные регуляторные связи и предполагается, что все генетические элементы идентичны по своим кинетическим характеристикам.

Поэтому в системе остается только два независимых параметра:  $\alpha$  и  $m$ . Параметр  $\alpha$  характеризует максимальную интенсивность наработки генетических продуктов  $p$ , а параметр  $m$  характеризует сложность (нелинейность) процесса подавления функции генов ингибиторами. Необходимая сложность в реальных генных сетях может быть достигнута при мультимеризации белков-репрессоров и/или при наличии достаточно большого числа промежуточных стадий.

В дальнейшем системы вида (1) с рассмотренными ограничениями будем обозначать как  $(1')$ -системы. Численные расчеты показывают, что  $(1')$ -системы могут иметь как устойчивые режимы функционирования, так и предельные циклы.

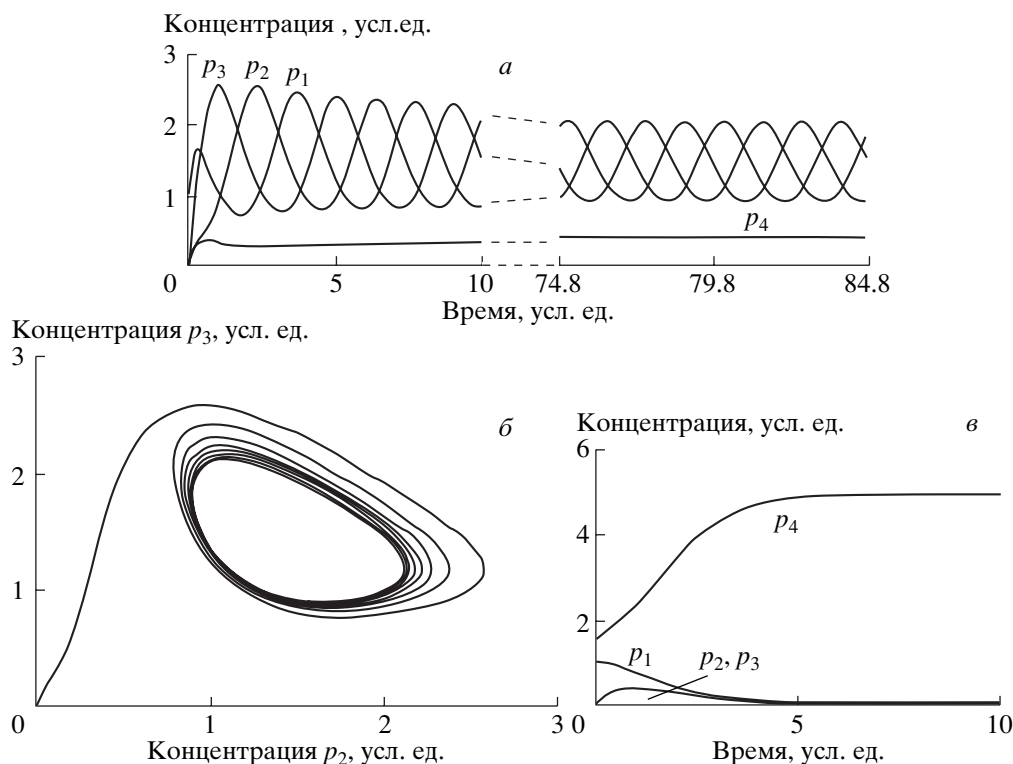
На рис. 2 представлен пример численного расчета для модели генной сети, состоящей из четырех генов  $g_1, g_2, g_3, g_4$ , связанных между собой девятью отрицательными связями  $\sigma_{12}, \sigma_{23}, \sigma_{31}, \sigma_{14}, \sigma_{24}, \sigma_{34}, \sigma_{41}, \sigma_{42}, \sigma_{43}$ . Соответствующая генная сеть представлена на рис. 1д. Расчеты проводили при  $m = 3$  и  $\alpha = 5$ . В простейшей интерпретации  $m = 3$  означает, что активными формами регуляторов являются тримеры.

Исследование этой генной сети показало, что она имеет два предельных режима функционирования, каждый из которых реализуется в зависимости от начальных данных – концентраций  $p_1, p_2, p_3, p_4$ . Оказалось, что, если задать начальные концентрации  $p_1 = 1, p_2 = p_3 = p_4 = 0$ , то реализуется предельный осциллирующий режим, при котором концентрации всех продуктов испытывают незатухающие периодические колебания (рис. 2а). На рис. 2б тот же расчет приводится в фазовых координатах  $(p_2, p_3)$ .

Если задать начальные данные  $p_1 = 1, p_2 = p_3 = 0, p_4 = 1.5$ , то та же система выходит в область стационарного режима, который характеризуется постоянными во времени значениями концентраций всех четырех компонентов модели (рис. 2в).

Рассмотрим теперь частный случай  $(1')$ -систем, описывающих генные сети, для которых дополнительно предполагается, что каждый генетический элемент регулирует активность одинакового количества,  $k - 1$ , других генетических элементов. При этом предположим также, что граф генной сети является симметричным, т.е. его вершины можно пронумеровать так, что каждый генетический элемент  $g_i$  будет ингибироваться генетическими элементами с номерами  $m_n(i - 1), \dots, m_n(i - k + 1)$ , где

$$m_n(j) = \begin{cases} j, & \text{если } 1 \leq j \leq n \\ n + i, & \text{если } i \leq 0 \end{cases}.$$



**Рис. 2.** Пример динамики поведения модели генной сети, представленной на рис. 1д при задании различных начальных данных. Расчеты проводились при  $m = 3, \alpha = 5$ . а – Выход на устойчивый предельный цикл при задании начальных значений концентраций продуктов  $p_1 = 1, p_2 = p_3 = p_4 = 0$ ; б – фазовая кривая ( $p_2, p_3$ ) при тех же условиях расчета, что и в а; в – выход на стационар при задании начальных значений концентраций продуктов  $p_1 = 1, p_2 = p_3 = 0, p_4 = 1.5$ .

Тогда система (1) преобразуется к виду:

$$dp_i/dt = p_i + \alpha / (p_{m_n(i-1)}^m + \dots + p_{m_n(i-k+1)}^m), \quad (2)$$

$$i = \overline{1, n}.$$

*Критерий определения по графу структуры отрицательных связей симметричной генной сети, числа устойчивых точек и предельных циклов*

Генные сети, имеющие симметричные структурные графы, мы назвали симметричными, или  $S(n, k)$ -сетями, а соответствующие им системы (2) –  $M(n, k)$ -моделями, где  $n$  означает количество генетических элементов в сети, а  $(k - 1)$  – количество регуляторов данного гена. Примеры пяти симметричных генных сетей приведены на рис. 1б, в, г, е, ж. Легко подсчитать, что для заданного  $n$  существует ровно  $n - 1$  различных симметричных сетей.

В таблице приведены результаты численного анализа устойчивых режимов функционирования всех возможных вариантов симметричных сетей, с числом генов от 2 до 9. В ходе анализа осуществляли численное решение системы дифференциальных уравнений (2) при различных начальных

значениях концентраций  $P_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ). Расчеты проводили при  $m = k + 1, \alpha = k + 1$ .

Например, в моделях, приведенных в строках 1–8 таблицы, обнаружены только устойчивые точки, а в моделях, приведенных в строках 9–11, напротив, устойчивых точек не обнаружено, а найдены устойчивые предельные циклы в количестве 1, 2 и 3 соответственно.

Для модели  $M(3, 3)$ , соответствующей генной сети, представленной на рис. 1в, в результате расчетов найдено 3 устойчивых точки; для модели  $M(6, 2)$ , соответствующей генной сети, представленной на рис. 1д, – 2 устойчивых точки; для модели  $M(6, 4)$ , соответствующей структурному графу, представленному на рис. 1е, обнаружено 2 устойчивых предельных цикла.

Из всех представленных в таблице моделей особо отметим две. Первая  $M(2, 2)$ -модель. Расчеты показали здесь наличие двух устойчивых состояний. Следовательно, она описывает так называемый молекулярный триггер – генная сеть  $S(2, 2)$  на рис. 1а. Триггерные свойства соответствующей генной сети подтверждены экспериментально [31, 32] и проявляются в том, что она имеет два устойчивых состояния. Вторая модель –  $M(3, 2)$  – описывает гипотетическую генную сеть  $S(3, 2)$  (рис. 1б). Численные расчеты указывают

Список  $M(n, k)$ -моделей, изученных численно, количество найденных устойчивых особых точек и предельных циклов

№	Наименование модели *	$P$	$C$
1	$M(2.2), M(4.2), M(6.2), M(8.2)$	2	0
2	$M(3.3), M(6.3), M(9.3)$	3	0
3	$M(4.4), M(8.4)$	4	0
4	$M(5.5)$	5	0
5	$M(6.6)$	6	0
6	$M(7.7)$	7	0
7	$M(8.8)$	8	
8	$M(9.9)$	9	
9	$M(3.2), M(4.3), M(5.2), M(5.3), M(5.4), M(6.5), M(7.2), M(7.3), M(7.4), M(7.5), M(7.6), M(8.3), M(8.5), M(8.7), M(9.2), M(9.4), M(9.5), M(9.7)$	0	1
10	$M(6.4)$	0	2
11	$M(9.6)$	0	3

\*Пояснения см. в тексте,  $P$  – количество устойчивых точек,  $C$  – количество устойчивых циклов (численные расчеты проводили при  $m = k + 1, \alpha = k + 1$ ).

на наличие в ней одного устойчивого предельного цикла. Данная генная сеть также сконструирована генноинженерными методами, и наличие у нее колебательного режима наблюдали в эксперименте [33].

Из таблицы видно, что предельные свойства систем (2) с различными структурными графами действительно различаются. Но различия наблюдаются и в пределах фиксированного структурного графа модели при различных параметрах  $m$  и  $\alpha$ . Например,  $M(n, 2)$ -модели при  $n > 1, m = 1$  и любом положительном  $\alpha$  имеют только одно устойчивое стационарное состояние. В то же время, как показано выше, модели  $M(n, 2)$  ( $n = 2, \dots, 9$ ) при  $m = 3$  и  $\alpha = 3$  имеют спектр разнообразных устойчивых режимов функционирования (как циклов, так и стационарных состояний).

Возможны также и более сложные варианты предельного поведения моделей с фиксированной структурой при разных значениях параметров  $\alpha$  и  $m$ . В связи с изложенным встает вопрос: какие свойства генных сетей определяются структурным графом, а какие – конкретными значениями параметров? Анализ моделей, приведенных в таблице, а также других  $M(n, k)$ -моделей привел нас к формулированию следующего эмпирического критерия.

#### $(n, k)$ -Критерий

Если  $n$  делится нацело на  $k$ , то существуют такие  $m_0$  и  $\alpha_0$ , что при любых  $m > m_0$  и  $\alpha > \alpha_0$   $M(n, k)$ -модель имеет  $k$  устойчивых особых точек. Устойчивых предельных циклов у данной модели нет. Если  $n$  не делится на  $k$  нацело, то существуют такие  $m_0$  и  $\alpha_0$ , что при любых  $m > m_0$  и  $\alpha > \alpha_0$  у  $M(n, k)$ -модели существует  $d$  ( $d$  – наибольший об-

щий делитель  $n$  и  $k$ ) устойчивых предельных циклов и нет устойчивых точек.

Для общего случая (1')-систем нами также найдены критерии, позволяющие по структурному графу прогнозировать все устойчивые предельные режимы функционирования соответствующей генной сети. Однако ввиду ограниченности объема статьи мы не приводим их здесь.

Заметим, что  $(n, k)$ -критерий не отрицает возможности существования при  $m \leq m_0$  и  $\alpha \leq \alpha_0$  иных режимов функционирования, однако и не дает об этом какой-либо информации.

Практические потребности анализа динамики поведения реальных генных сетей, а также конструирования генных сетей с заданными свойствами требуют численного исследования соответствующих математических моделей, анализа устойчивости решений, изучения поведения систем при различных параметрах генных сетей (см. для примера [31, 33]). Для решения этих задач может быть использован комплексный подход, основанный на знаниях, получаемых на основе  $(n, k)$ -критерия и численных методов анализа. Рассмотрим два примера.

**1. Генная сеть S(6,6).** Согласно  $(n, k)$ -критерию, она должна иметь 6 устойчивых точек при некоторых значениях  $m > m_0$  и  $\alpha > \alpha_0$ . Для их поиска может быть, в частности, использован разработанный ранее комплекс программ “STEP” [34]. Пакет универсален и может быть применен для исследования произвольных систем дифференциальных автономных уравнений.

Исследование на его основе модели  $M(6, 6)$  при  $m > 6$  и  $\alpha > 6$  выявило 83 точки покоя, и только шесть из них оказались устойчивыми. Следовательно, в данном случае пакет “STEP” позволил

определить конкретные значения  $m_0 = 6$  и  $\alpha_0 = 6$ , при которых начинает выполняться  $(n, k)$ -критерий для рассматриваемой генной сети. Кроме того, пакет "STER" позволяет уточнить качественный портрет поведения генной сети  $S(6,6)$  при  $m < 6$  и  $\alpha < 6$ . Так, при  $m > m_0$  и  $1 < \alpha \leq 3$  выявлено 13 точек покоя, из которых устойчивыми являются 7. При  $m < 6$  так называемое симметричное решение является устойчивым при любых положительных  $\alpha$ .

**2. Генная сеть  $S(6,2)$ .** Согласно  $(n,k)$ -критерию, она должна иметь 2 устойчивые точки при некоторых значениях  $m > m_0$  и  $\alpha > \alpha_0$ . Для модели  $M(6,2)$  выявленная на основе пакета "STER" область выполнения  $(n,k)$ -критерия задается границами  $m_0 = 2$  и  $\alpha_0 = 2$ . В ней выявляется 5 точек покоя и один предельный цикл. Устойчивыми являются только две точки, а остальные точки и предельный цикл – неустойчивыми.

Подробное описание технологии комплексного анализа генных сетей с использованием  $(n,k)$ -критерия и численных методов анализа будет в ближайшее время представлено на WWW-сайте разрабатываемой нами компьютерной системы GeneExpress-2.

Подход, представленный в настоящей работе, открывает возможность для анализа структуры реальных генных сетей. Мы полагаем, что его дальнейшее развитие позволит подойти к решению практически важной задачи конструирования генных сетей с наперед заданными динамическими свойствами и предельными режимами функционирования (количеством стационарных и/или осциллирующих вариантов динамического поведения). Тот факт, что качественное поведение генной сети зависит от структуры графа и способно кардинально меняться при появлении хотя бы одной новой или при исчезновении ранее существовавшей регуляторной связи, дает новые возможности для объяснения закономерностей эволюции генных сетей (в частности, их эволюционного усложнения), а также интерпретации влияния мутаций на функцию генетических сетей и контролируемых ими процессов.

Мы благодарим Н.А. Колчанова за плодотворное обсуждение результатов работы.

Работа получила финансовую поддержку Российской национальной программы "Геном человека" (106), Российского фонда фундаментальных исследований (01-07-90376, 00-04-49229, 00-04-49255, 00-07-90337, 99-07-90203, 98-04-49479, 98-07-90126, 98-07-91078) и Междисциплинарного интеграционного проекта № 65 СО РАН "Моделирование фундаментальных генетических процессов и систем".

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А., Подколотная О.А., Игнатъева Е.В., Горячкова Т.Н., Степаненко И.Л. // Молекуляр. биология. 2000. Т. 34. С. 533–544.
2. Колчанов Н.А. // Mol. Biol. 1997. Т. 31. С. 581–583.
3. Ptashne M. A Genetic Switch: Phage Lambda and Higher Organisms. Oxford: Blackwell Scientific, 1992. 217 p.
4. Kolpakov F.A., Ananko E.A., Kolchanov N.A. // Bioinformatics. 1998. V. 14. P. 529–537.
5. Kolpakov F.A., Ananko E.A. // Bioinformatics. 1999. V. 15. P. 713–714.
6. Yuan F, Weinbaum S, Pfeffer R, Chien S. // J. Biomech. Eng. 1991. V. 113(1). P. 1–10.
7. Bazhan S.I., Likhoshvai V.A., Belova O.E. // J. Theor. Biol. 1995. V. 175. P. 149–160.
8. Belova O.E., Likhoshvai V.A., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. // CABIOS. 1995. V. 11. P. 213–218.
9. Peper A., Grimbergen C.A., Spaan J.A., Souren J.E., van Wijk R. // Int. J. Hyperthermia. 1998. V. 14. P. 97–124.
10. Fussenegger M, Bailey J.E, Varner J. // Nat. Biotechnol. 2000. V. 18. P. 768–774.
11. Ratusny A.V., Ignatieva E.V., Matushkin Yu.G., Likhoshvai V.A. // Proc. second internat. conf. bioinformatics genome regulation and structure. Novosibirsk, 2000. P. 199–202.
12. Ratusny A.V., Podkolodnaya O.A., Ananko E.A., Likhoshvai V.A. // ibid. P. 203–206.
13. Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Vatolin Yu.N., Bazhan S.I. // Comput. Technol. 2000. V. 5. P. 87–99.
14. Thomas R. // J. Theor. Biol. 1973. V. 42. P. 563–585.
15. Savageau M. // Biomed. Biochim. Acta. 1985. V. 44. P. 875–880.
16. Hofstadt R, Meineke F. // Comput. Biol. Med. 1995. V. 25. P. 321–334.
17. McAdams H., Arkin A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 814–819.
18. Matsuno H., Doi A., Nagasaki M., Miyano S. // Pac. Symp. Biocomput. 2000. P. 341–352.
19. Mestl T., Plahte E., Omholt S.W. // J. Theor. Biol. 1995. V. 176. P. 291–300.
20. Mittenenthal J. E. // Pac. Symp. Biocomput. 1997. P. 292–303.
21. Samsonova M.G., Serov V.N. // Pac. Symp. Biocomput. 1999. P. 102–111.
22. McAdams H.H., Shapiro L. // Science. 1995. V. 269. P. 650–656.
23. Thomas R., Thieffry D., Kaufman M. // Bull. Math. Biol. 1995. V. 57. P. 247–276.
24. Akutsu T., Miyano S., Kuhara S. // Pac. Symp. Biocomput. 2000. P. 293–304.
25. Thieffry D., Thomas R. // Pac. Symp. Biocomput. 1998. P. 77–88.
26. Thieffry D., Romero D. // Biosystems. 1999. V. 50. P. 49–59.
27. Thieffry D., Huerta A.M., Perez-Rueda E., Collado-Vides J. // BioEssays. 1998. V. 20. P. 433–440.
28. Wolf D.M., Eeckman F.H. // J. Theor. Biol. 1998. V. 195. P. 167–186.

29. *Goss P. J. E., Peccoud J.* // *Biochemistry*. 1998. V. 95. P. 6750–6755.
30. *Харари Ф.* // Теория графов. М.: Мир. 1973. 300 с.
31. *Gardner T.S., Cantor C.R., Collins J.J.* // *Nature*. 2000. V. 403. P. 339–342.
32. *Tchuraev R.N., Stupak I.K., Tropinin T.S., Stupak E.E.* // *FEBS Letters*. 2000. V. 486. P. 200–202.
33. *Elowitz M.B., Leibler S.* // *Nature*. 2000. V. 403. P. 335–338.
34. *Фадеев С.И., Покровская С.А., Березин А.Ю., Гайнова И.А.* // Пакет программ “СТЕР” для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида. Новосибирск: Издательский центр НГУ, 1998. 187 с.

## Relationship between a Gene Network Graph and Qualitative Modes of Its Functioning

V. A. Likhoshvai, Yu. G. Matushkin, and S. I. Fadeev

Theoretical investigation of properties of assumed gene networks constructed from elementary units of two types, genetic elements and control links, was carried out. A test was formulated for a subclass of such networks with cyclic structure called  $S(n,k)$ -networks allowing calculation-free prediction of the network limiting properties (the presence/absence and number of stationery and/or cyclic functioning modes) from a graph of the network structure. The obtained data can be useful for constructing gene networks with predefined properties.