



# **Генные сети: описание в компьютерных базах данных и моделирование**

*Проф. Колчанов Н.А.*

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia



## **Post-Genomic Systemic Computational Biology:**



**One of the major goals is the research into principle of organization of the gene networks controlling molecular genetic, biochemical, physiological, morphological, and other characteristics of organisms and mechanisms of their operation using the information encoded in the genomes of these organisms.**



**Генная сеть – группа генов, координированно функционирующих при выполнении молекулярных, биохимических, физиологических и других функций организма**

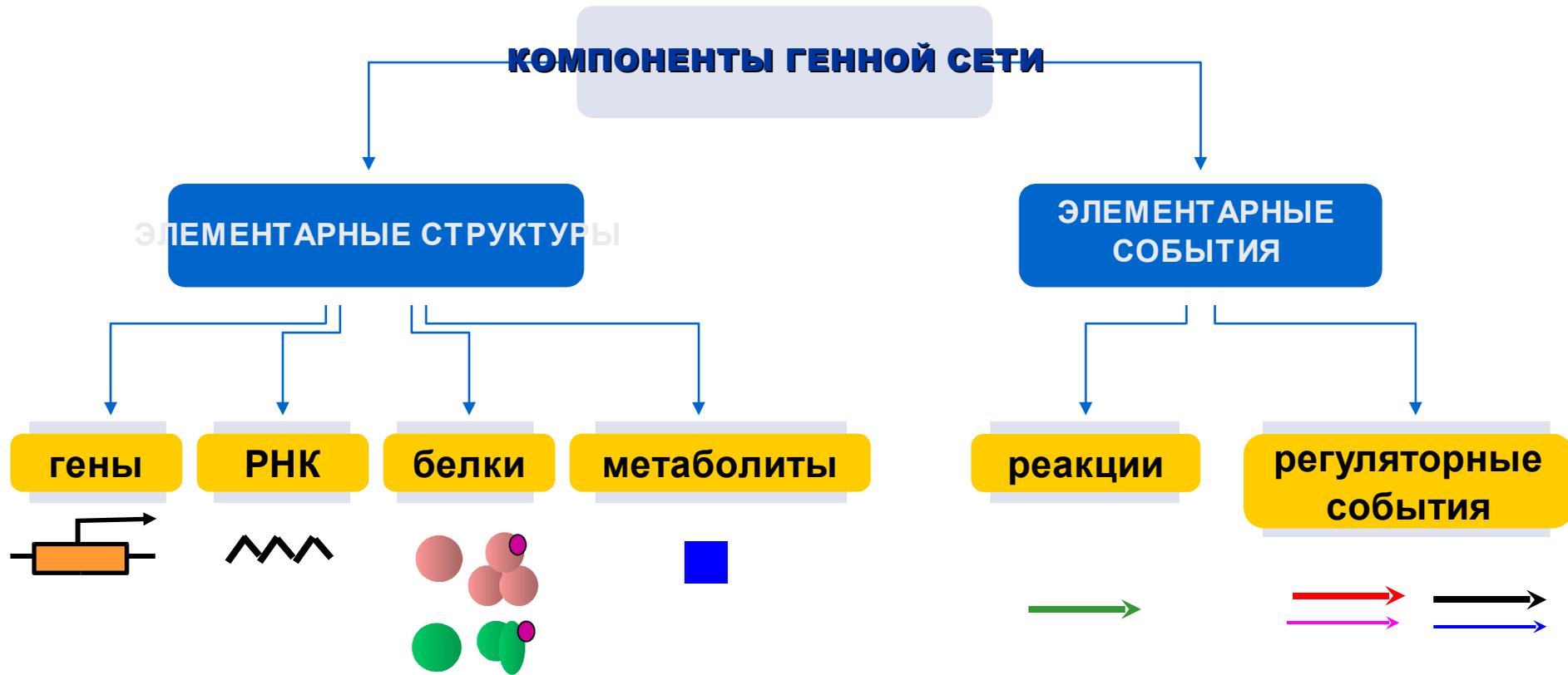


## **Обязательные компоненты любой генной сети:**

- 2. Группа координированно функционирующих генов**
- 3. Белки и мРНК, кодируемые этими генами**  
(структурные белки, ферменты, транскрипционные факторы и т.д.)
- 4. Пути передачи сигналов**
- 5. Регуляторные контуры: отрицательные и положительные обратные связи**
- 6. Внешние сигналы, гормоны, метаболиты и т.д.**

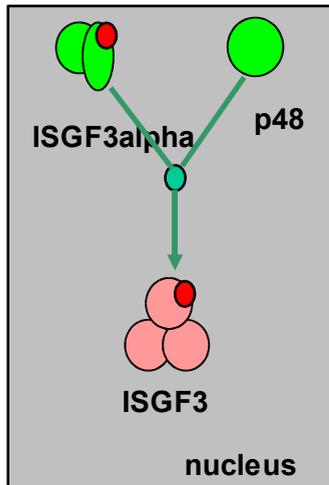


# База данных GENENET: классы элементарных структур и событий, значимых для функционирования генных сетей

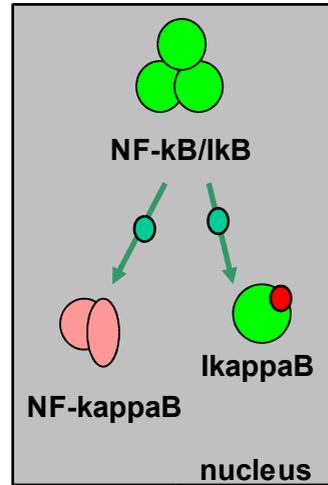




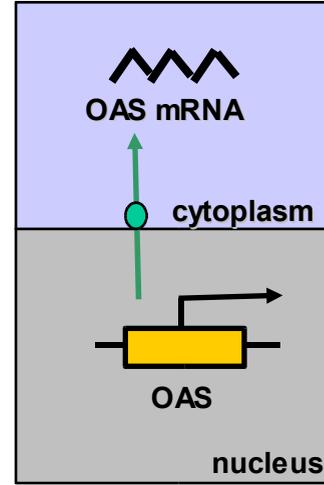
# База данных GeneNet: примеры элементарных структур и событий, значимых для функционирования генных сетей



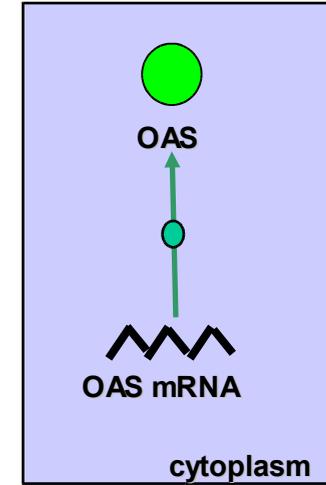
**Мультимеризация**



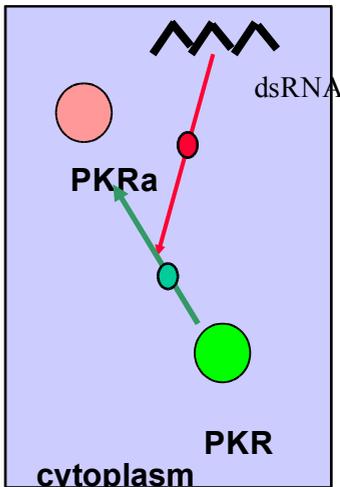
**Распад мультимерного комплекса**



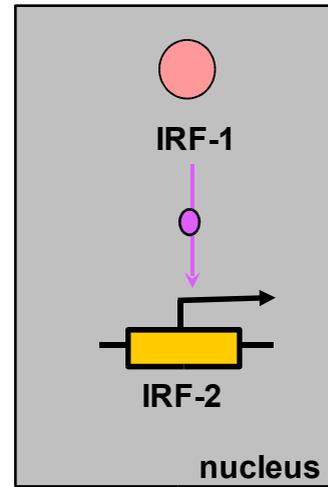
**Транскрипция**



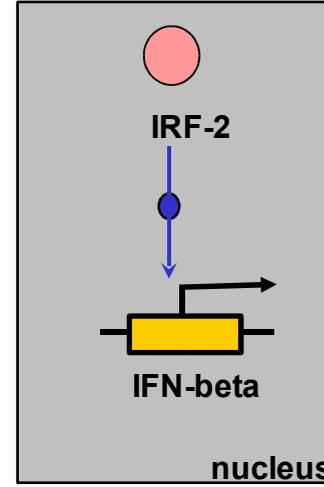
**Трансляция**



**Активация протеинкиназы**

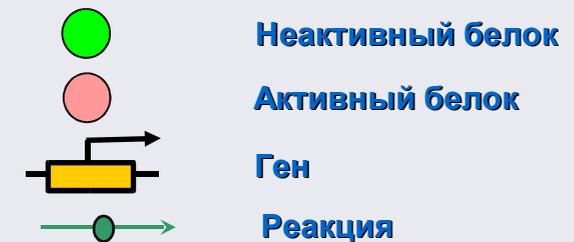


**Активация транскрипции**

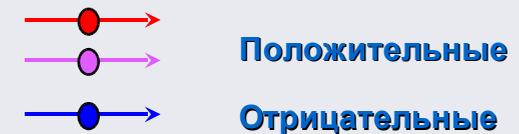


**Подавление транскрипции**

## Условные обозначения:



## Регуляторные воздействия:

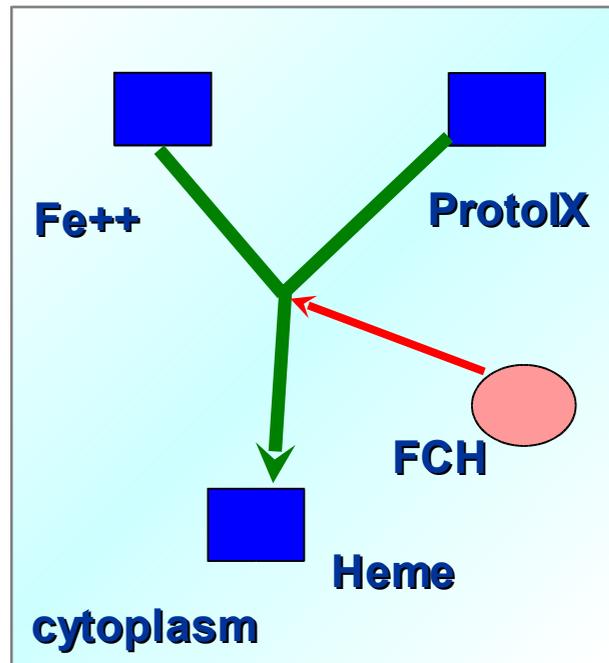




# База данных GeneNet: формализованное описание элементарных событий



Синтез гема (Heme) из протопорфирина IX (ProtoIX)  
и двухвалентного железа ( $Fe^{++}$ ) под действием фермента феррохелатазы (FCH).



```
ID <protein>Hs:FCH^mitochondrion ->>  
<substance>Fe++^mitochondrion,  
<substance>ProtoIX^mitochondrion ->  
<substance>Heme^mitochondrion  
DT 23.6.1999; Podkolodnaya O.A.; created.  
AT switch on  
EF direct  
RF Ponka P., 1997  
//
```

## Enzymatic catalysis

ID – идентификатор (описание) реакции: вид организма, название и локализация объектов, участвующих в реакциях.

DT – дата создания/обновления; автор записи

AT – класс регуляторного события (включение, выключение, усиление, ослабление)

EF – тип реакции (прямая, не прямая)

RF – источник информации (ссылка на статью)



# Компьютерная технология реконструкции генных сетей в базе данных GeneNet

**ВЫБРАТЬ ТИП КОМПОНЕНТА**

**УКАЗАТЬ МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ КОМПОНЕНТА**

**ВЫЗВАТЬ ИНТЕРАКТИВНУЮ ФОРМУ ДЛЯ ОПИСАНИЯ НОВОГО КОМПОНЕНТА**

**PROTEIN TABLE**  
The table contains descriptions of proteins

Possible values:	Selected values:
Ac:AcBBP1	Ma:HMGCS
Ac:AcBBP1_s	
Af:VP1	
Am:CEN	
Am:DEF	
Am:DEF_CLO_COUA	

New View X: 173 Y: 352 Delete Ok

Warning: Applet Window



# Computer technology of the formalized description, reconstruction and gene network visualization: gene network editor GenEd

## Edit component properties

The screenshot displays the GenEd software interface for editing a gene network. The main window shows a complex network of nodes and interactions, with a central node labeled "HSF1 (Rn,Dm,Hs,Sc,Sp,Mm)". A red arrow points to the "Information" window, which is open over the HSF1 node. The window displays the selected protein's properties and a table of metadata.

**Information**  
Selected protein's properties

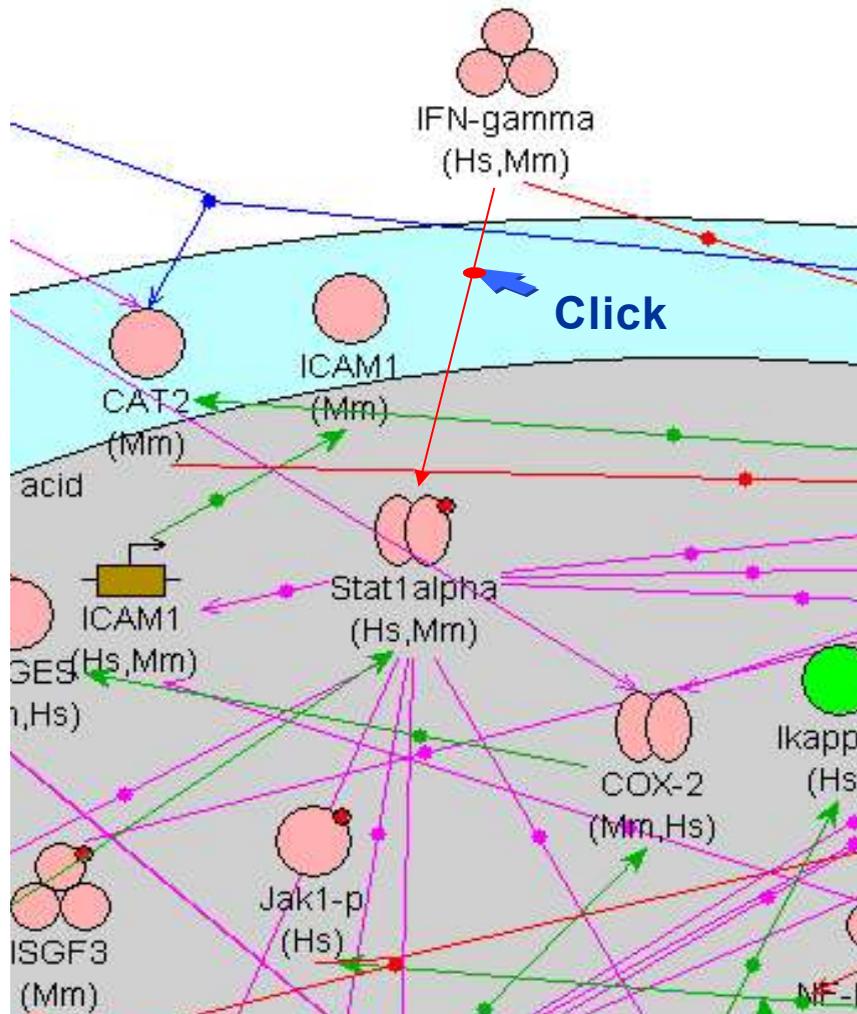
Rn: HSF1 : heat shock factor 1  
Dm: HSF1 : heat shock factor 1  
Hs: HSF1 : heat shock factor 1  
Sc: HSF : heat shock factor  
Sp: HSF : heat shock factor  
Mm: HSF1 : heat shock factor 1

Prope...	Value	Comment
os	Homo sapiens (human)	Organism Species
nm	heat shock factor 1	The full name of the Gene network, co...
sn	HSF1	The short name of the Gene network ...
fn	active	Functional state of the protein
nm	multimer	Multimeric state of the protein
md	phosphorylated	Modification of the protein
dt	11.5.1999..Stepanenko I.L...	Date of the entry creation and editing
dt	13.4.2001..Stepanenko I.L...	Date of the entry creation and editing
CC		Local comments to the entry

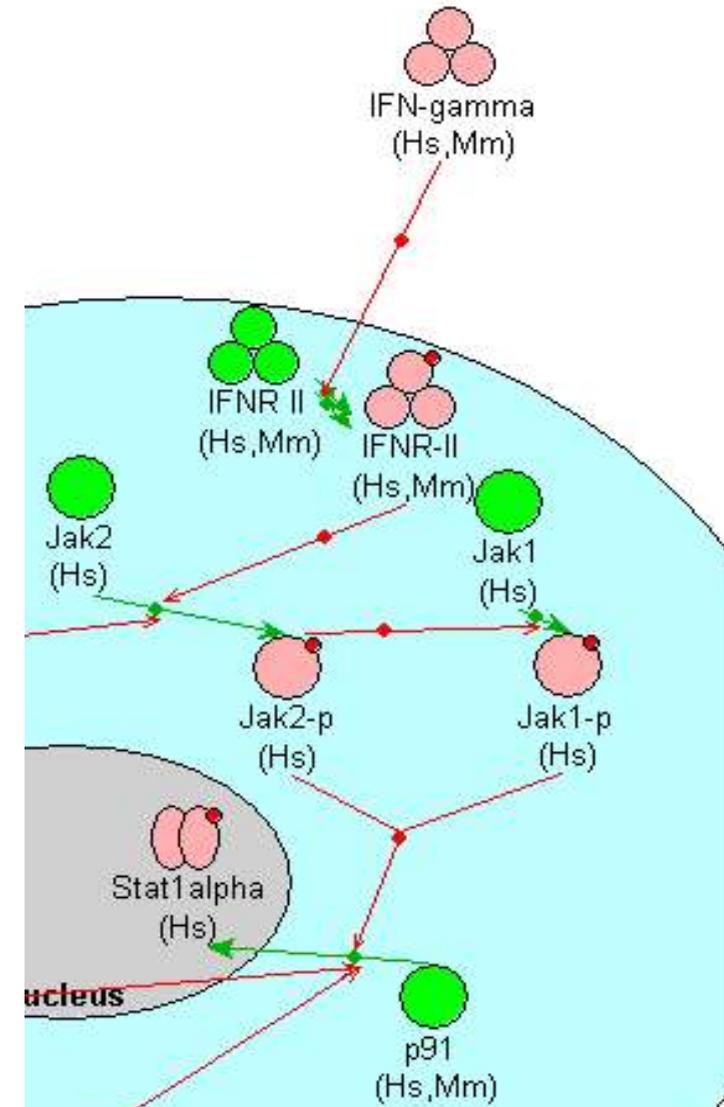
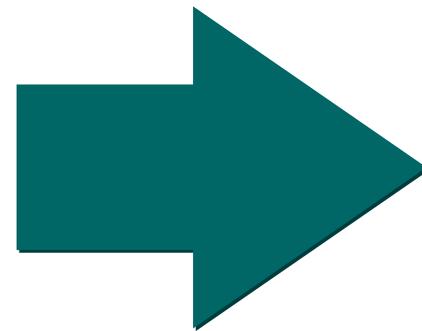


# Computer technology of the formalized description, reconstruction and gene network visualization

Gene network  
“Macrophage activation”



Subscheme “Jak-Stat signal transduction pathway”





# ЗАДАЧА



## **Разработка технологий создания компьютерных баз данных генных сетей**



# Информационное содержание базы данных GeneNet



Раздел	Название генной сети	Генов	Белков	Связей
<i>Липидный метаболизм</i>	1. Cholesterol	5	11	34
	2. Leptin (organism level)	43	19	89
<i>Эндокринная регуляция</i>	1. Principal cell of CCD	3	15	34
	2. Steroidogenesis (adrenal cortex)	15	39	80
	3. Steroidogenesis (sex steroids)	12	41	78
	4. Thyroid system	87	43	406
<i>Морфогенез</i>	1. Erythroid differentiation	41	51	98
	2. Germination (endosperm)	5	21	25
	3. LEA program	13	32	27
	4. Seed reserve mobilization (organism level)	6	23	43
	5. Storage protein biosynthesis (dicot)	8	21	31
	6. Storage protein biosynthesis (monocot)	14	35	33
<i>Ответ организма на внешние воздействия</i>	1. Antiviral response	12	51	53
	2. Macrophage activation	37	70	124
	1. HSP-70 autoregulation	6	19	37
	2. Heat Shock Response	37	41	114
	3. Thermotolerance	4	40	64
4. Redox-regulation	54	43	120	
5. Plant-pathogen	31	34	65	

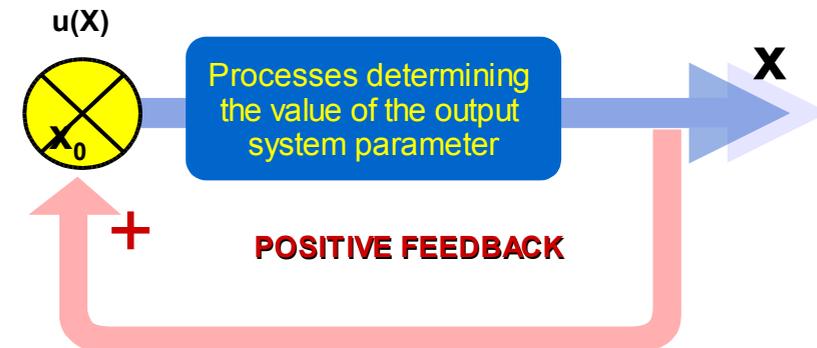
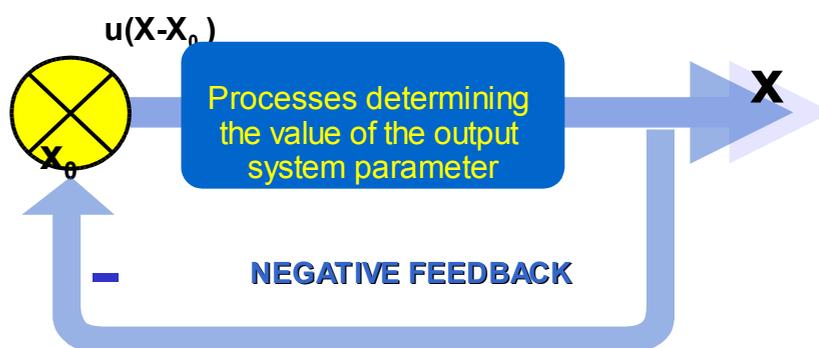
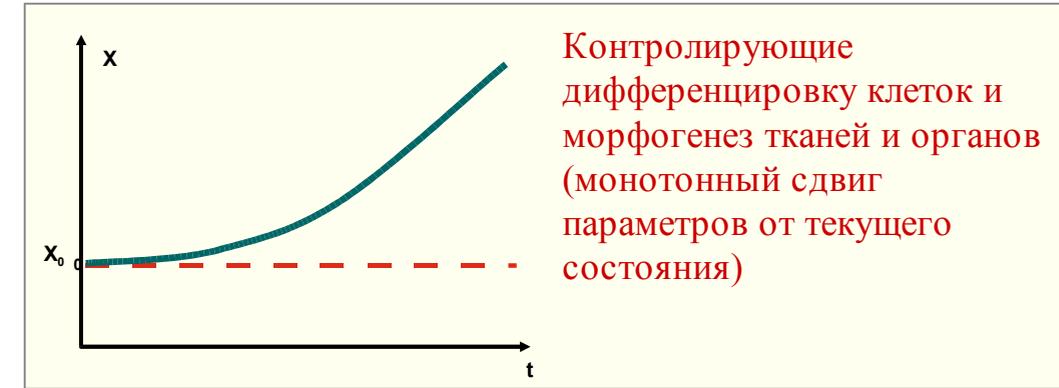
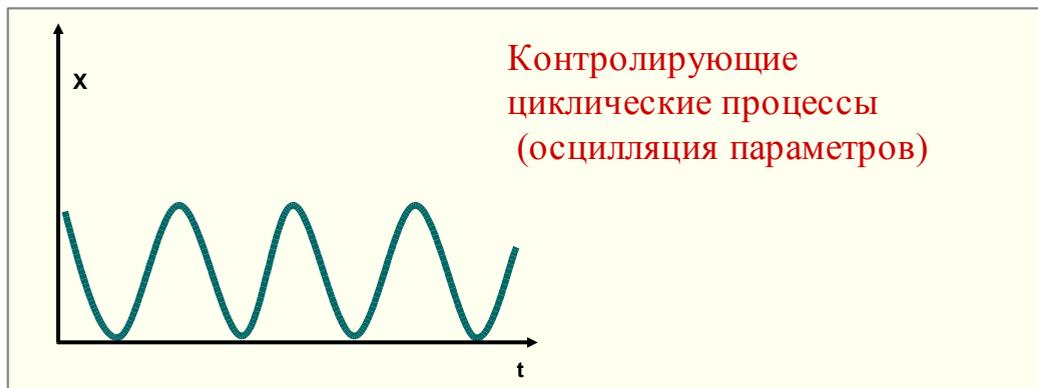
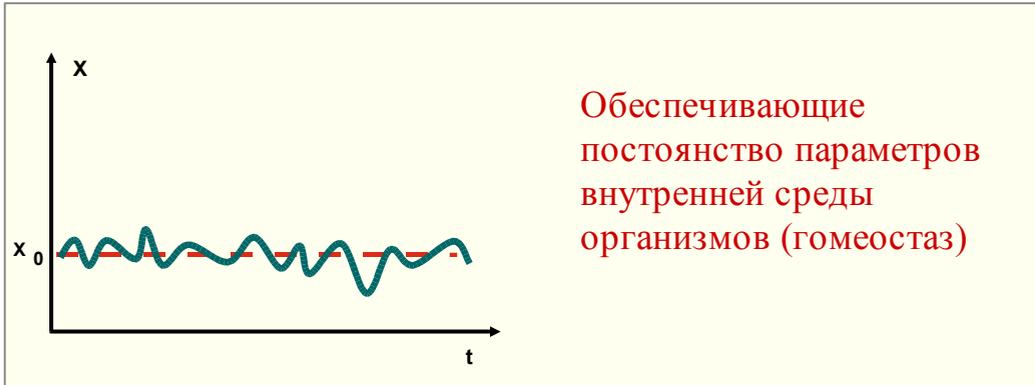


***Феноменология генных сетей: качественные  
особенности структурно-функциональной  
организации***

***<http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/>***



# Types of dynamics of processes controlled by gene networks

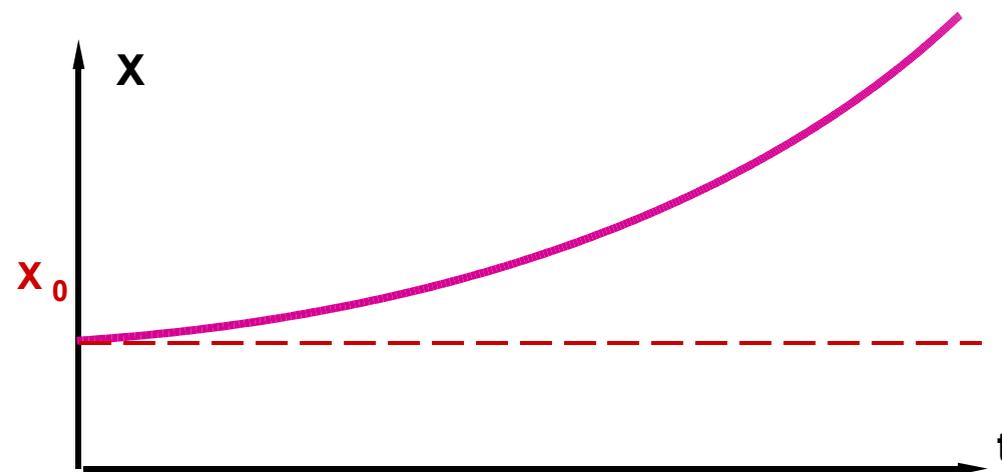
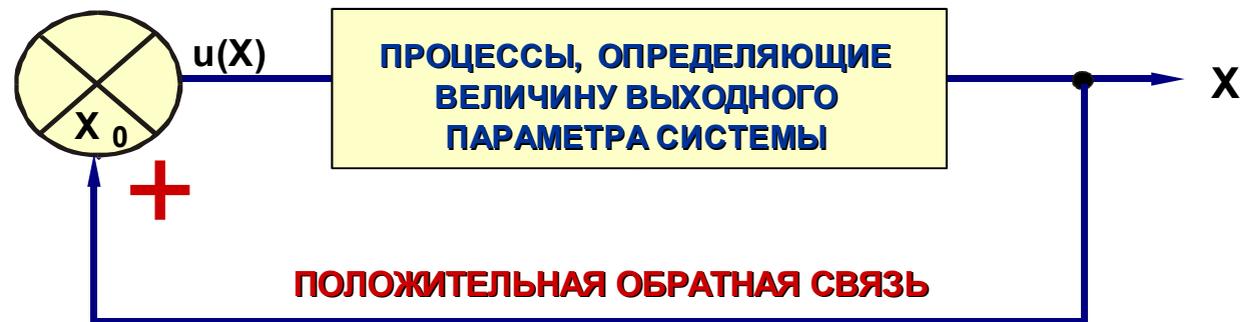




# Коды функционирования генных сетей

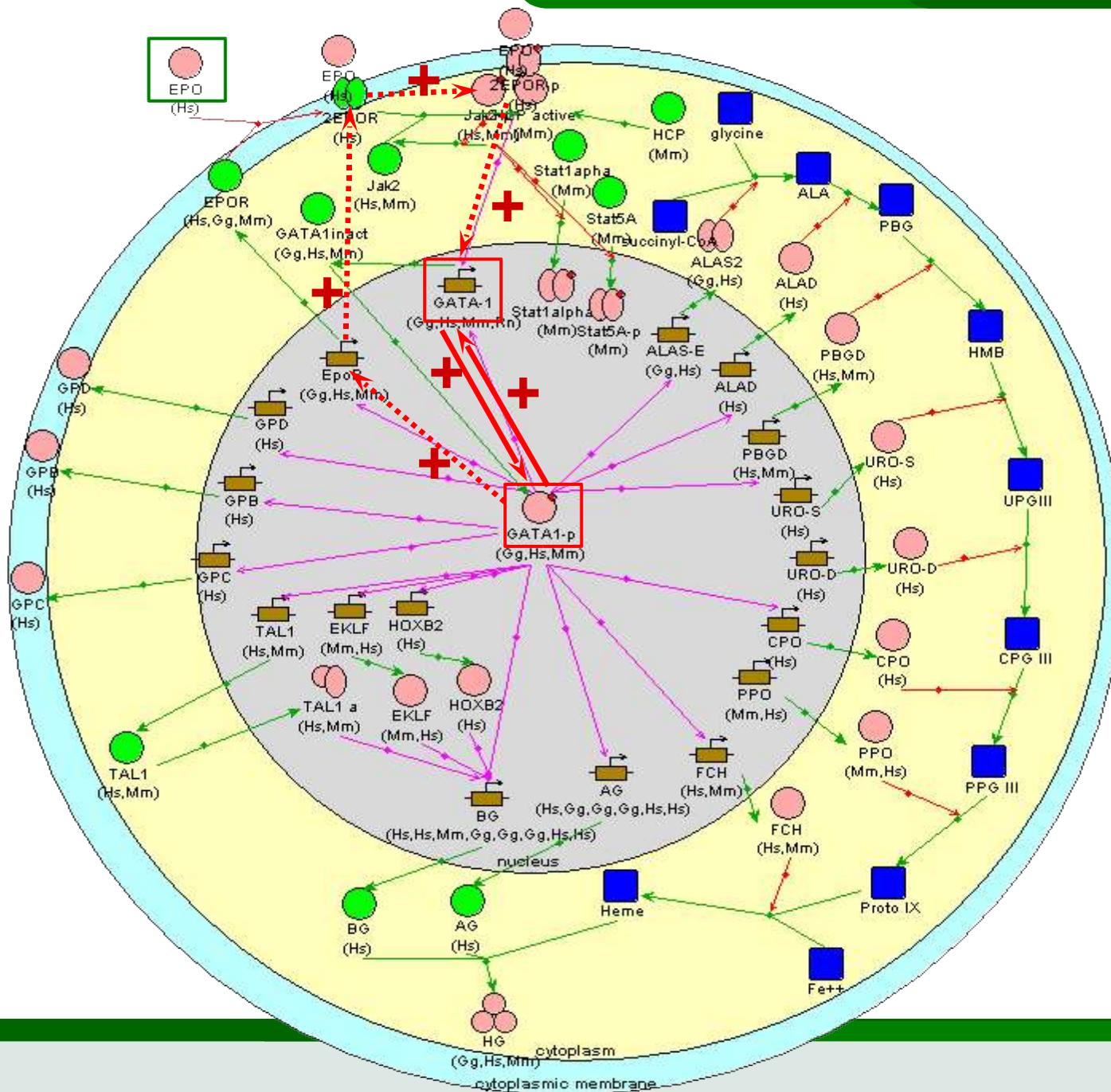


*Принципиальная схема регуляторного контура с отрицательной обратной связью*

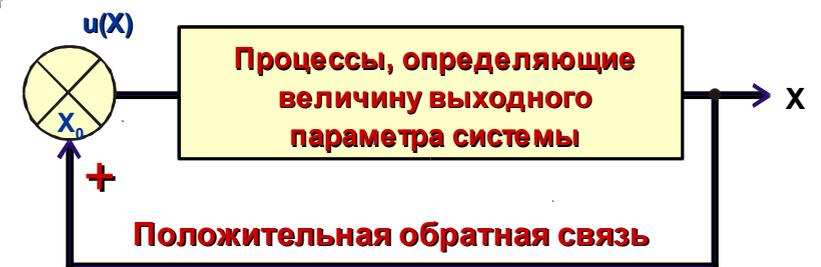
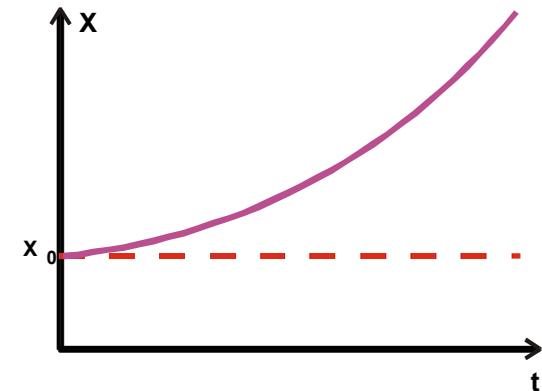




# База данных GENENET: фрагмент генной сети дифференцировки и созревания эритроцитов

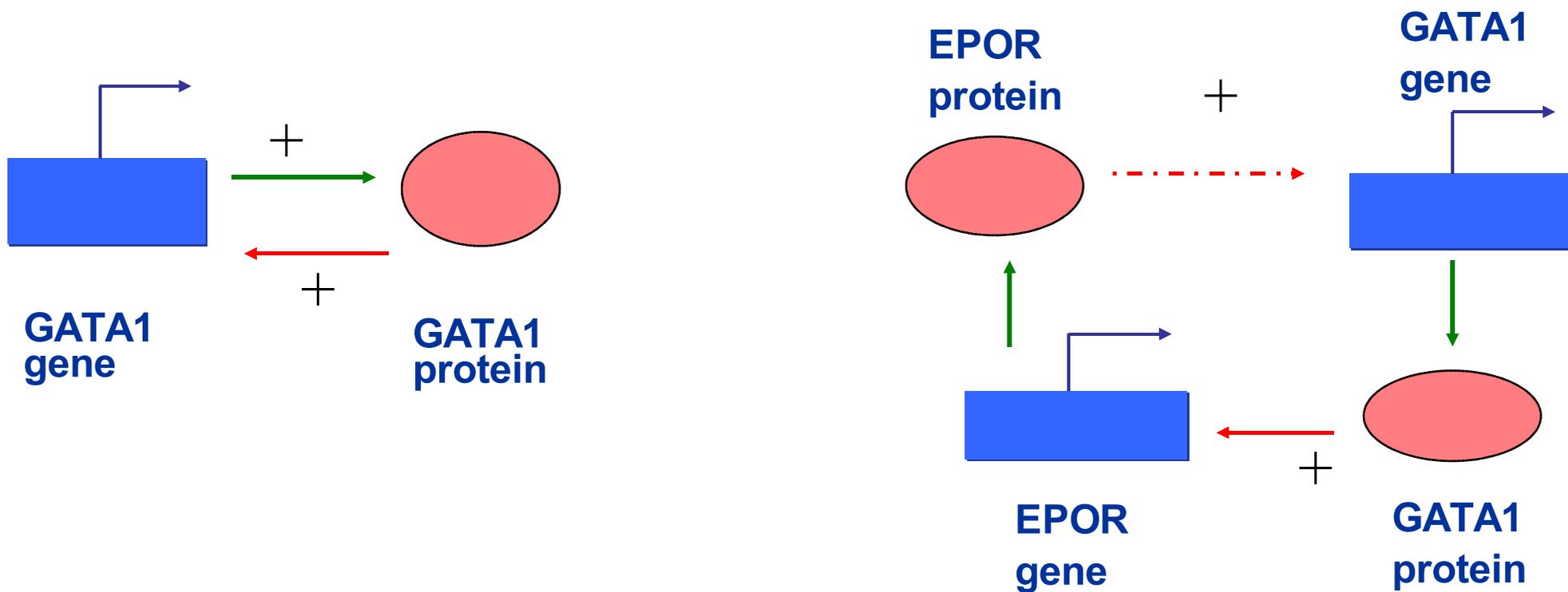


Принципиальная схема регуляторного контура с отрицательной обратной связью



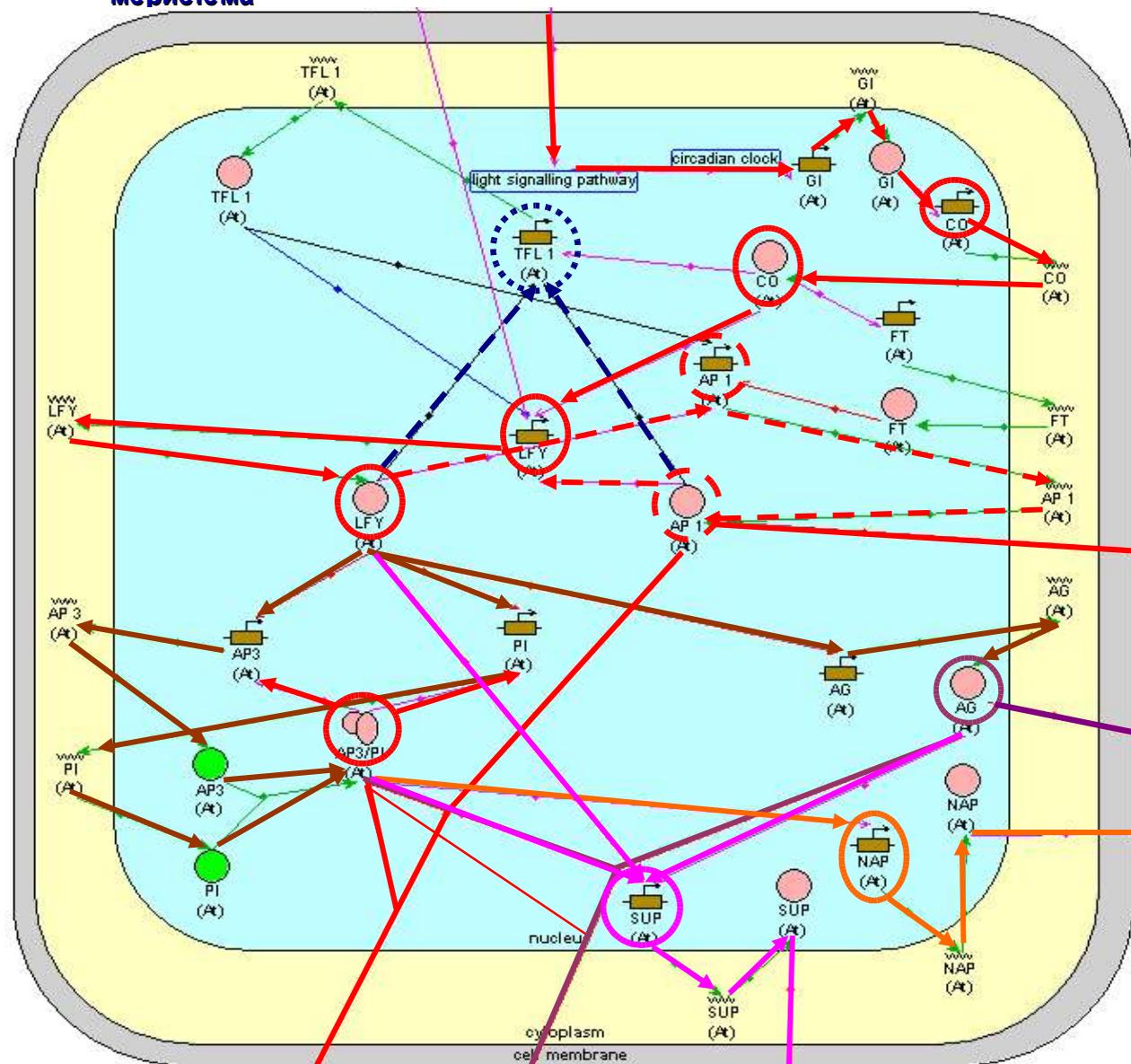


# Положительные обратные связи в генной сети дифференцировки и созревания эритроцита





**Вегетативная меристема**    **Гиббереллины**    **Длинный световой день**



**Стадия формирования цветка меристемы**

**Чашелистики**

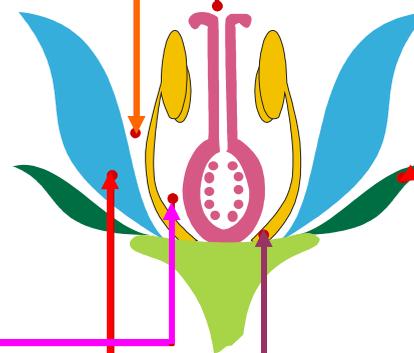
**Пестик**

**Развитие лепестков и тычинок**

**Лепестки**

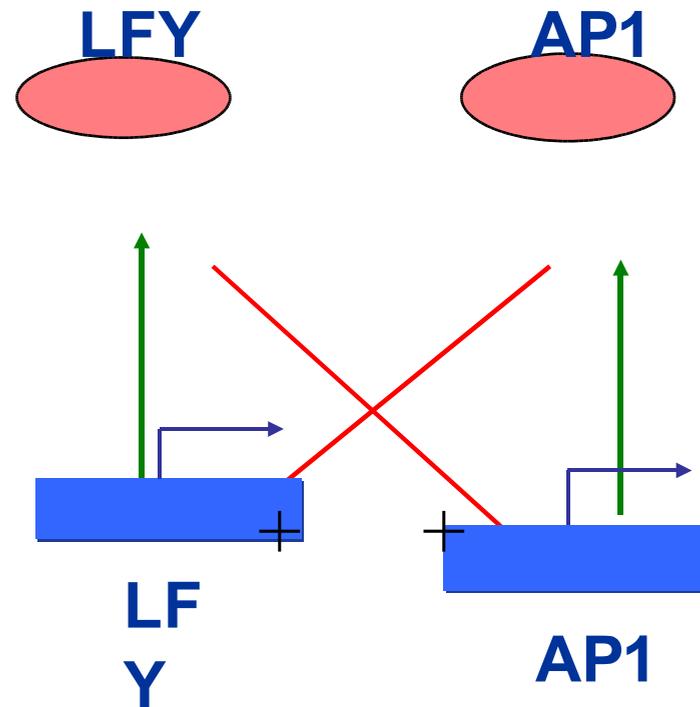
**Тычинки**

**Граница между тычинками и пестиком**



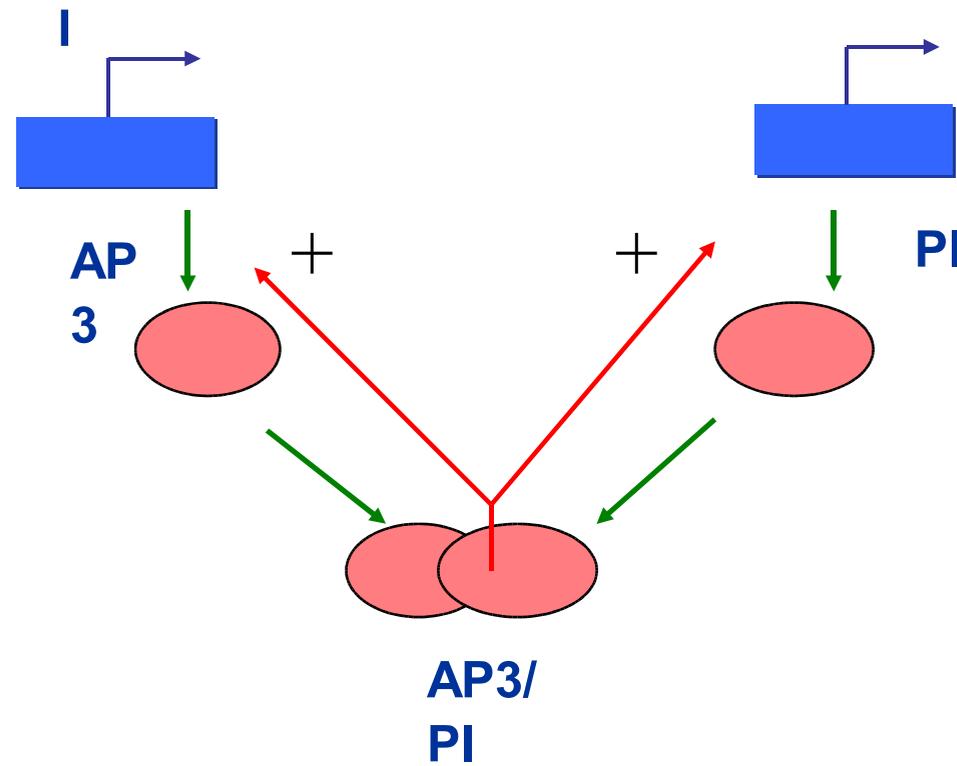


# Enhancement of the signal of the central regulator according to the mechanism of positive feedback





# Enhancement of the signal of the central regulator according to the mechanism of positive feedback

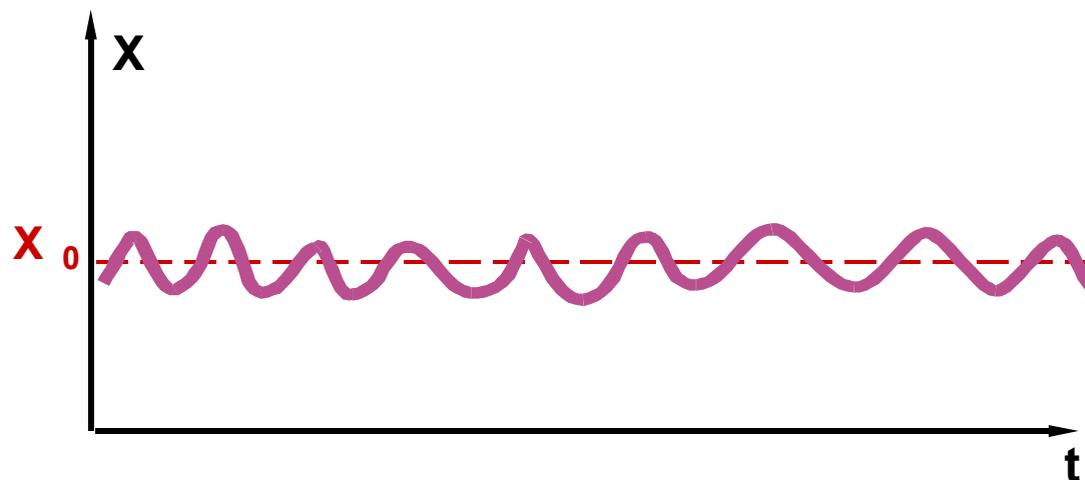




# Коды функционирования генных сетей



*Принципиальная схема регуляторного контура с отрицательной обратной связью*





# Регуляция биосинтеза холестерина в клетке

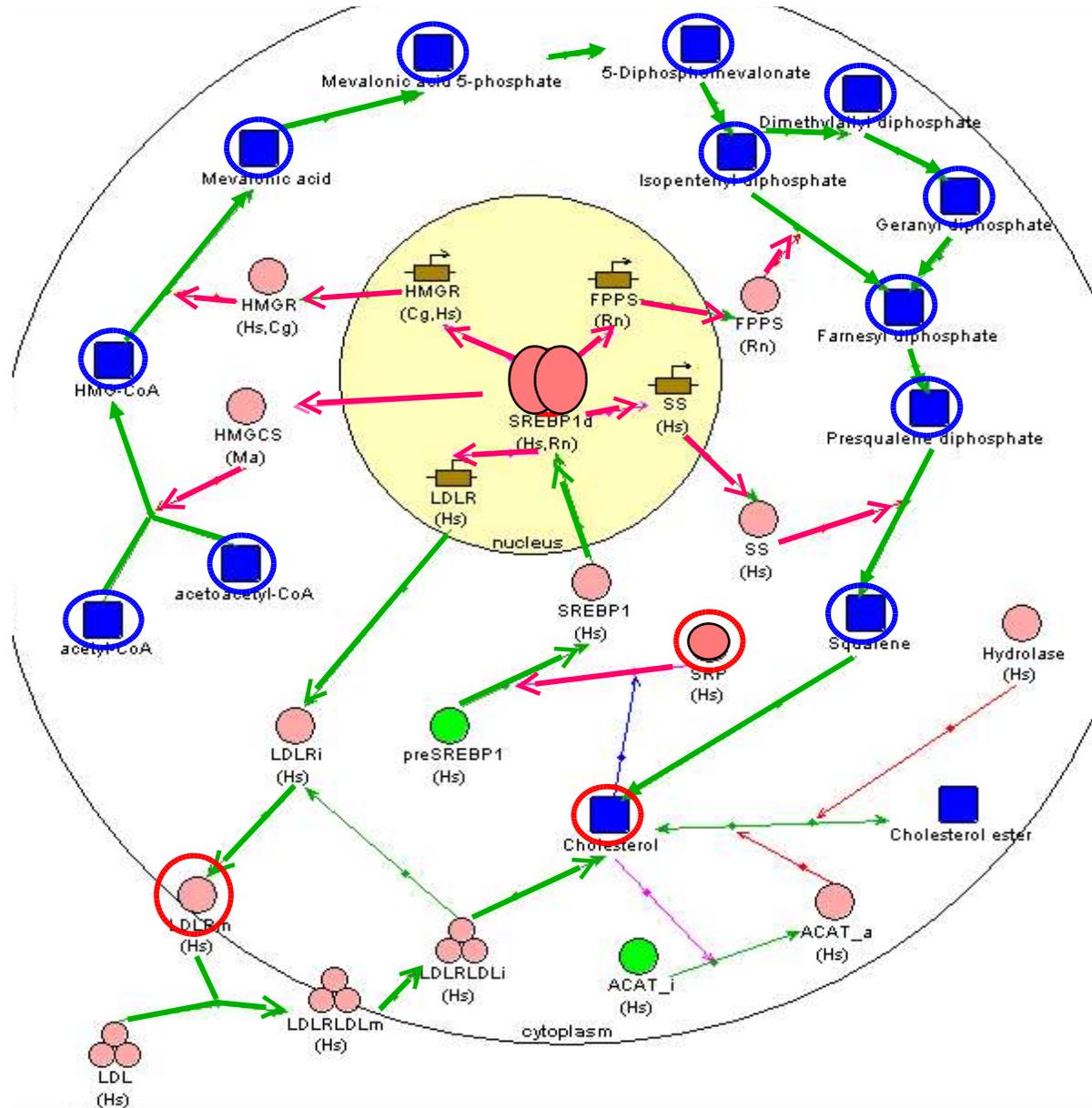


Диаграмма  
"Cholesterol\_MODEL"





# ЗАДАЧА



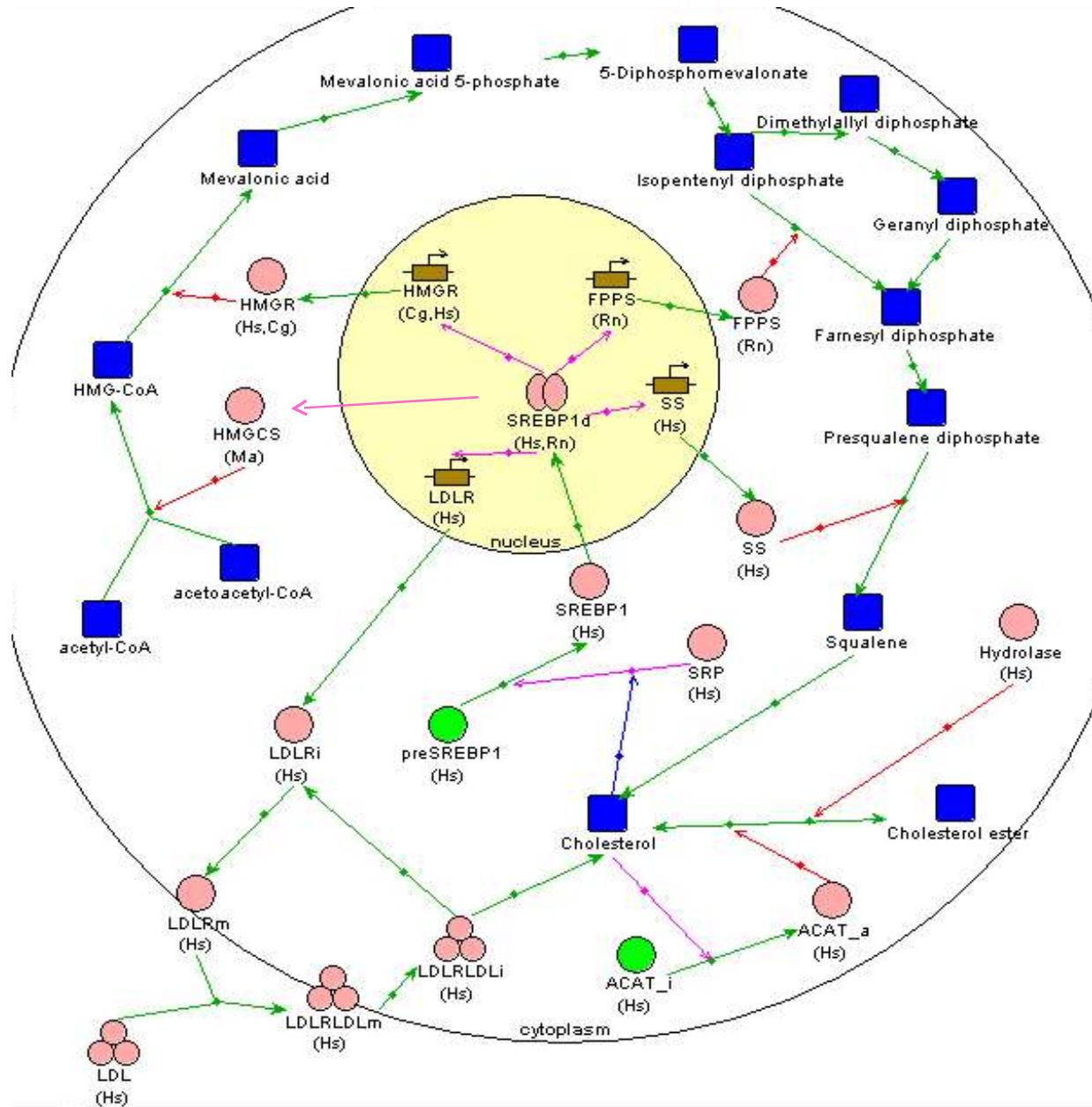
## **КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**



# Регуляция биосинтеза холестерина в клетке



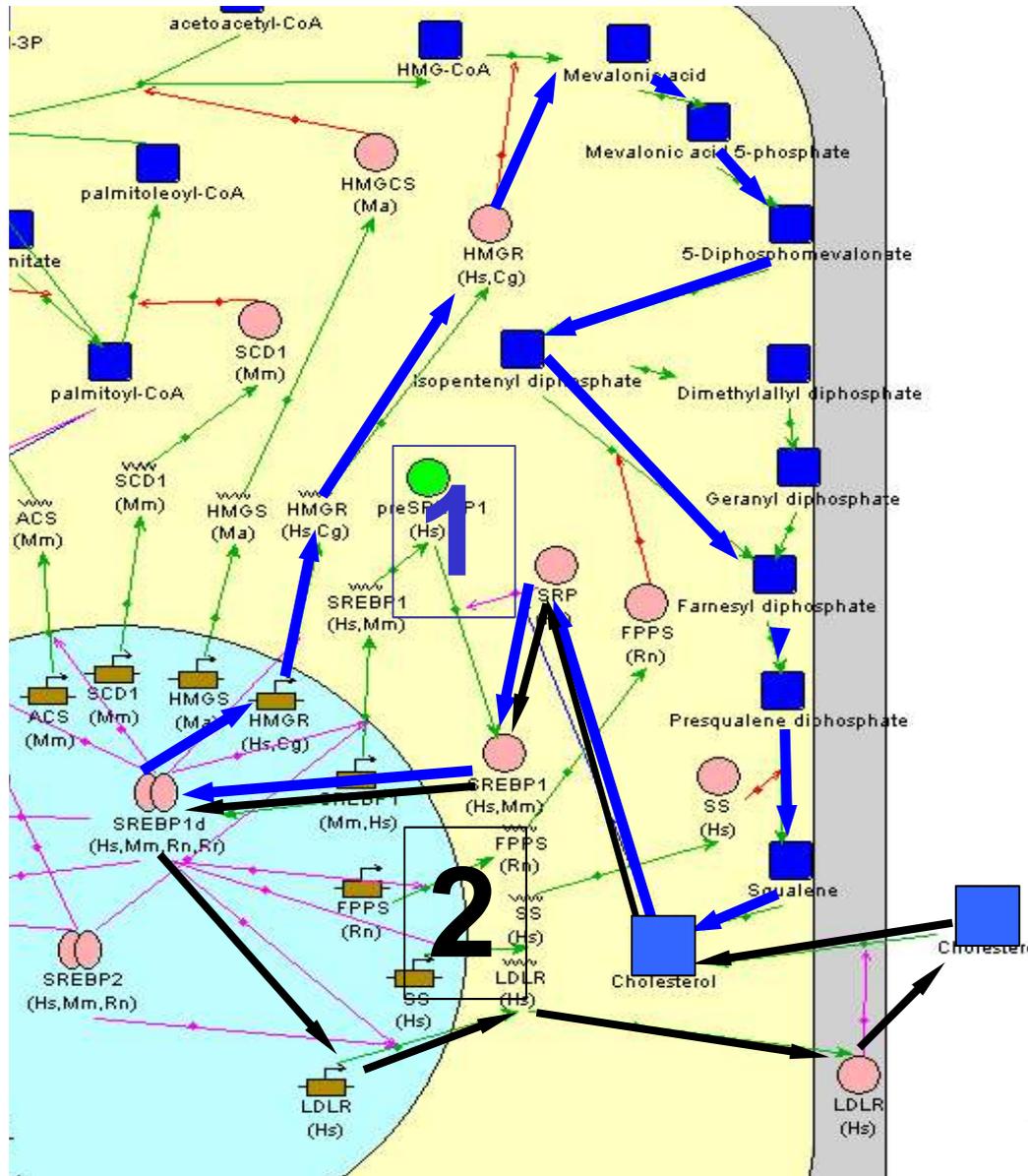
Диаграмма  
"Cholesterol\_MODEL"







## Two regulatory circuits in gene network regulating functioning of adipocyte

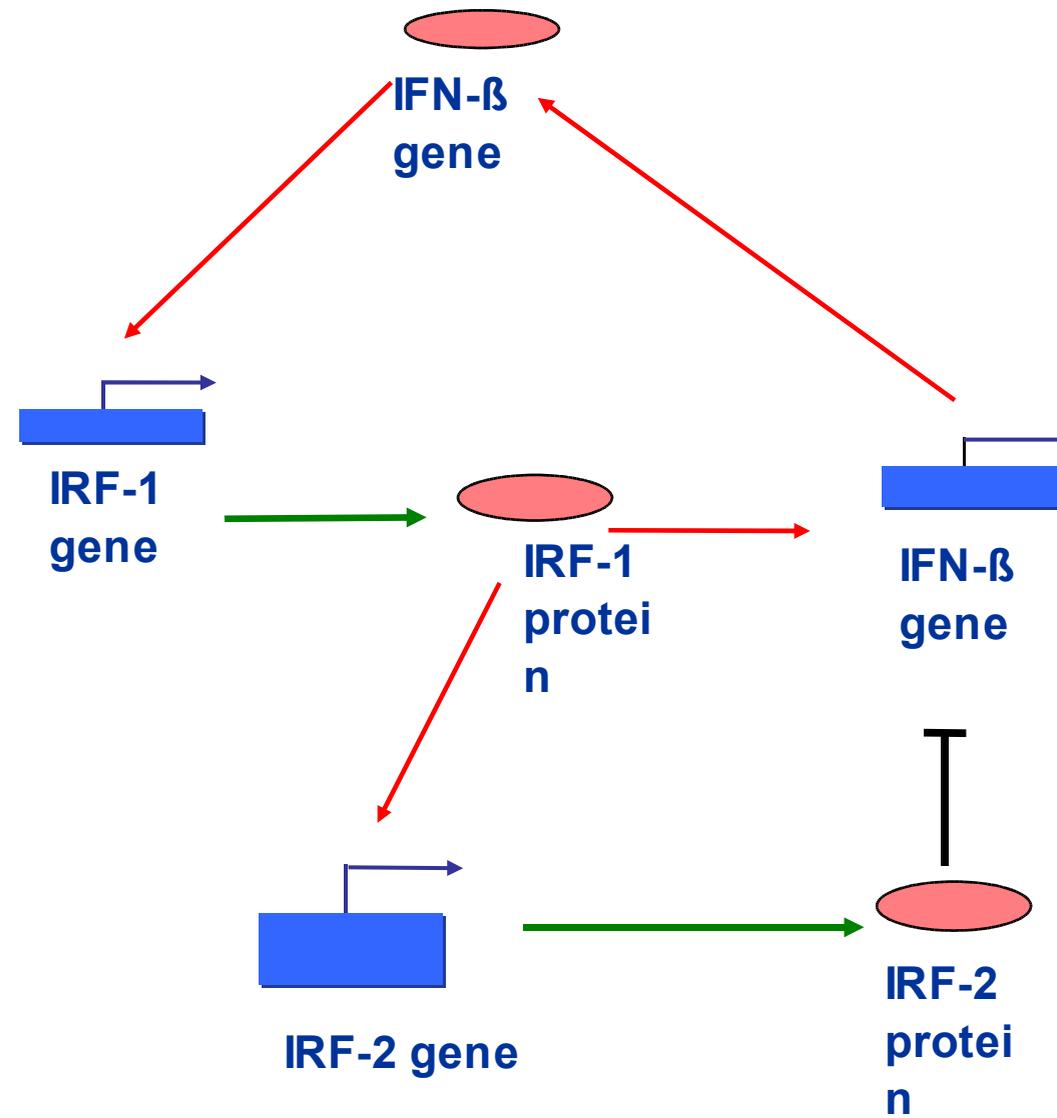


- Calculation of gene network microstructural parameters
- Search for critical gene network elements (graph cutpoints)
- Search for a strongly connected subnetworks in the gene network graph
- Search for regulatory circuits of gene networks and the points of their intersections





# Gene networks: interaction of contours with positive and negative feedbacks





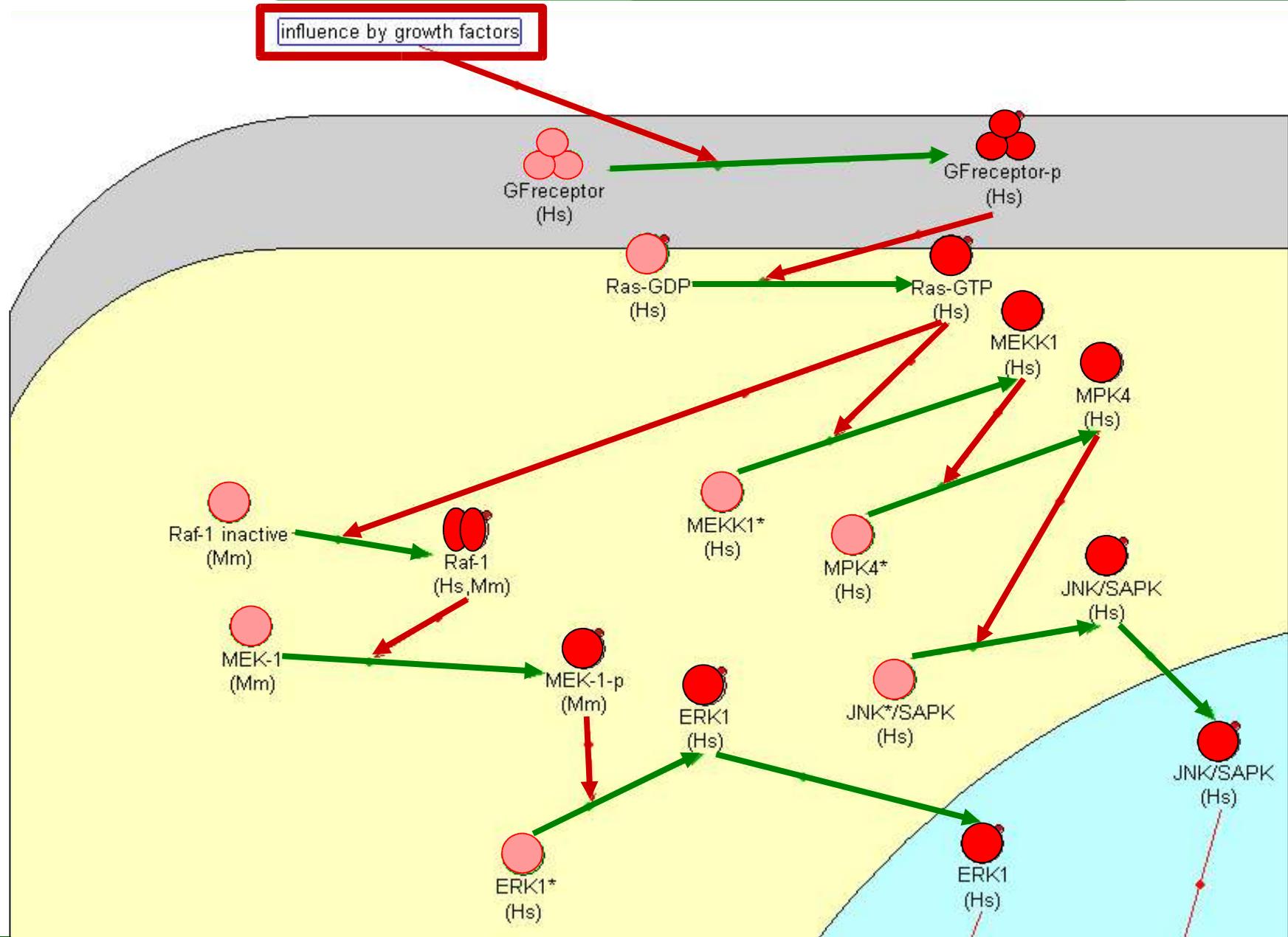
# ЗАДАЧА



## АЛГОРИТМЫ И МЕТОДЫ ЛОГИЧЕСКОГО РАЗБОРА ГРАФОВ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

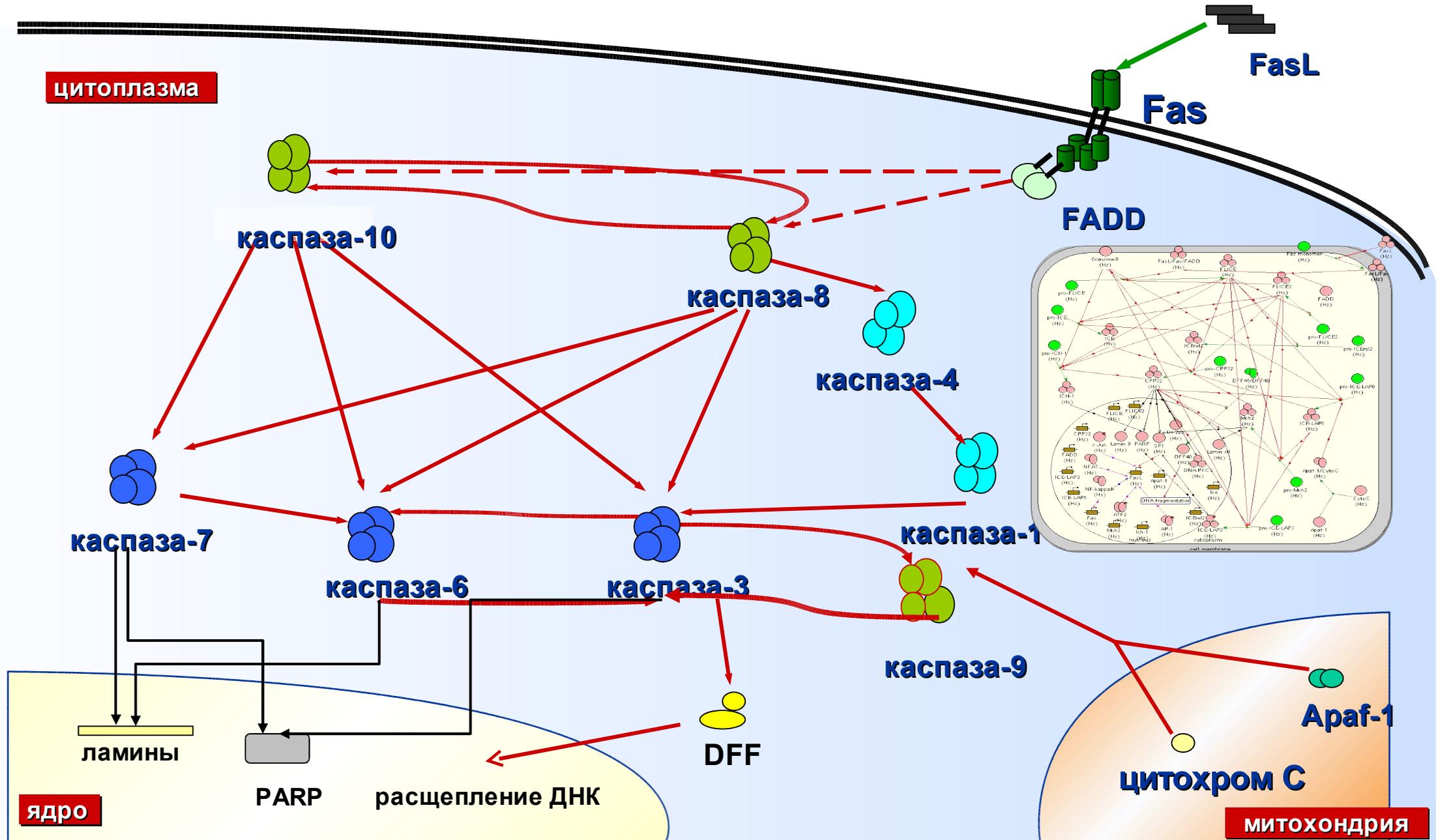


# Функциональные элементы генных сетей: MAP-киназный путь передачи сигнала в генную сеть клеточного цикла





# Интерференция генных сетей: каспазный каскад в генной сети апоптоза





# Самоорганизованная критичность: примеры





# ЗАДАЧА



# ГЕННЫЕ СЕТИ И САМООРГАНИЗОВАННАЯ КРИТИЧНОСТЬ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ



**Локальные генные сети объединяются  
в глобальную генную сеть организма.  
Каковы закономерности ее  
структурно-функциональной  
организации?**



# Иерархическая интеграция локальных генных сетей, контролирующих отдельные функции, в глобальную генную сеть организма





# Functional elements of gene networks: cassette activation and repression of groups of genes



*Генная сеть  
регуляции  
клеточного цикла.  
Репрессия генов  
тримерным  
фактором*

**E2F1/DP1/pRB**

*Генная сеть  
регуляции  
клеточного  
цикла.  
Активация  
генов  
димерным  
фактором*

**E2F1/DP1**

*Генная сеть  
регуляции  
ответа на  
тепловой шок*

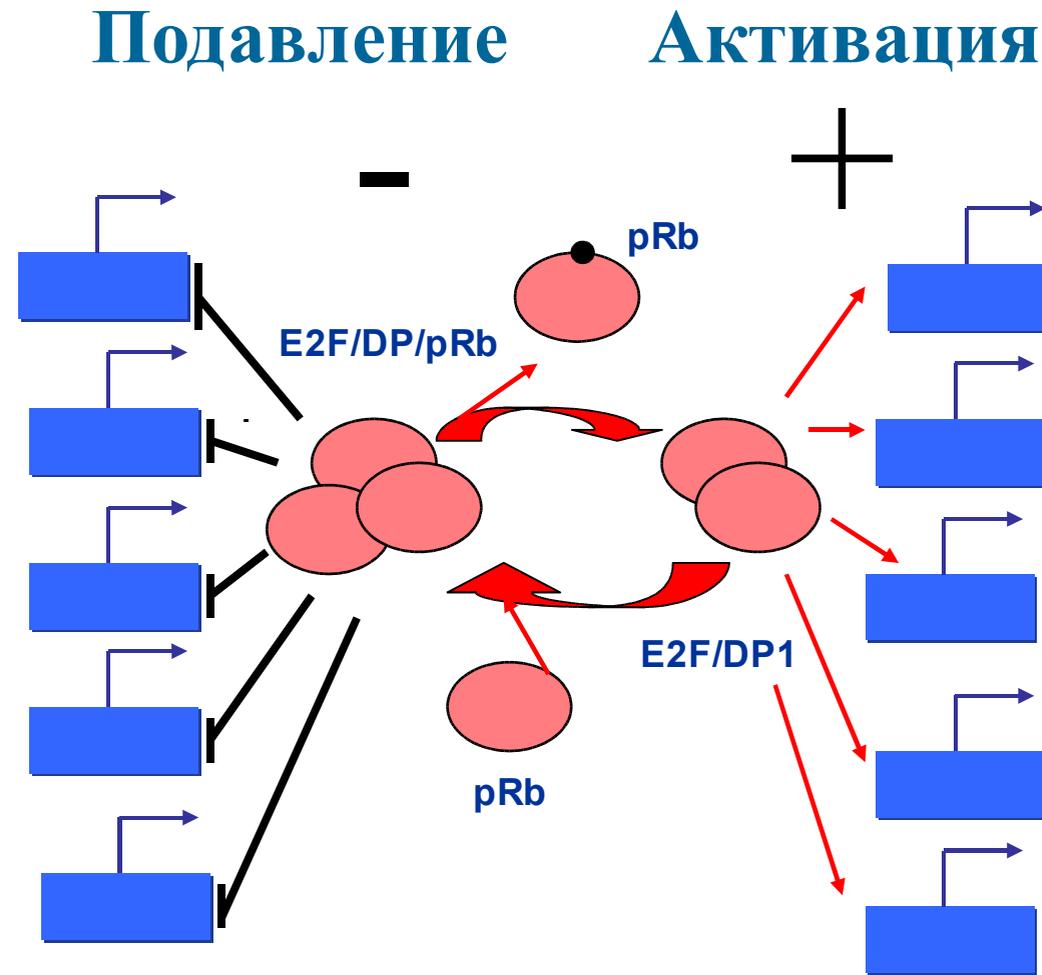
**HSF1**

*Генная сеть  
регуляции  
дифференциро  
вки  
эритроцита*

**GATA1**

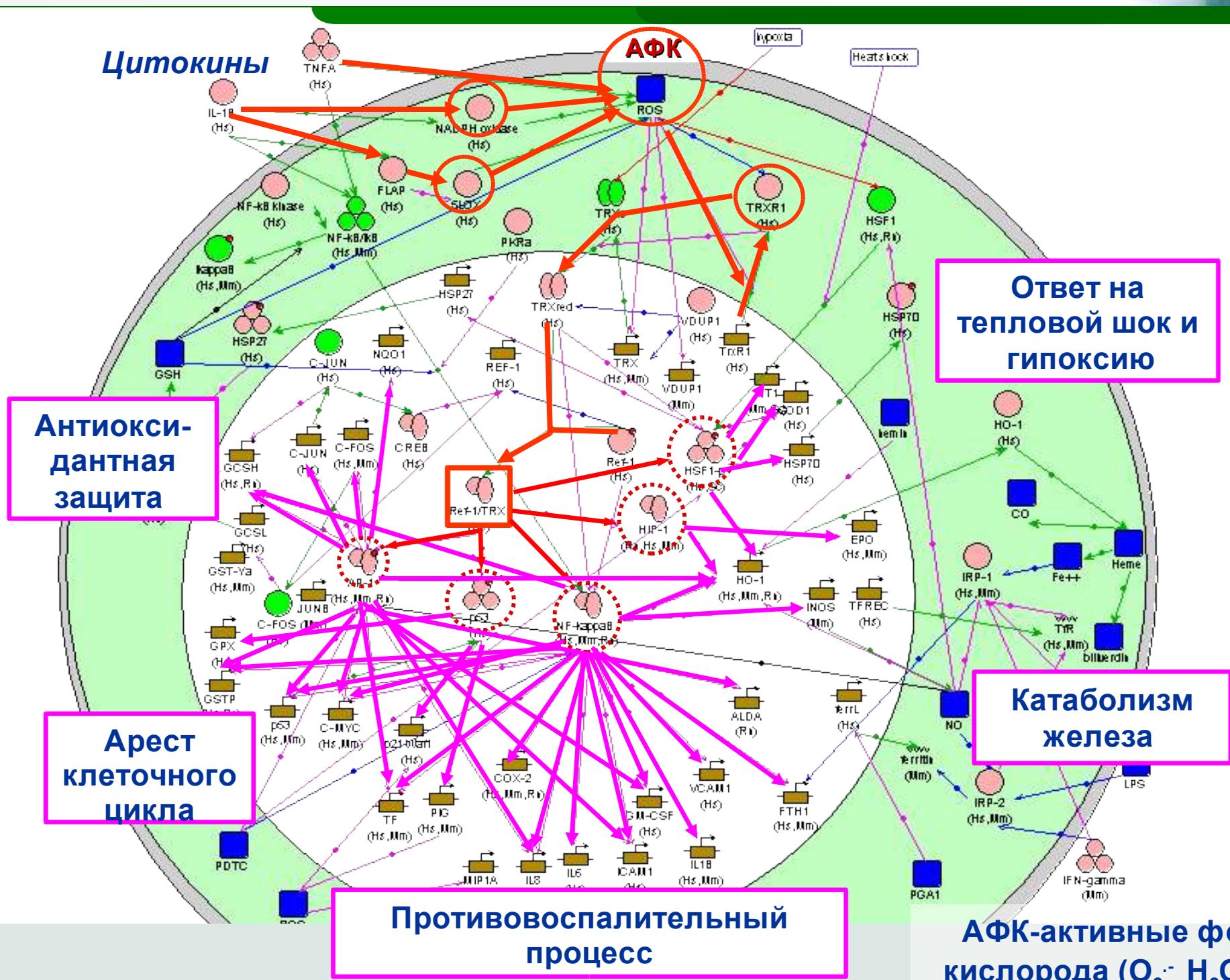


# Gene networks: interaction of contours with positive and negative feedbacks



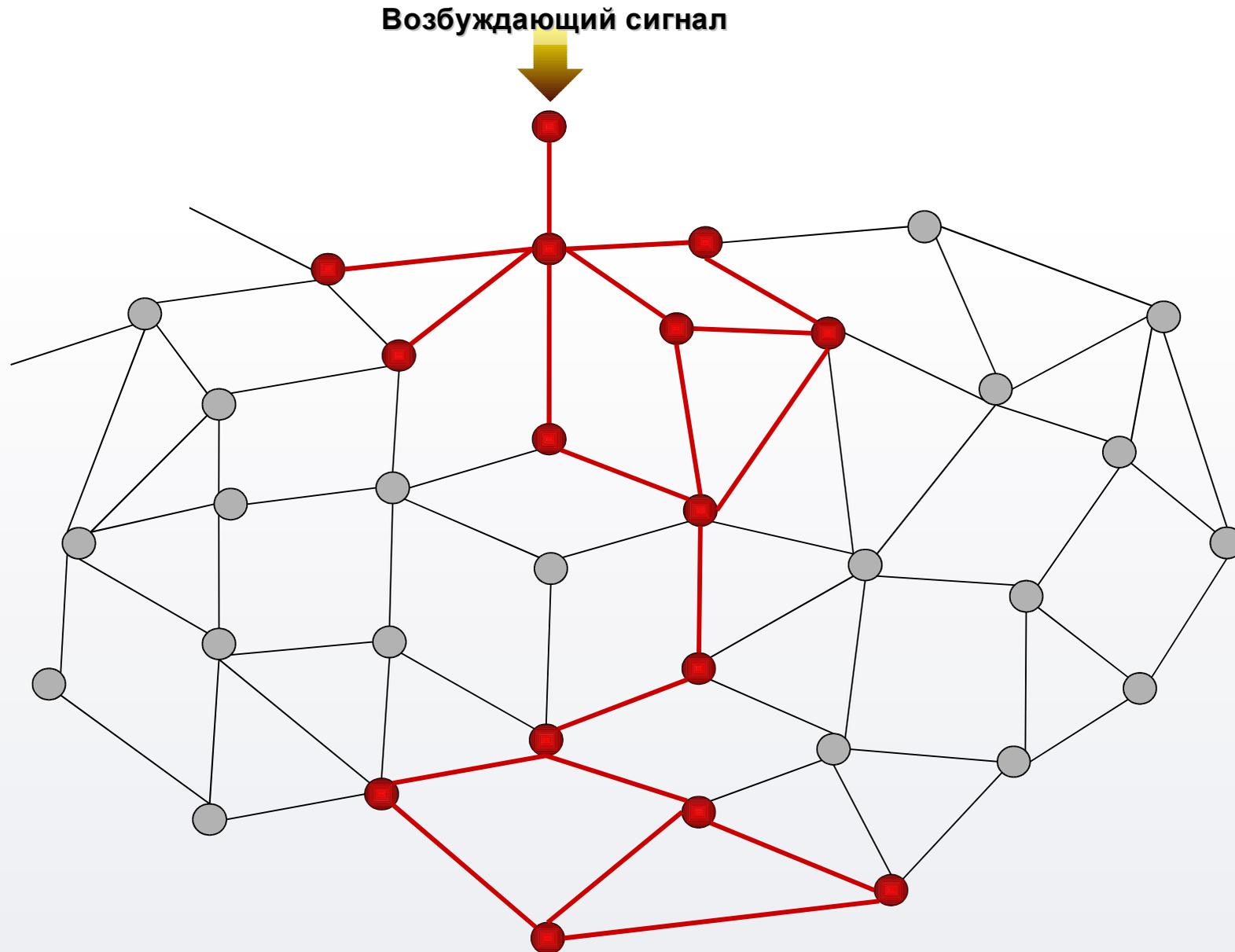


# Генная сеть редокс-регуляции и каскадная активация интерферирующих с ней генных сетей





# Интерференция генных сетей: распространение возбуждения по глобальной генной сети

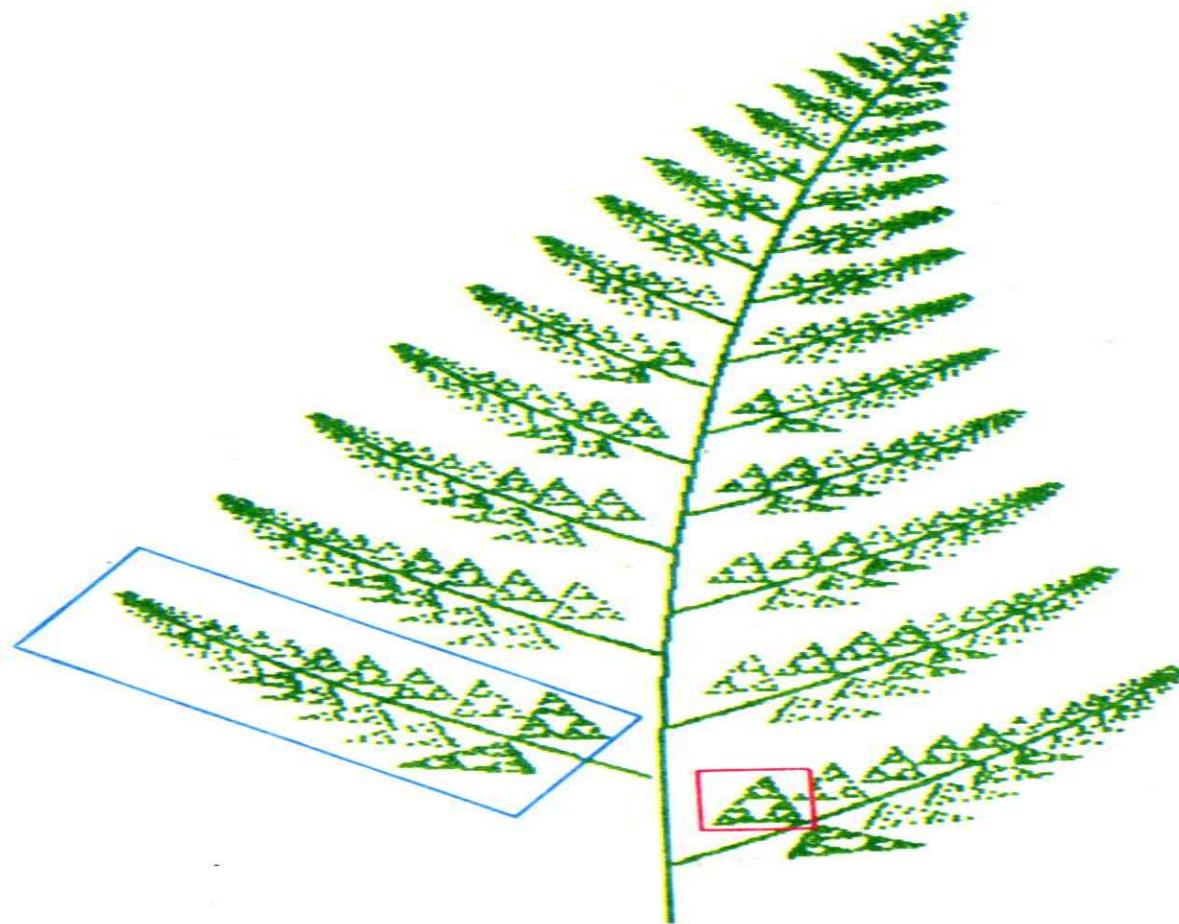




***Глобальная геномная сеть  
организма имеет фрактальную  
структуру***

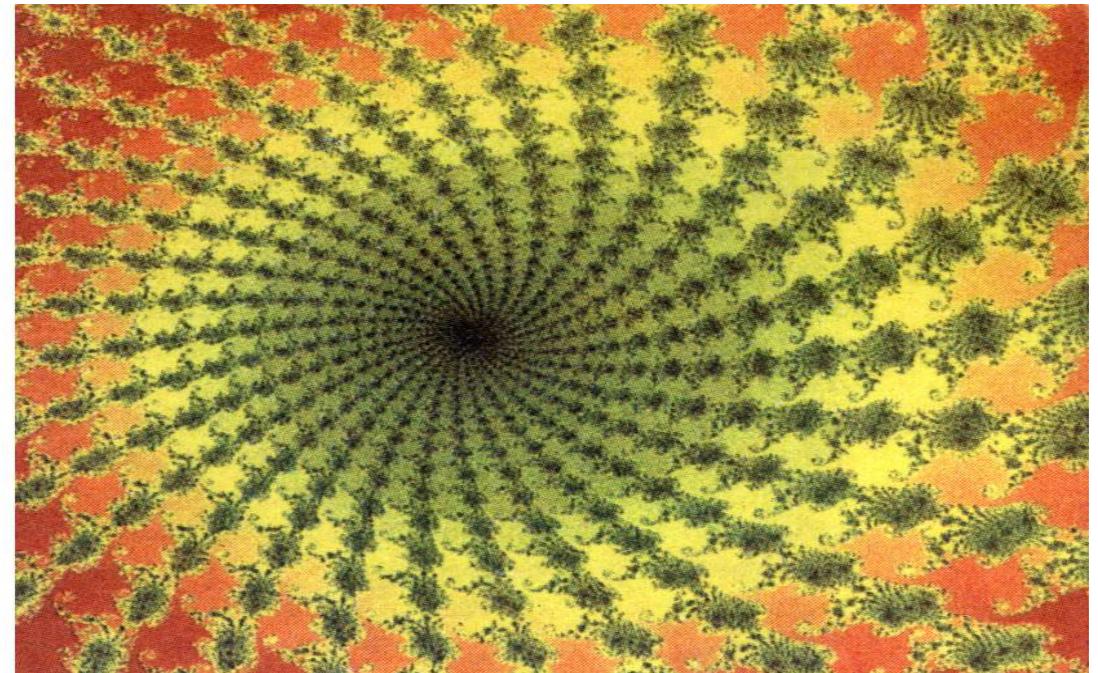


# Фрактальная структура : идеализированная ветвь дерева





## Множества мандельброта: подобные повторяющиеся структуры с добавлением новых и прежде не повторявшихся элементов



На правом рисунке приведено увеличение фрагмента множества, отмеченного на левом рисунке квадратом.



# ЗАДАЧА



## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФРАКТАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

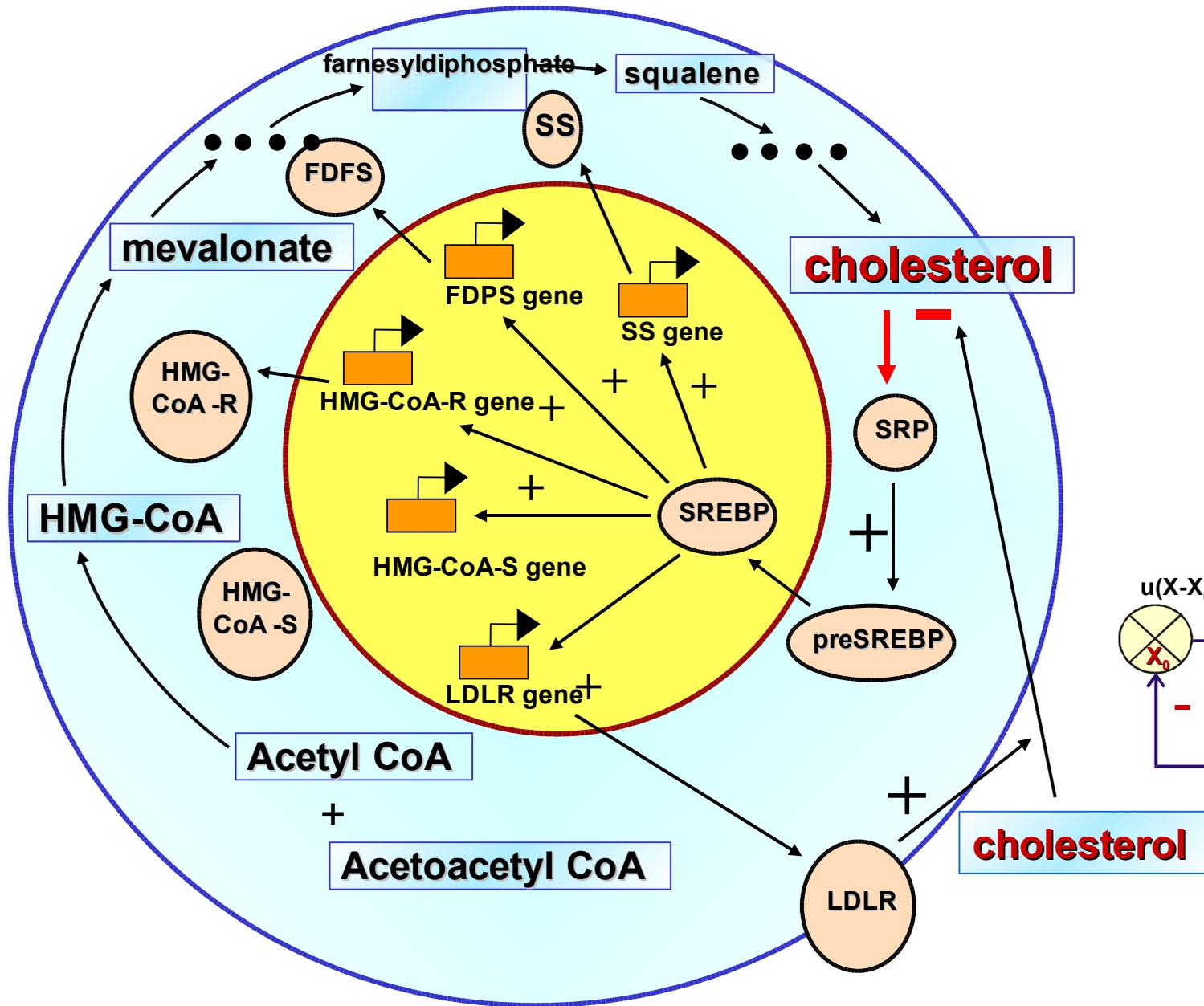


# Компьютерное моделирование динамики функционирования генных сетей

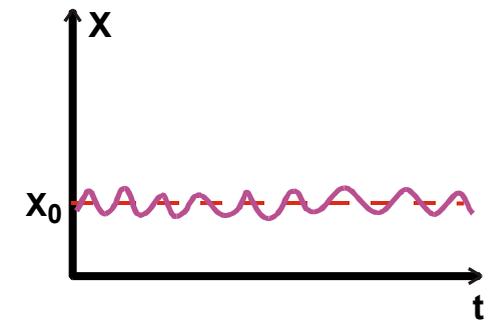
*[http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/gn\\_model/](http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/gn_model/)*



# База данных GENENET: центральный фрагмент генной сети биосинтеза холестерина в клетке (регуляция по механизму отрицательной обратной связи)



Принципиальная схема  
регуляторного контура с  
отрицательной обратной  
связью

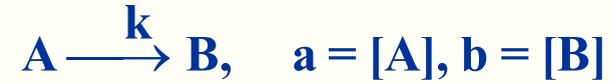
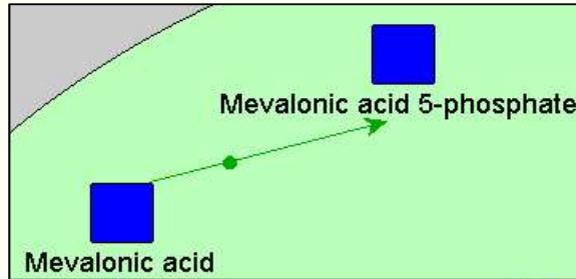




# Примеры описания элементарных событий генной сети регуляции биосинтеза холестерина в клетке в рамках химико-кинетического подхода

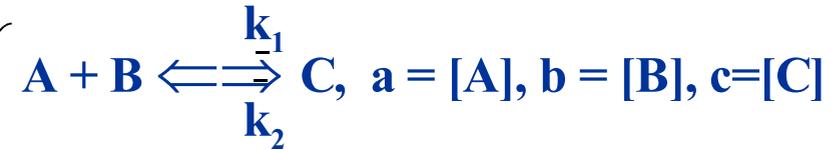


Мономолекулярная реакция



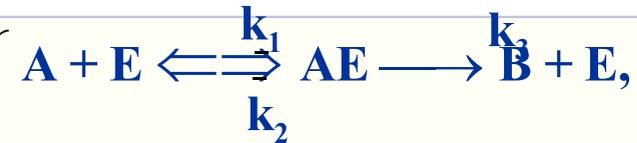
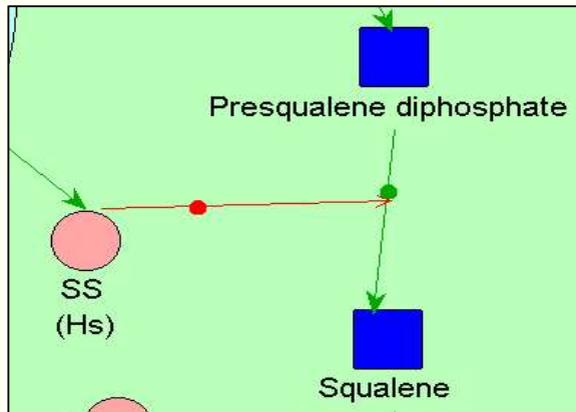
$$-da/db = db/dt = ka$$

Бимолекулярная реакция



$$da/dt = db/dt = -dc/dt = -k_1ab + k_2c$$

Реакция ферментативного синтеза (уравнение Михаэлиса-Ментен)



$$a = [A], e = [E], e_a = [AE], b = [B]$$

$$da/dt = -db/dt = -k_3e_0a/(K_m + a), \quad e_0 = e + e_a$$

$$K_m = (k_2 + k_3)/k_1$$



# A fragment of the system of differential equations describing cholesterol biosynthesis in a cell

Уравнение, описывающее баланс внутриклеточного холестерина



$$\begin{aligned}
 d(\text{“Cholin”}) / dt = & \\
 & {}_1\{\text{“KISBin”} \cdot \text{“Squalene”}\} - {}_2\{\text{“KISBestr”} \cdot \text{“Cholin”} \cdot \text{“ACAT”} / (\text{“KMSBestr”} + \text{“Cholin”} + \text{“ACAT”})\} + \\
 + & {}_3\{\text{“KISBhydr”} \cdot \text{“Cholestr”} \cdot \text{“Hydrolas”} / (\text{“KMSBhydr”} + \text{“Cholester”} + \text{“Hydrolas”})\} + \\
 + & {}_4\{1785 \cdot \text{“KISBfree”} \cdot \text{“LDLRLDLi”}\} + {}_5\{\text{“Ksrpcdeg”} \cdot \text{“SRP-Chol”}\} - {}_6\{\text{“Kutichol”} \cdot \text{“Cholin”}\} + \\
 + & {}_7\{-\text{“Kin1prot”} \cdot \text{“Cholin”} \cdot \text{“SRPprot”} + \text{“Kin2prot”} \cdot \text{“SRP-Chol”}\}
 \end{aligned}$$

Процессы,

входящие в уравнение

$\{1\}$  – синтез холестерина из сквалена

$\{2\}$  – синтез эфиров холестерина

$\{3\}$  – высвобождение холестерина из эфиров

$\{4\}$  – высвобождение холестерина

из липопротеинов низкой плотности

$\{5\}$  – высвобождение холестерина при деградации стерол-регулируемой протеазы

$\{6\}$  – деградация холестерина

$\{7\}$  – связывание холестерина с стерол-регулируемой протеазой

Динамические переменные, входящие в уравнение  
**“Cholin”** – cellular Cholesterol  
**“Squalene”** – Squalene  
**“ACAT”** – acyl-CoA Cholesterol acyltransferase  
**“Cholestr”** – Cholesterol ester  
**“Hydrolas”** – Cholesterol ester hydrolase  
**“SRPprot”** – sterol regulated protease  
**“SRP-Chol”** – комплекс холестерина с стерол регулируемой протеазой  
**“LDLRLDLi”**

Константы процессов  $\{1\} \dots \{7\}$

**“KISBin”** – константа скорости синтеза холестерина из сквалена

**“KISBestr”, “KMSBestr”** – константы оборота и Михаэлиса-Ментен в реакции эфиризации холестенина

**“KISBhydr”, “KMSBhydr”** – константы оборота и Михаэлиса-Ментен в реакции деэфиризации холестенина

**“KISBfree”** – константа скорости освобождения холестерина из липопротеинов низкой плотности

**“Ksrpcdeg”** – константа скорости деградации комплекса **“SRP-Chol”**

**“Kutichol”** – константа скорости деградации холестерина

**“Kin1prot”** – константа скорости формирования комплекса **“SRP-Chol”**

**“Kin2prot”** – константа скорости распада комплекса **“SRP-Chol”**



# Фрагмент системы дифференциальных уравнений математической модели регуляции биосинтеза холестерина в клетке



$$d(\text{Cholin})/dt = + \{KISBin * \text{Squalene}\} - \{KISBestr * \text{Cholin} * \text{ACAT} / (KMSBestr + \text{Cholin} + \text{ACAT})\} + \{KISBhydr * \text{Cholestr} * \text{Hydrolas} / (KMSBhydr + \text{holester} + \text{Hydrolas})\} + \{1785 * KISBfree * \text{LDLRLDLi}\} + \{-inIprot * \text{Cholin} * \text{SRPprot} + Kin2prot * \text{SRP-Chol}\} + \{Ksrpcdeg * \text{SRP-Chol}\} - \{Kutichol * \text{Cholin}\}$$

$$d(\text{LDLR}_{\text{_____}})/dt = + \{-Kclaw1 * \text{LDLR}_{\text{_____}} * \text{LDL}_{\text{_____}} + Kclaw2 * \text{LDLRLDLo}\} + \{Kfre_{\text{_____}} * \text{LDLRin}\} - \{KLDLRdeg * \text{LDLR}_{\text{_____}}\}$$

$$d(\text{LDL}_{\text{_____}})/dt = + \{-Kclaw1 * \text{LDLR}_{\text{_____}} * \text{LDL}_{\text{_____}} + Kclaw2 * \text{LDLRLDLo}\} + \{KsynLDL * \text{PLDL}_{\text{_____}}\} - \{KutiLDL * \text{LDL}_{\text{_____}}\}$$

$$d(\text{LDLRin})/dt = + \{KISBldr * \text{LDLRgene} * \text{SREBPdim} / (KMSBldr + \text{LDLRgene} + \text{SREBPdim})\} - \{Kfre_{\text{_____}} * \text{LDLRin}\} + \{Kfree * \text{LDLRLDLi}\} - \{KdegLRin * \text{LDLRin}\}$$

.....  
.....

Константы мономолекулярных реакций, с <sup>-1</sup>	$KISBfree = 1 * 10^{02}, Ksrpcdeg = 2.5 * 10^{05}, Kfre_{\text{_____}} = 1 * 10^{02}, KLDLRdeg = 1.93 * 10^{06}, KsynLDL = 3.32 * 10^{02}, KutiLDL = 3.21 * 10^{06}, KdegLRin = 1.93 * 10^{06}$	
Константы бимолекулярных реакций	л*ммоль <sup>-1</sup> *с <sup>-1</sup>	с <sup>-1</sup>
	$Kclaw1 = 3.3 * 10^{01}$	$Kclaw2 = 1 * 10^{03}$
Константы ферментативных реакций	Константы оборота фермента, с <sup>-1</sup>	Константы Михаэлиса, ммоль/л
	$KISBestr = 1 * 10^{+02}, KISBhydr = 1.9 * 10^{+03}, KISBldr = 1 * 10^1$	$KMSBestr = 6.67 * 10^{03}, KMSBhydr = 7.6 * 10^{01}, KMSBldr = 3.3 * 10^{05}$



# **ОБРАТНАЯ ЗАДАЧА ГЕННЫХ СЕТЕЙ**

**Определение констант в системах  
дифференциальных уравнений,  
описывающих динамику генных сетей**



# Solutions of the Reverse Task for a Gene Network



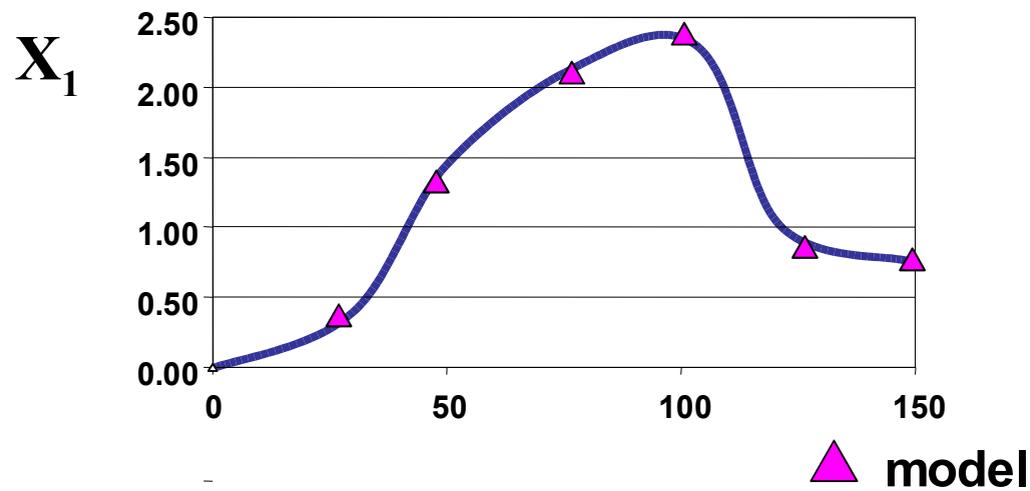
- **The mathematical model of a gene network is characterized by the set of constants  $c_1, \dots, c_k$  in the systems of differential equations**
- **As a rule, experimentally measured values are known only for the limited number of constants**
- **The values of the rest constants are determined by numerical experiments**



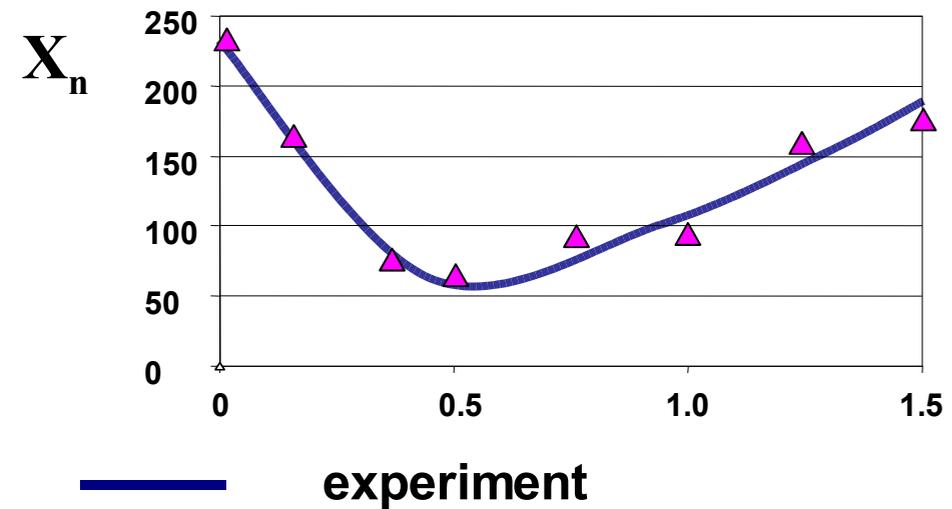
# Solutions of the Reverse Task for a Gene Network



## Experiment 1



## Experiment N



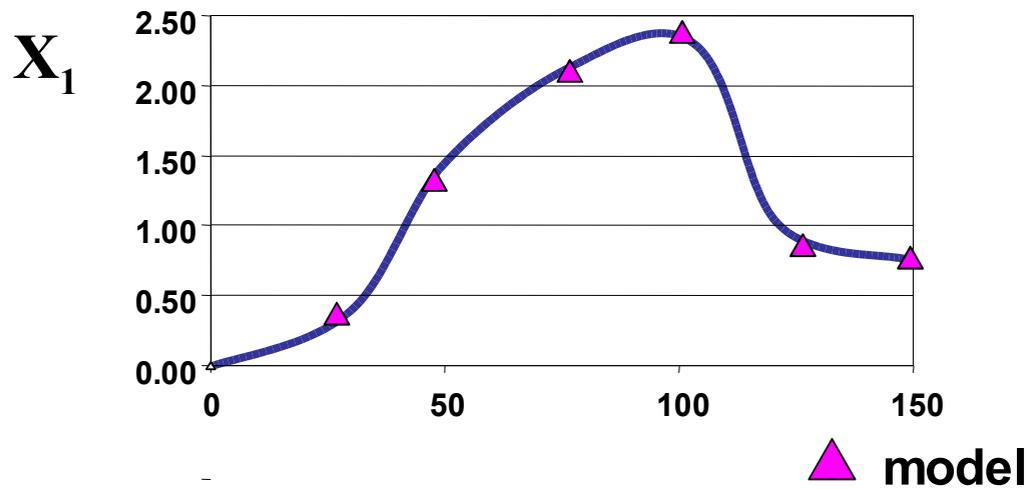
**We are searching for such values of  $c_1, \dots, c_k$  constants, which provide maximal correspondence between calculated and observed dynamic behavior of the gene network for a large number of experiments**



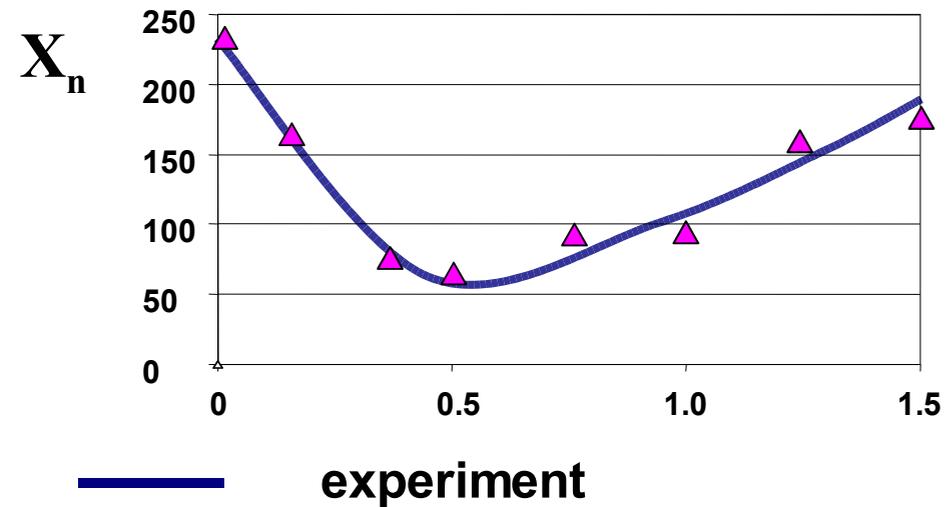
# Solutions of the Reverse Task for a Gene Network



### Experiment 1



### Experiment N



Here  $i$  is the number of experiment and  $j(i)$  is the number of  $j$ -th observation in the  $i$ -th experiment.  $X_{ij}^{exp}$  is the value of the gene network variable measured in the  $j$ -th observation of  $i$ -th experiment.  $X_{ij}^{theor}(c_1, \dots, c_k)$  is the same value calculated with the fixed values of  $c_1, \dots, c_k$  coefficients

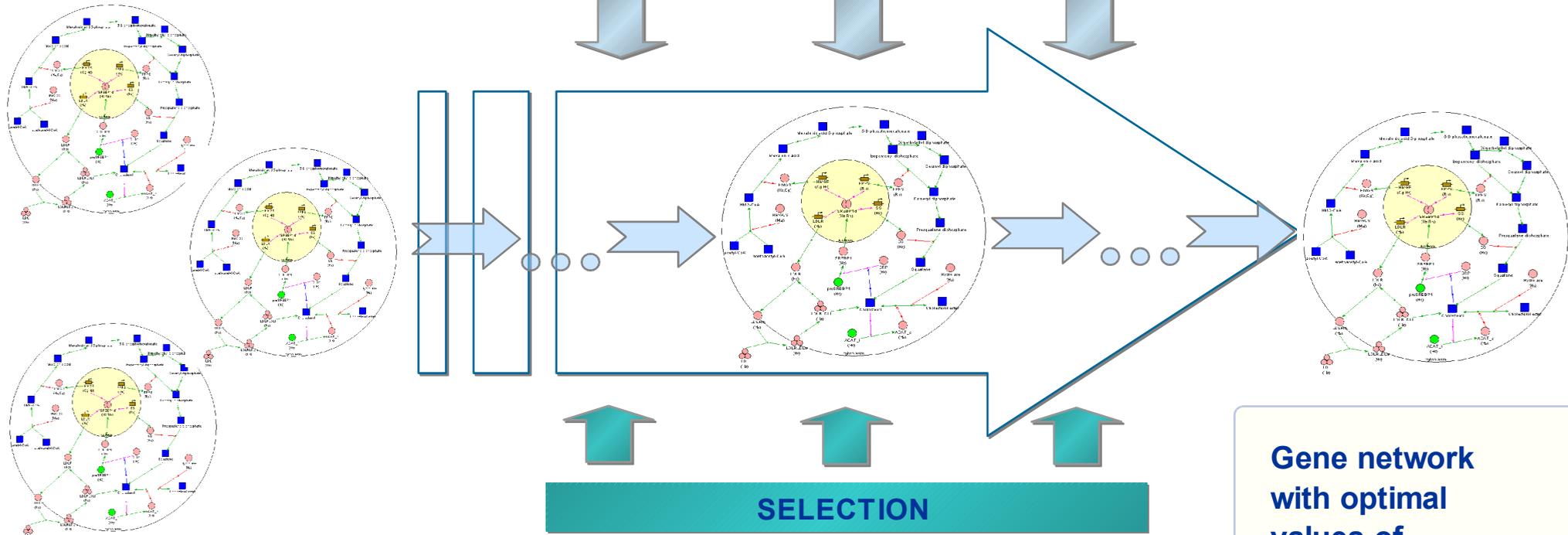
$$F(c_1 \dots c_k) = \sum_{i, j(i)} \left[ \frac{X_{exp}^{ij}}{X_{theor}(c_1 \dots c_k)^i} + \frac{X_{theor}(c_1 \dots c_k)^{ij}}{X_{exp}^{ij}} - 2 \right]$$



# Solutions of the Reverse Task for a Gene Network: genetic algorithm



## MUTATIONAL PROCESS



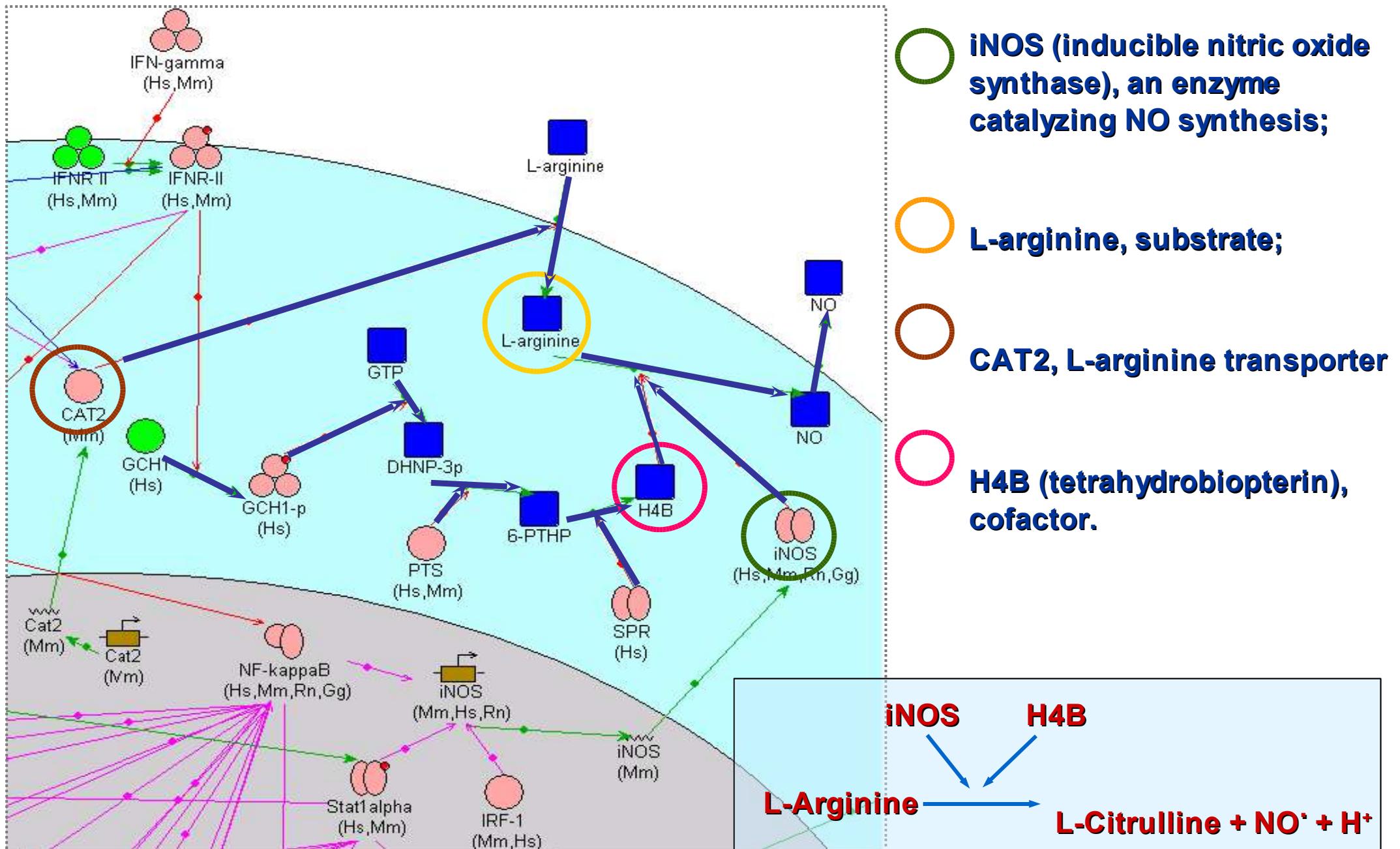
Gene network  
with optimal  
values of  
coefficients  $c_1, \dots, c_k$

Initial population  
of gene networks:  
not all the constants  
 $c_1, \dots, c_k$  are known

Optimized functional:  $W=1/F$ , where  
 $W$  – is an adaptability of an organism in particular environmental conditions;  
 $F$  – is the measure of deviation of calculated characteristics from the ordered ones



# GeneNet database: a fragment of the gene network controlling NO synthesis under macrophage activation





# The reverse task for a gene network: experimental data on gene networks dynamics in the genenet database



## General information

Type	Protein
Name_brief	IL-12
Name_full	Interleukin-12
Organism	Mouse – mus musculus
Cells	
StageCellDifferentiation	Peritoneal macrophages
OrganismStatus	
ExpressionDetectionDevice	Terminally differentiated
Reference	Norm

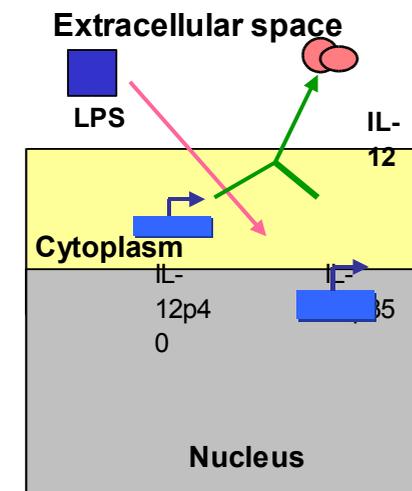
**Comments**  
 Peritoneal macrophages were preincubated with LPS for the indicated periods, then washed with HBSS twice, and then stimulated with LPS.  
 Relative protein level.  
 Nomura, F. et al. 2000.  
 C57BL/6J mice

## Data on dynamics

ID	Time		Product	
	PointOf Measurement	Units	Concentration n%	Standard Error
0	0	hours	0.0	—
1	6	hours	30.6	—
2	7	hours	4.6	—
3	9	hours	4.0	—
4	12	hours	2.8	—
5	18	hours	2.7	—
6	30	hours	0.2	—
7	30	hours	0.3	—
8	30	hours	1.9	—

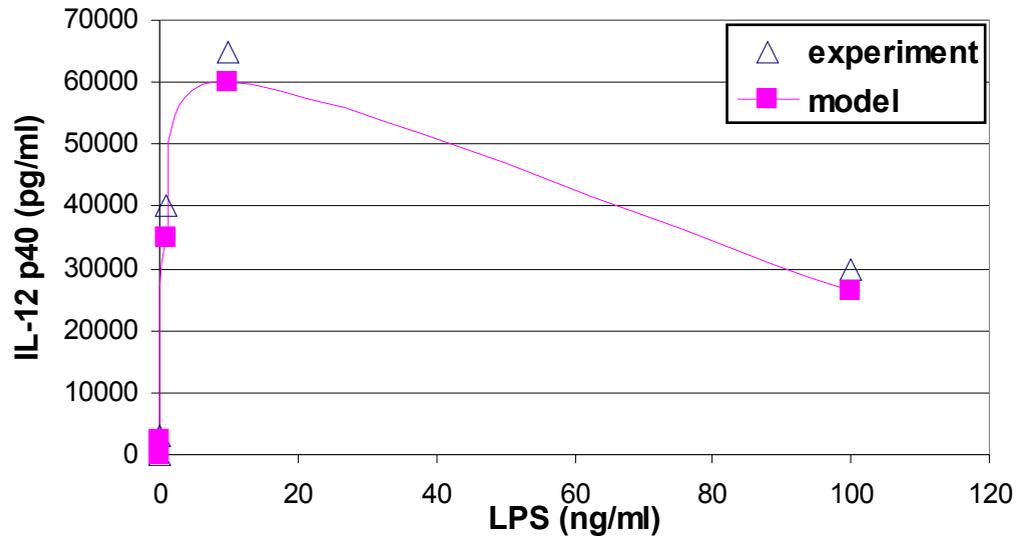
## Experimental conditions

ID	External Factor	Specification	Time		Concentration		
			(initial point)	(exposure time)	Units	Value	U
1	LPS	Escherichia coli O55:B5	0	6	hours	10	n
2	LPS	Escherichia coli O55:B5	0	1	hours	100	ng/ml
2	LPS	Escherichia coli O55:B5	1	7	hours	10	ng/ml
3	...	...	...	...	...	...	...



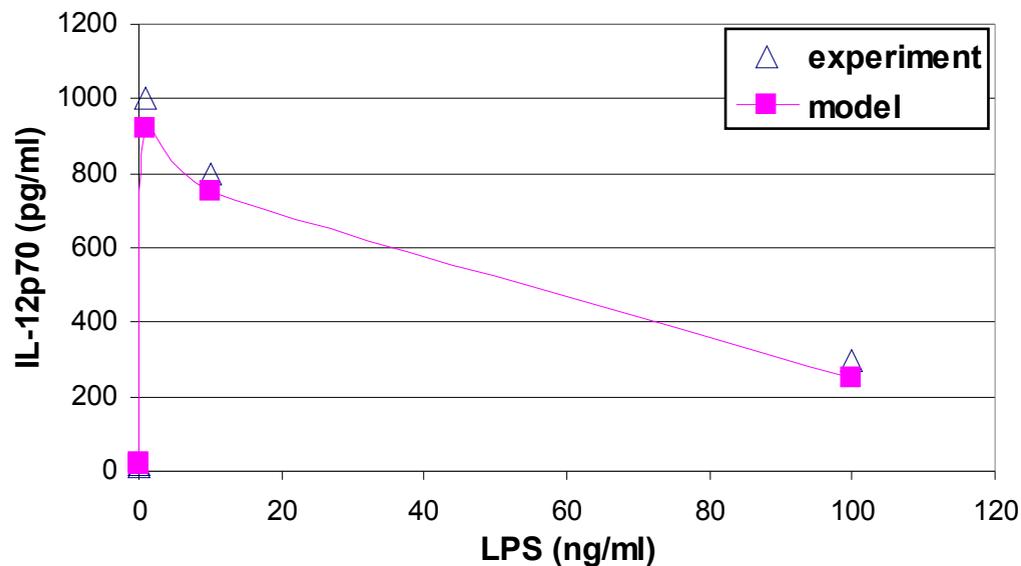


# Solutions of the Inverse Task for a Gene Network



## Dynamics of IL-12 p40 subunit production: comparison of calculations with experimental data.

*Conditions of the experiment: macrophage monolayers were treated with medium and LPS (0.1, 1, 10, 100 ng/ml) for 6 h, the time that experimentators had previously demonstrated as optimal for peak levels of both LPS-induced IL-12p40 and IL-12p35 mRNA expression. Data are expressed as the mean pg per ml.*



## Dynamics of IL-12 heterodimer production: comparison of calculations with experimental data.

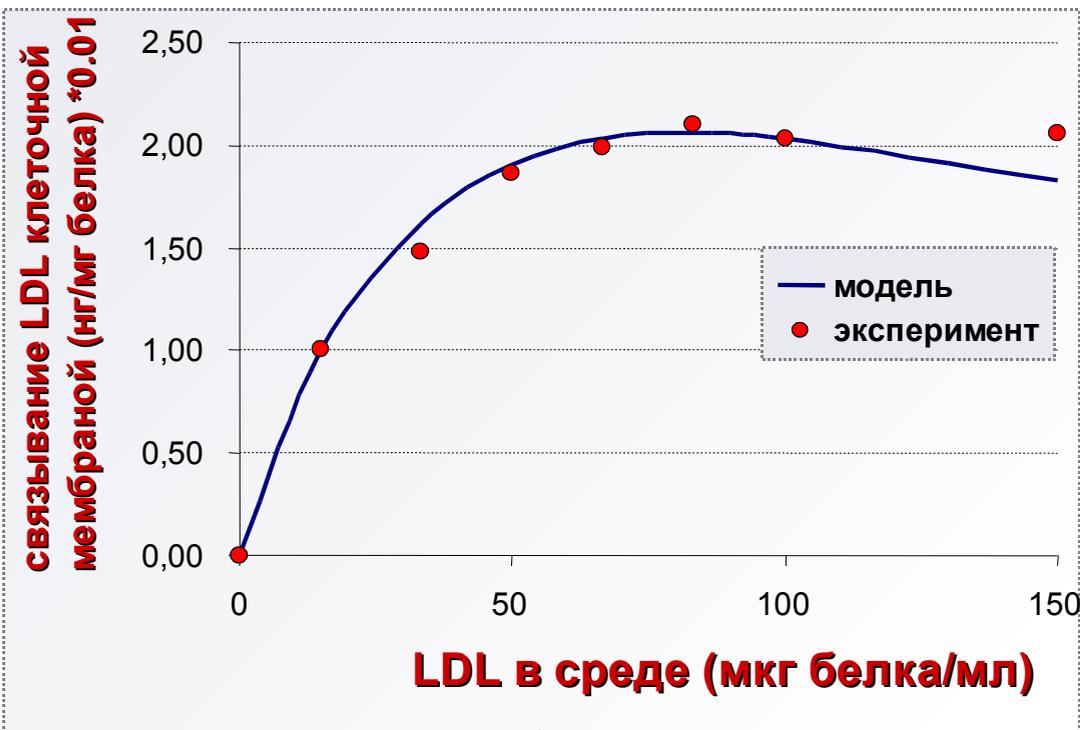
*Conditions of the experiment: macrophage monolayers were treated with medium and LPS (0.1, 1, 10, 100 ng/ml) for 6 h, the time that experimentators had previously demonstrated as optimal for peak levels of both LPS-induced IL-12p40 and IL-12p35 mRNA expression. Data are expressed as the mean pg per ml.*



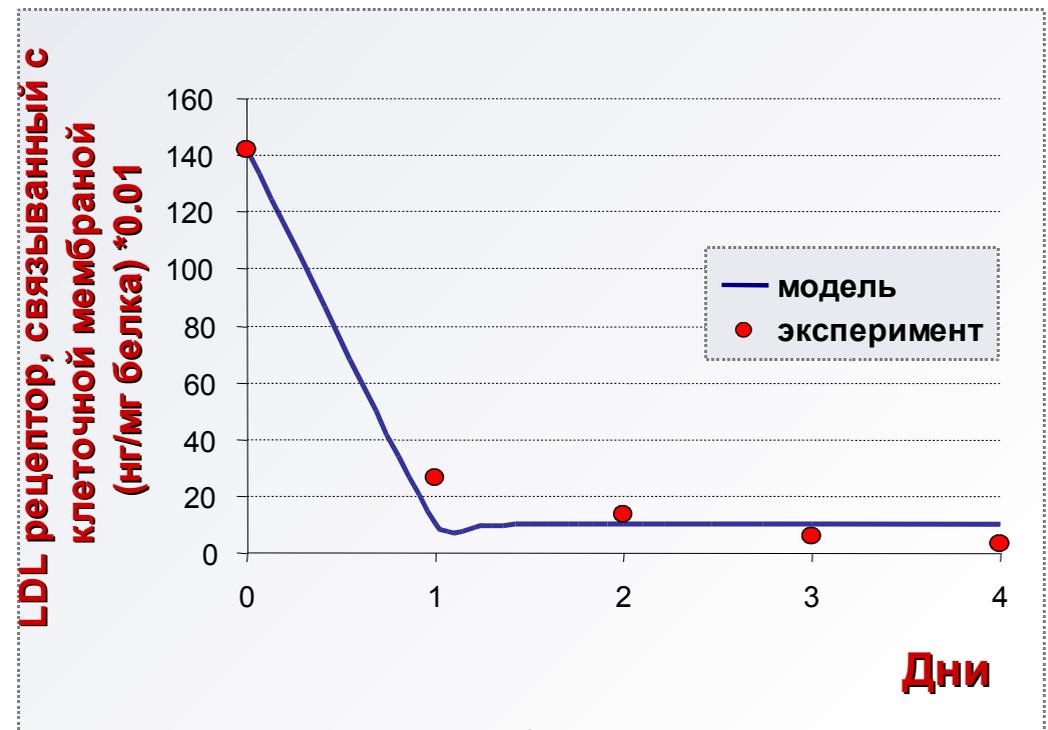
# Обратная задача генных сетей: примеры соответствия между рассчитанными и экспериментально наблюдаемыми характеристиками системы липидного метаболизма



## Равновесная кривая связывания липопротеина низкой плотности (LDL) с клеточной мембраной

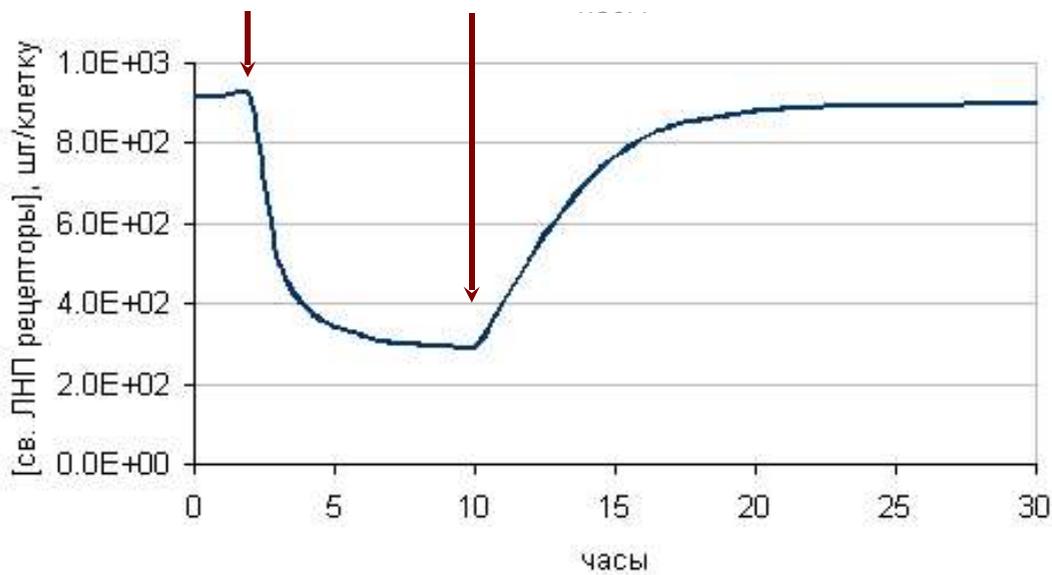
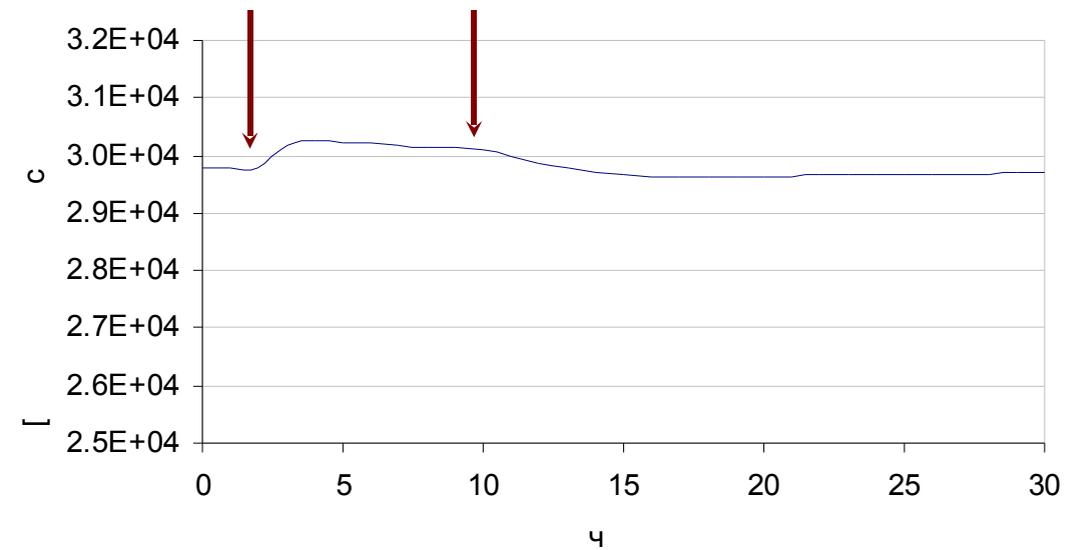
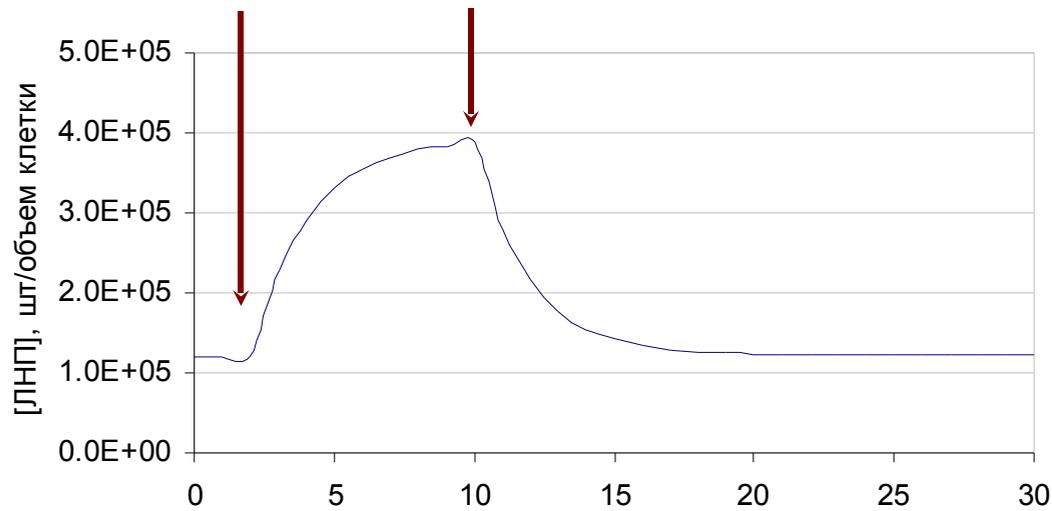


## Динамика связывания LDL с клеточной мембраной после подавления его биосинтеза в организме





# Моделирование отклика генной сети регуляции синтеза холестерина в клетке на увеличенное в 2 раза поступление ЛНП в плазму крови в течении 8-ми часов в норме



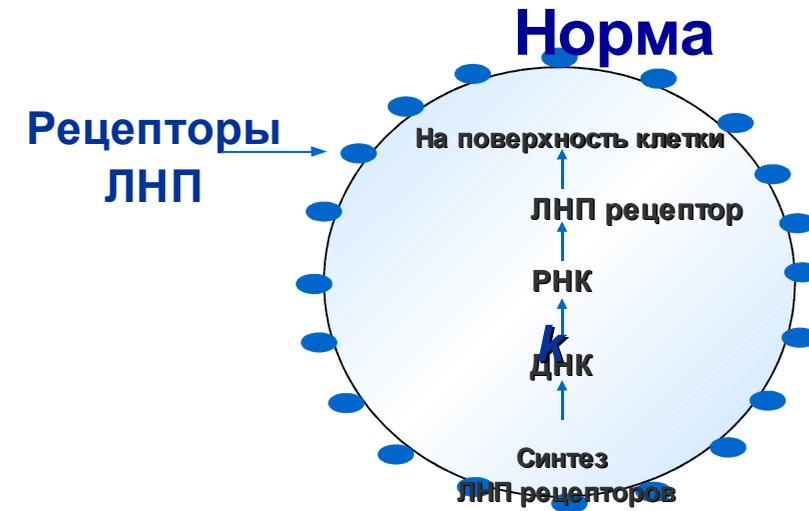
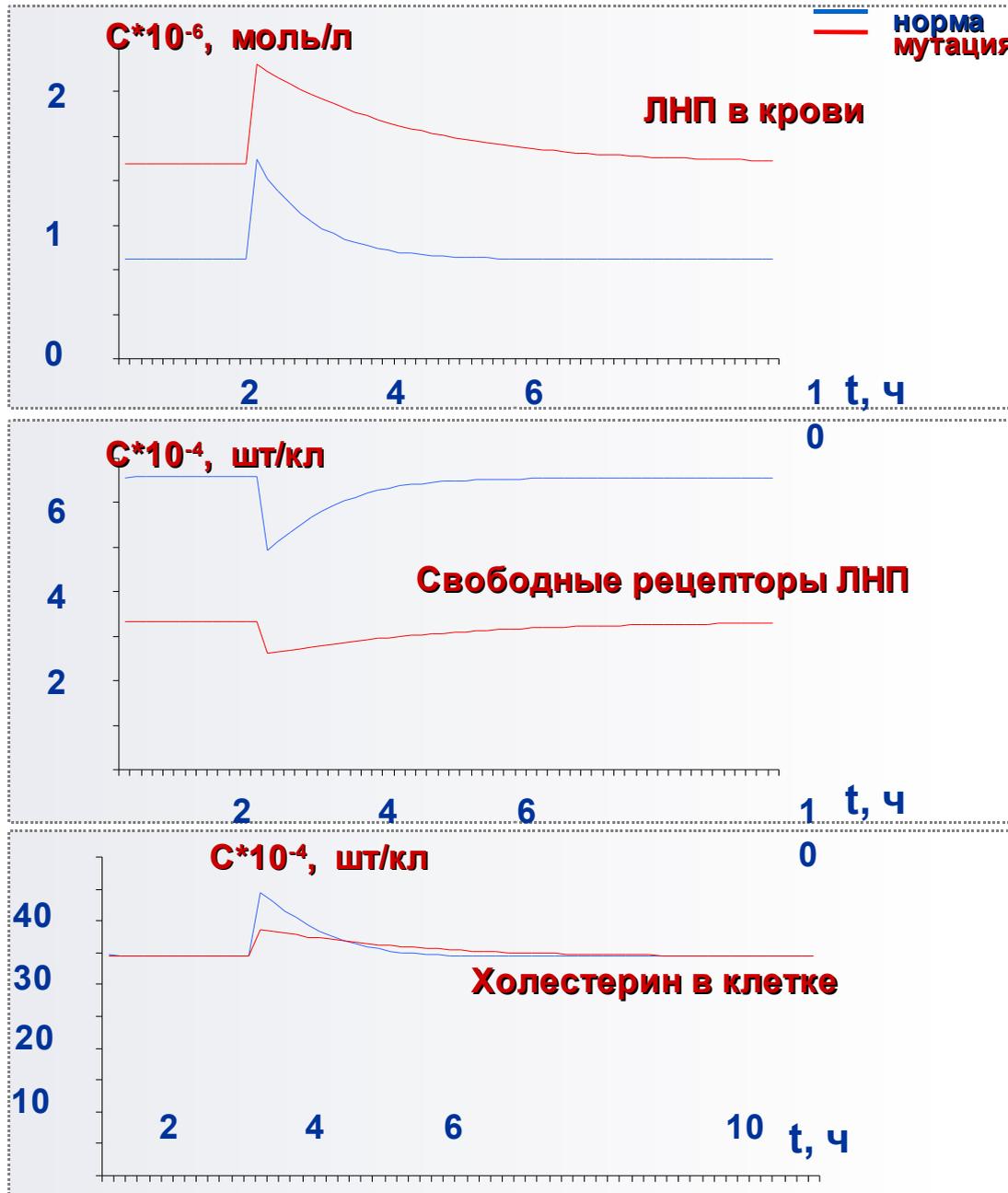


# **КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МУТАЦИЙ НА ФУНКЦИЮ ГЕННЫХ СЕТЕЙ**

[http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/gn\\_model/](http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/gn_model/)

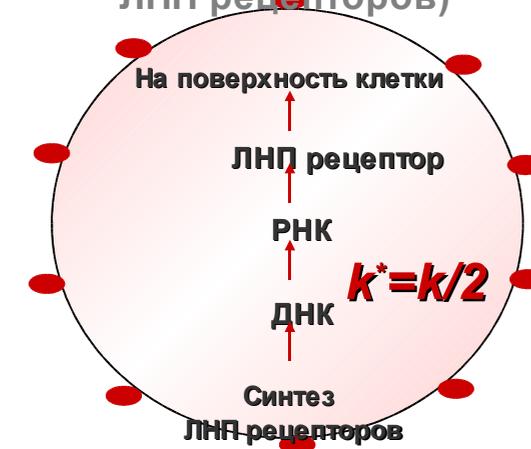


# База данных GENENET: модель геной сети липидного метаболизма (стационарные состояния и ответная реакция нормальных и мутантных клеток на повышении содержания ЛНП в крови)



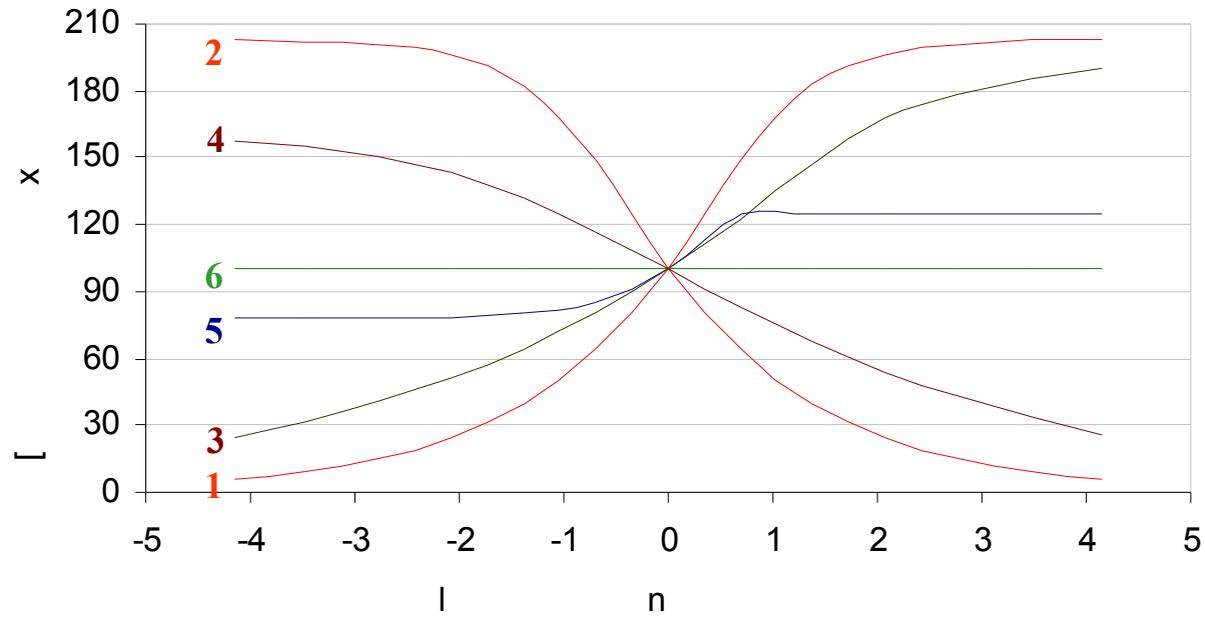
### Мутация

(пониженная скорость наработки ЛНП рецепторов)





# Изменение содержания свободного холестерина в клетке в зависимости от мутационного изменения констант элементарных процессов в генной сети биосинтеза холестерина



**1 – константа оборота фермента SRP (sterol regulated protease);**

**2 - константа Михаэлиса-Ментен SRP;**

**3 – константа прямой реакции димеризации транскрипционного фактора SREBP-1 (sterol regulatory element binding protein);**

**4 – константа обратной реакции димеризации SREBP-1;**

**5 – константа образования ацетил-КоА;**

**6 - константа оборота фермента АХАТ – ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза**



# Информационный взрыв в молекулярной биологии и генетике



## Характеристики генома человека:

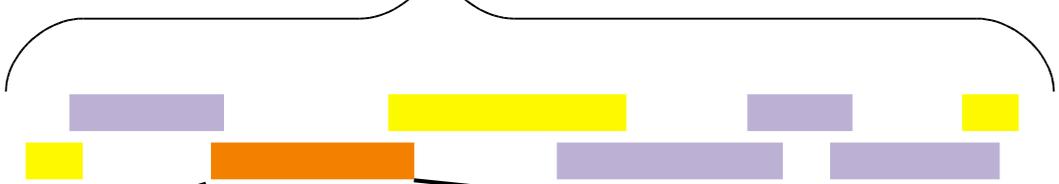
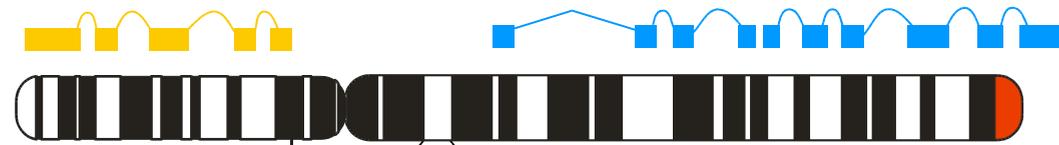
размер - 3.3 миллиарда нуклеотидов:

количество генов - 35000:

цитогенетическая карта:

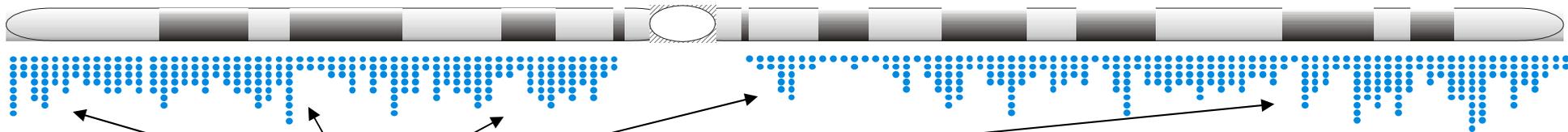
физическая карта:

ATGCCCGGGTTTAATGCGTCAGTGACTGCACA...



## Локализация генов

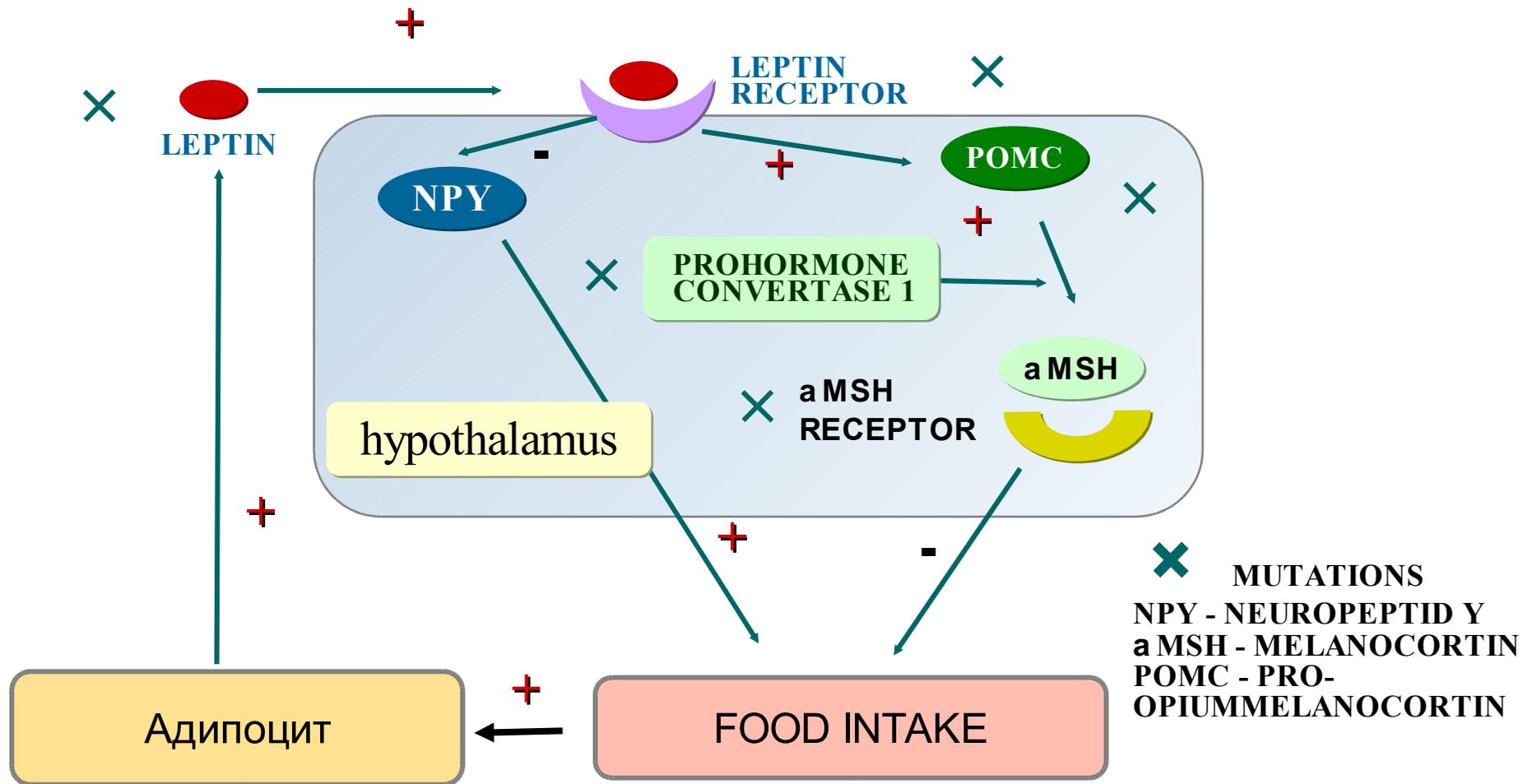
- FAVL2B
- SNKLARSA.ACR
- SC02.EOGF1.CPT1B
- VRL.MARK12.MARK11
- PKDREL.B99.CELSR1
- FVLN1.E46L.PPAPA
- ANNGAP8.NUP50.URK3
- SULTX3.CGI-51.CGI-56
- PACSIN2.BIK.VZPR
- DIA1.A1GALT.ANFGAP1
- PRO2455.CYP2D6.CGI-96
- SREBF2.NAGA.INDUFA6
- RMM1.G22P1.NHR2L1
- TEF.TOV2.ACO2
- VBX1.EP300.RANGAP1
- GRP24.PMP34.ST13
- SACNA11.GVAR2.ADSL
- TAB1.MGAT3.ATF4
- POGFB.VRPL3.SYNGR1
- GTRVP1.HSPC018.DNAL4
- P72.DMC1.C22ORF2
- CSNK1E.KOHL4.KDELR3
- PLAG6.MAFK.C22ORF5
- SOX10.PKCA.VR.SLC16A8
- GCAT.GALR3.HSPC025
- OGA1.LGAL.S1.HIF0
- HSPC022.RAC2.PSCD4
- MFG3.MSE55.LGALS2
- T5TL2P8.SSTR3
- RAVL.NCF4.CSF2RB
- TNX2.EIF3S7.CACNG2
- RBM9.CG12-1.APOL
- NMOX1.MCM5.MB
- TIMP3.LARGE.TOM1
- RFR13.FBXO7.SYN3
- YWHAN.SLCSA1.RFRP2
- ZNF278.DRG1.4E-T
- SMTN.AGTP1.2.LIMK2
- CST.PES1.TCN2
- SF3A1.SEC14L2.HSPC242
- HSPC051.MTMN3.LIF
- PK13.NF2
- APTV1.MENH
- GAB22.NRP22
- XBP1.EWSR1
- PTPRN8.RAD53
- SRYV44.MN1
- TPST2.SRYV91
- SRYV82.ADBVK2



Локализация мутаций: 1.5 миллиона полиморфизмов



# Гормон лептин: пути передачи сигналов и мутации, вызывающие ожирение



Barsh G. et al., Genetics of body-weight regulation, Nature, 2000, N6778



# ЗАДАЧА



## **Разработка теоретических и компьютерных подходов к оценке влияния мутаций на функцию генных сетей**



# **УПРАВЛЕНИЕ ГЕННЫМИ СЕТЯМИ И ФАРМАКОЛОГИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ**

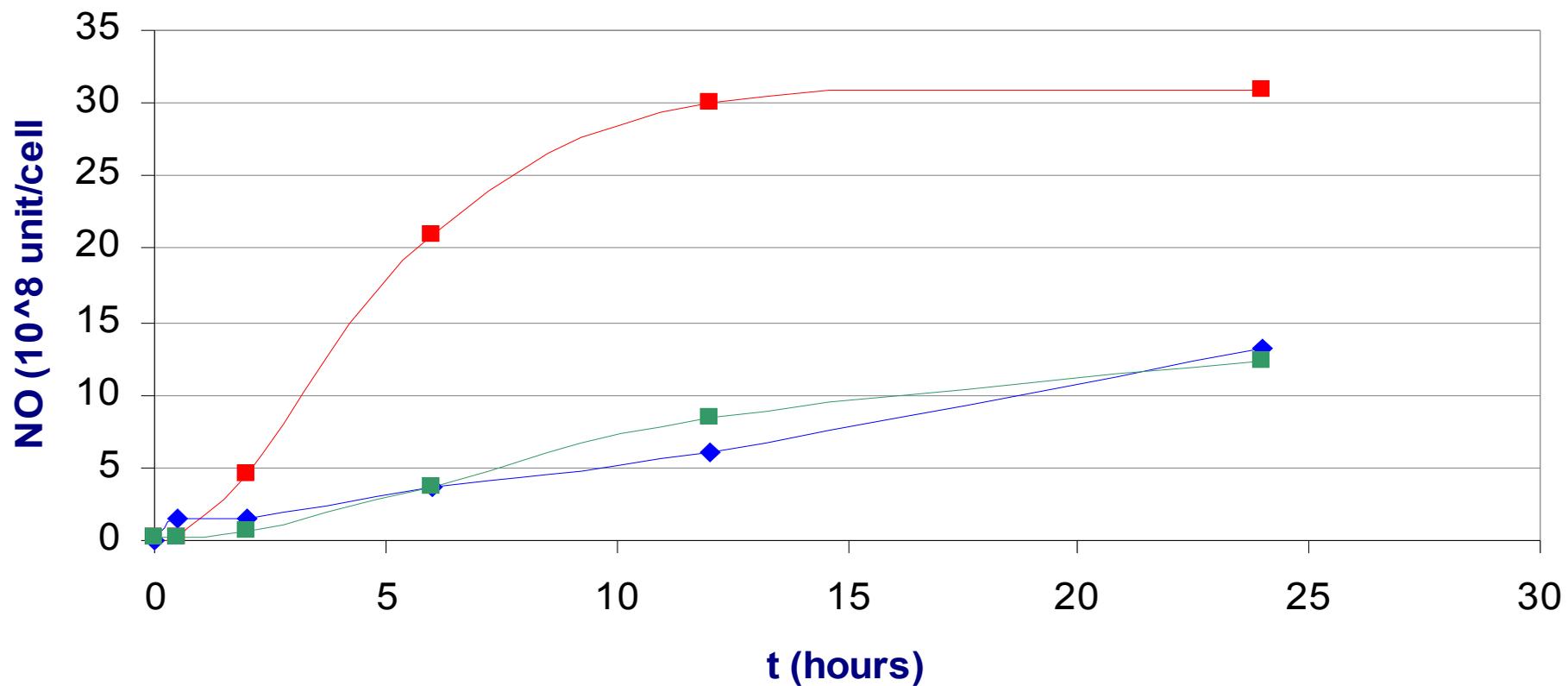


## Обязательные компоненты:

- Возможность индивидуального генотип-специфического подбора фармацевтических препаратов для коррекции заболеваний человека.
- Выбор оптимальных стратегий коррекции индивидуальных генетических дефектов на основе компьютерного анализа и моделирования функции нарушенных генетически контролируемых систем и процессов организма.



# База данных GENENET: моделирование влияния мутации на динамику синтеза $\text{NO}$ при активации макрофага



- мутация
- норма
- компенсаторное влияние (введение вещества)



# ЗАДАЧА



## **Разработка теоретических и компьютерных подходов к управлению генными сетями**



# Задача управления генными сетями



Пусть функционирование какой-либо генной сети (ГС) описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\dot{\mathbf{V}} = \mathbf{f}(\mathbf{V}, \mathbf{a}) \quad (1)$$

, где  $\mathbf{V}$  – вектор состояния ГС,  $\mathbf{a}$  – вектор внутренних параметров, определяющих эволюцию ГС.

Стационарное состояние системы удовлетворяет уравнению  $\mathbf{f}(\mathbf{V}, \mathbf{a}) = 0$  (2).

Пусть значениям  $\mathbf{a} = \mathbf{a}_*$  соответствуют значения  $\mathbf{V} = \mathbf{V}^*$ . Назовем это состояние нормальным (базовым).

Нормировкой  $\mathbf{w} = \frac{\mathbf{V}}{\mathbf{V}_*}$ ,  $\alpha = \frac{\mathbf{a}}{\mathbf{a}_*}$ ,  $\tau = \frac{t}{T}$  Переводим уравнения (1) и (2) в безразмерную форму  $\varepsilon \frac{d\mathbf{w}}{d\tau} = \Gamma \varphi(\mathbf{w}, \alpha)$ ,  $\varphi(\mathbf{w}, \alpha) = 0$ .

Пусть множество параметров  $\alpha$  разбито на три группы (это разбиение зависит от конкретной изучаемой ситуации):

$\alpha_k$ ,  $k \in K$  - множество номеров параметров, задающих возмущенное состояние (мутацию)

$\alpha_l$ ,  $l = L$  - множество номеров параметров, используемых в качестве управлений

$\alpha_m$  - остальные параметры, остающиеся без изменений

## Задача

В пространстве состояний  $B$  посредством управления  $u(\tau)$  параметрами из группы  $L$  перевести точку из состояния  $w(\tau_0)$  в состояние  $w(\tau_k)$  при функциональных ограничениях  $\Phi$  и условии минимума функционала  $F$ .

**Формальная запись задачи:**

$$w(\tau_0) \Rightarrow u(\tau) \Rightarrow w(\tau_k) \in B = \{w_i : |w_i - 1| \leq \Delta_i, i = \overline{1, n}\}$$

$$\Psi(w, \lambda, u) \leq 0;$$

$$\Phi(\tau_k) = \Phi(w(\tau_k), \lambda, u(\tau_k)) = 0;$$

$$\lambda = \alpha_k \bigcup_{\substack{k \in K \\ m \in M}} \alpha_m;$$

$$u(\tau) \in D = \{u : u^{\min} \leq u(\tau) \leq u^{\max}\};$$

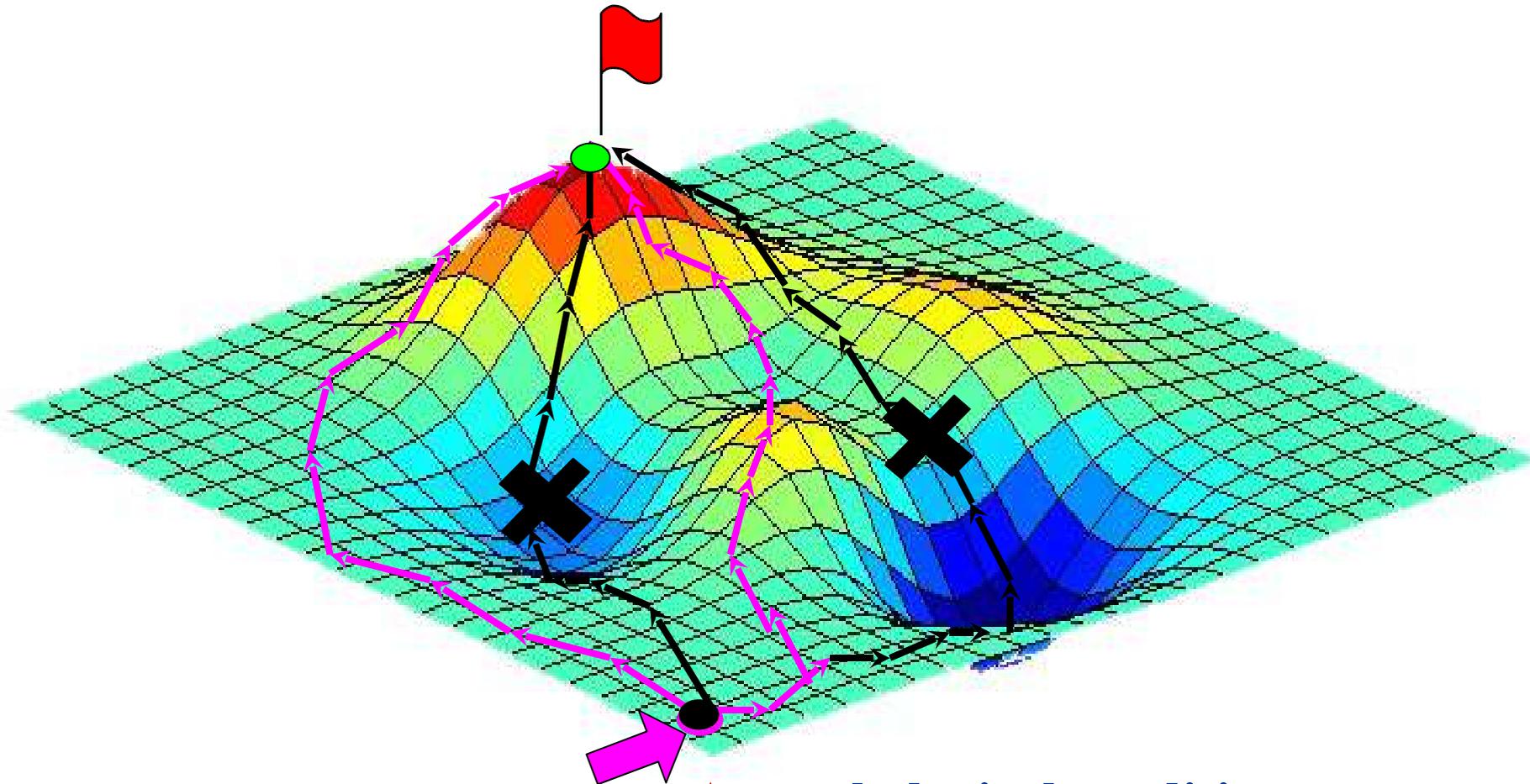
$$F(w_k, \tau_k) \Rightarrow \min_{u(\tau) \in D, \tau_k}$$



# Schematical representation of correction of a gene network functioning on the surface of stable conditions



**B - normal condition**



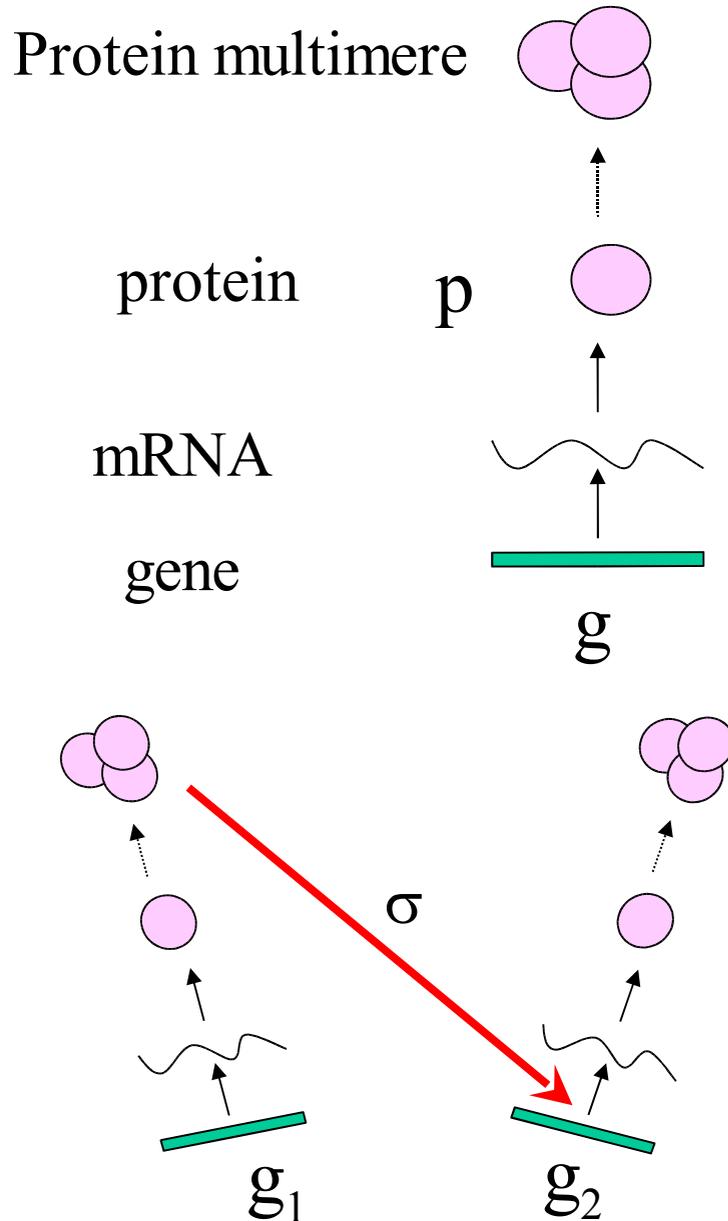
**A - pathological condition**



# ГИПОТЕТИЧЕСКИЕ ГЕННЫЕ СЕТИ



# The elements of hypothetical gene networks



**Genetic element ( $g$ )** is an elementary structural unit of hypothetical gene networks

**Functioning** of genetic element is a process of protein synthesis and utilization

**Product ( $p$ )** is a protein synthesized as a result of genetic element functioning

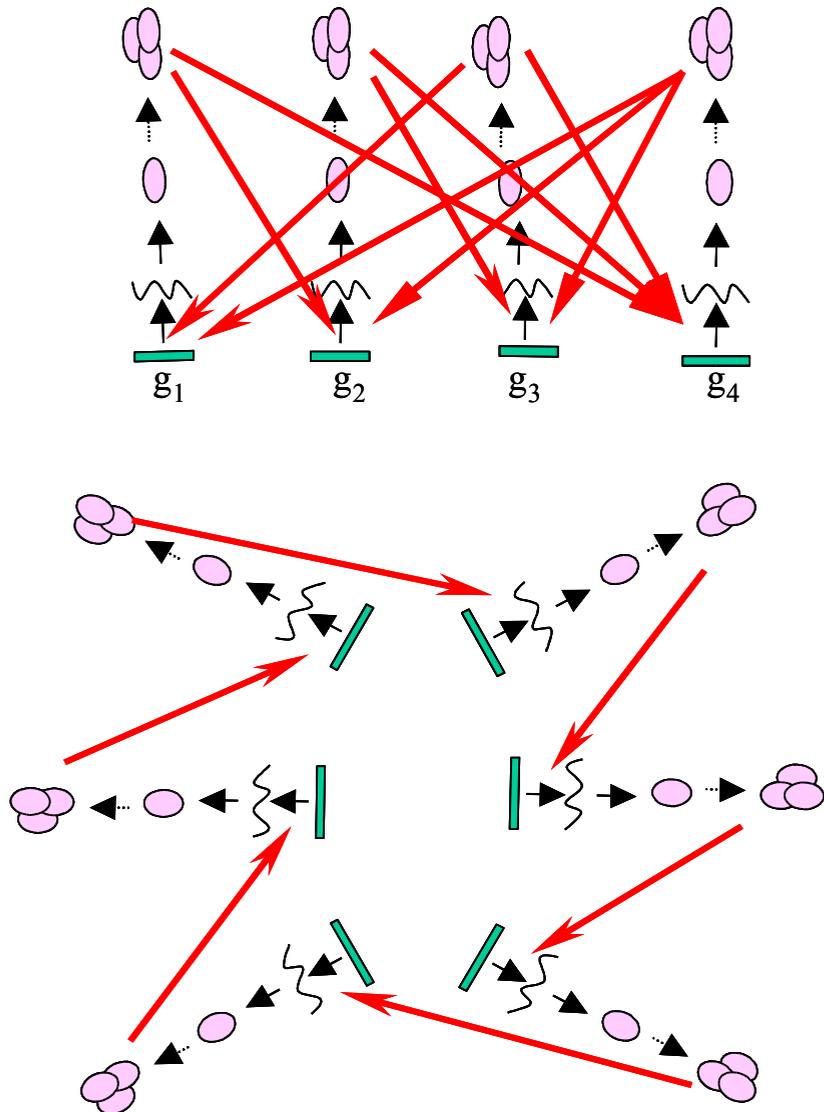
**Regulatory Relation ( $\sigma$ )** is an elementary process, by means of which one genetic element,  $g_1$  (regulator), acts on the other genetic element,  $g_2$ , thus, increasing or decreasing the synthesis rate of the product encoded by this genetic element.



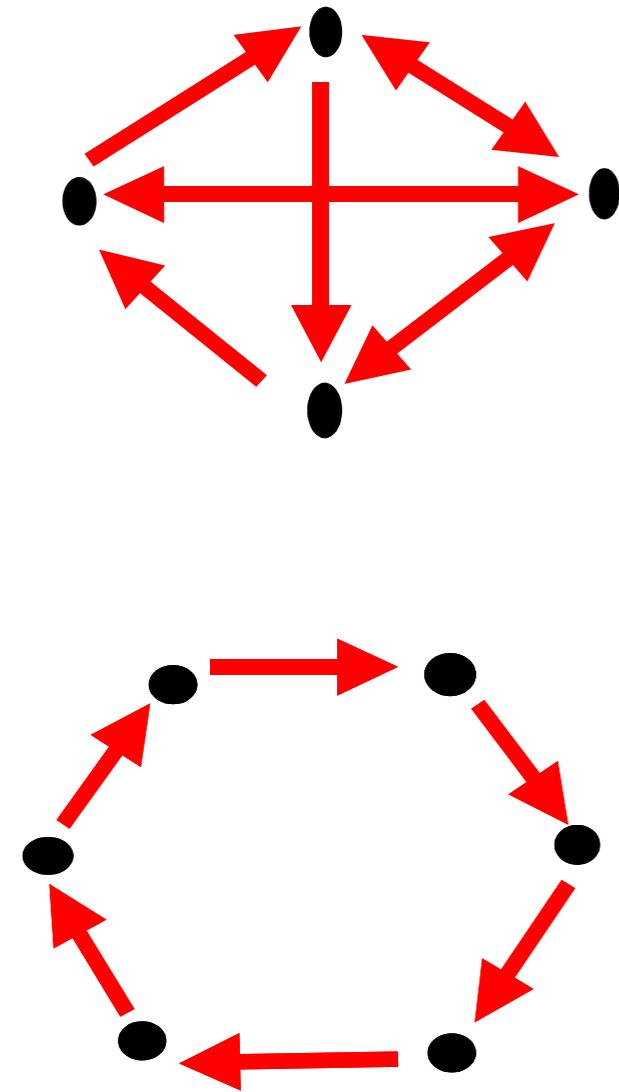
# The examples of hypothetical gene networks



## The diagram



## The structural Graph





# Description of hypothetical gene networks dynamics



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

$n$  is the number of genetic elements ( $g_i, i=1, \dots, n$ )

$p_i$  is concentration of a protein encoded by  $i$ -th genetic element  $g_i$

$$D_i = \left\{ j_1, \dots, j_{k_i} \mid \beta_{i,j_l} \gamma_{i,j_l} \neq 0, l = 1, \dots, k_i \right\}$$

is a set of numbers of genetic elements which are regulators of  $g_i$ ;

$\beta_i$  are the constants of the rates of processes decreasing concentration of  $p_i$  (degradation, transport from compartment, etc.);

$\alpha_i, \beta_{i,j}$  are coefficients regulating synthesis of the protein  $p_i$  by regulators  $p_j$ ;

$\gamma_{i,j}$  is a measure of non-linear influence of  $p_j$  on activity  $g_i$ .

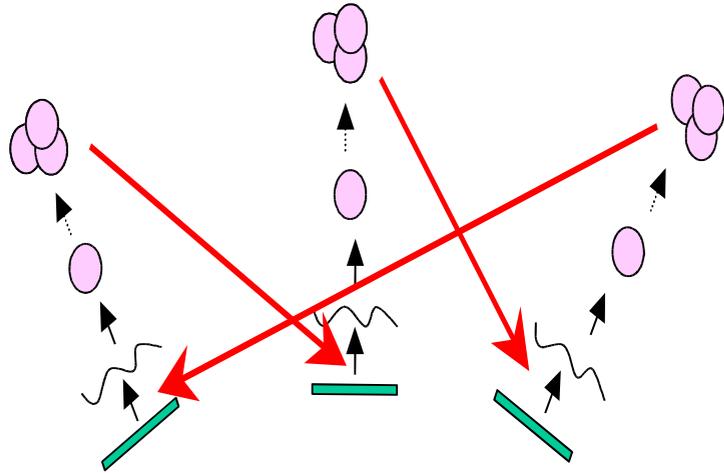
In the simplest case,  $\gamma_{i,j}$  has the sense of dimensionality (measured as the number of subunits) of a molecule-regulator. In general case, it characterizes the complexity of regulatory process and it may be expressed by not-integer. From biological viewpoint, every  $\beta_i, \alpha_i, \beta_{i,j}, \gamma_{i,j}$  is not a negative value.



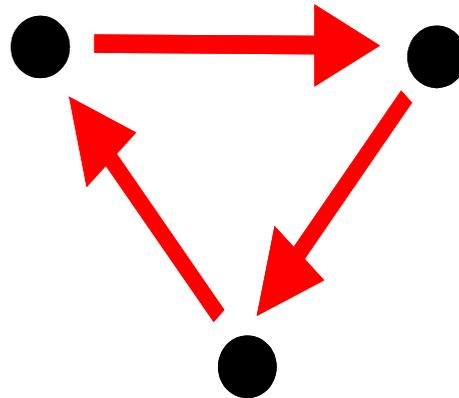
# Гипотетическая генная сеть, образованная тремя генетическими элементами с циклическим типом ингибирования



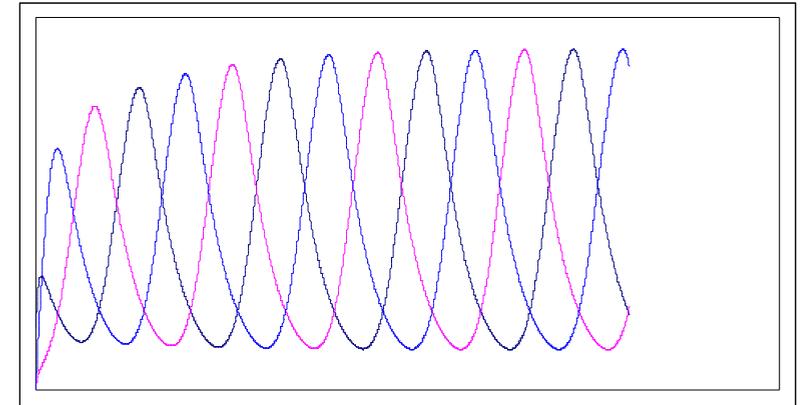
Диаграмма ГГС



Структурный граф



Предельный устойчивый цикл



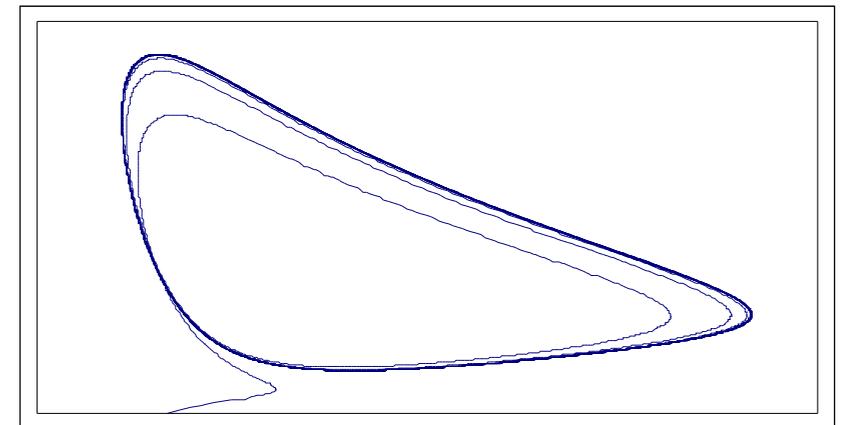
Математическая модель

$$dp_1/dt = \alpha / (1 + p_3^\gamma) - p_1$$

$$dp_2/dt = \alpha / (1 + p_1^\gamma) - p_2$$

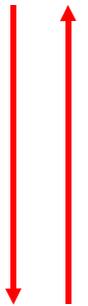
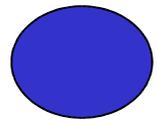
$$dp_3/dt = \alpha / (1 + p_2^\gamma) - p_3$$

В.А. Лихошвай, С.И. Фадеев

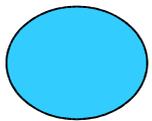




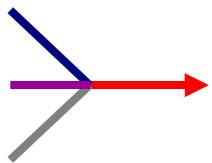
# The element of hgn summarizing 2 lowest bits of the binary numbers



Molecular trigger- the elementary memory cell



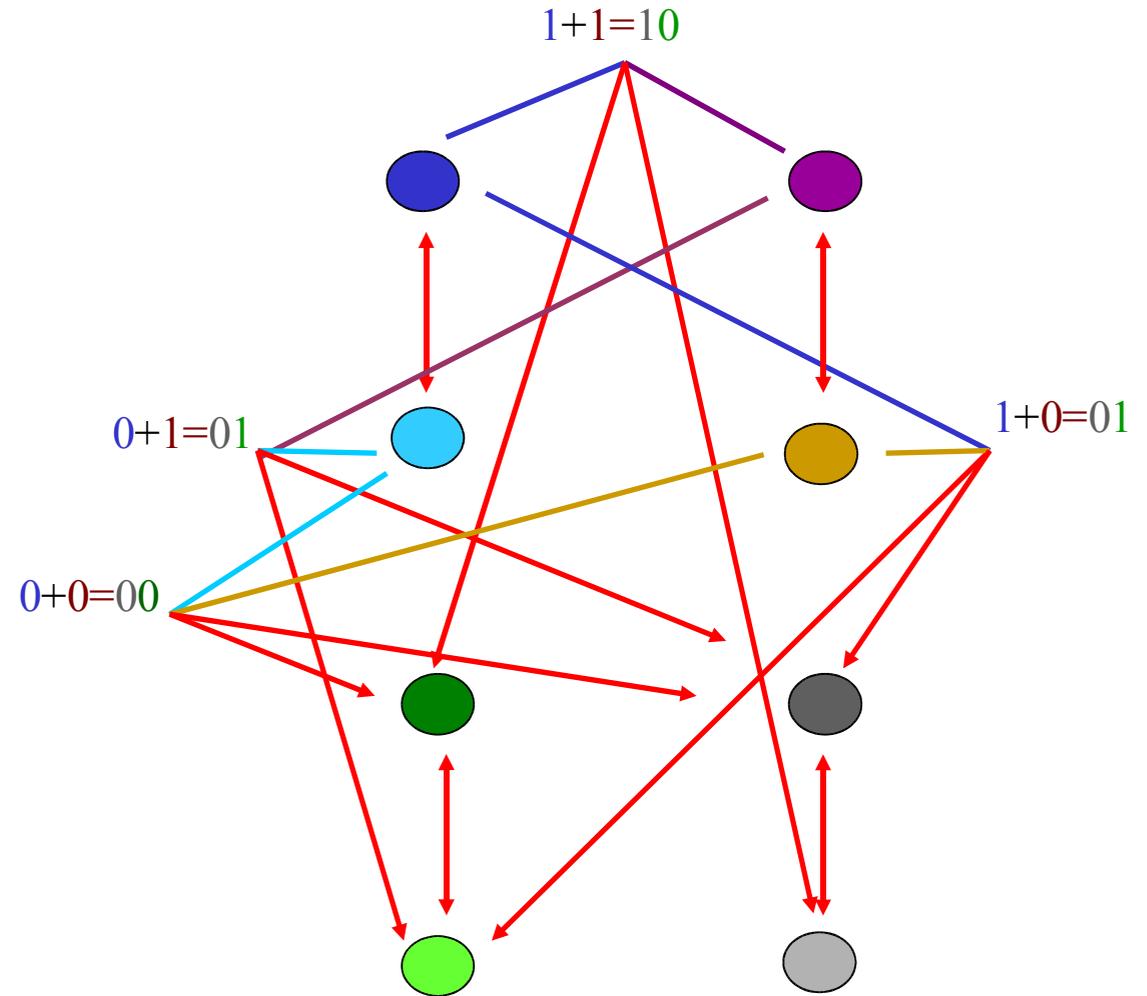
Genetic element



Joint repression

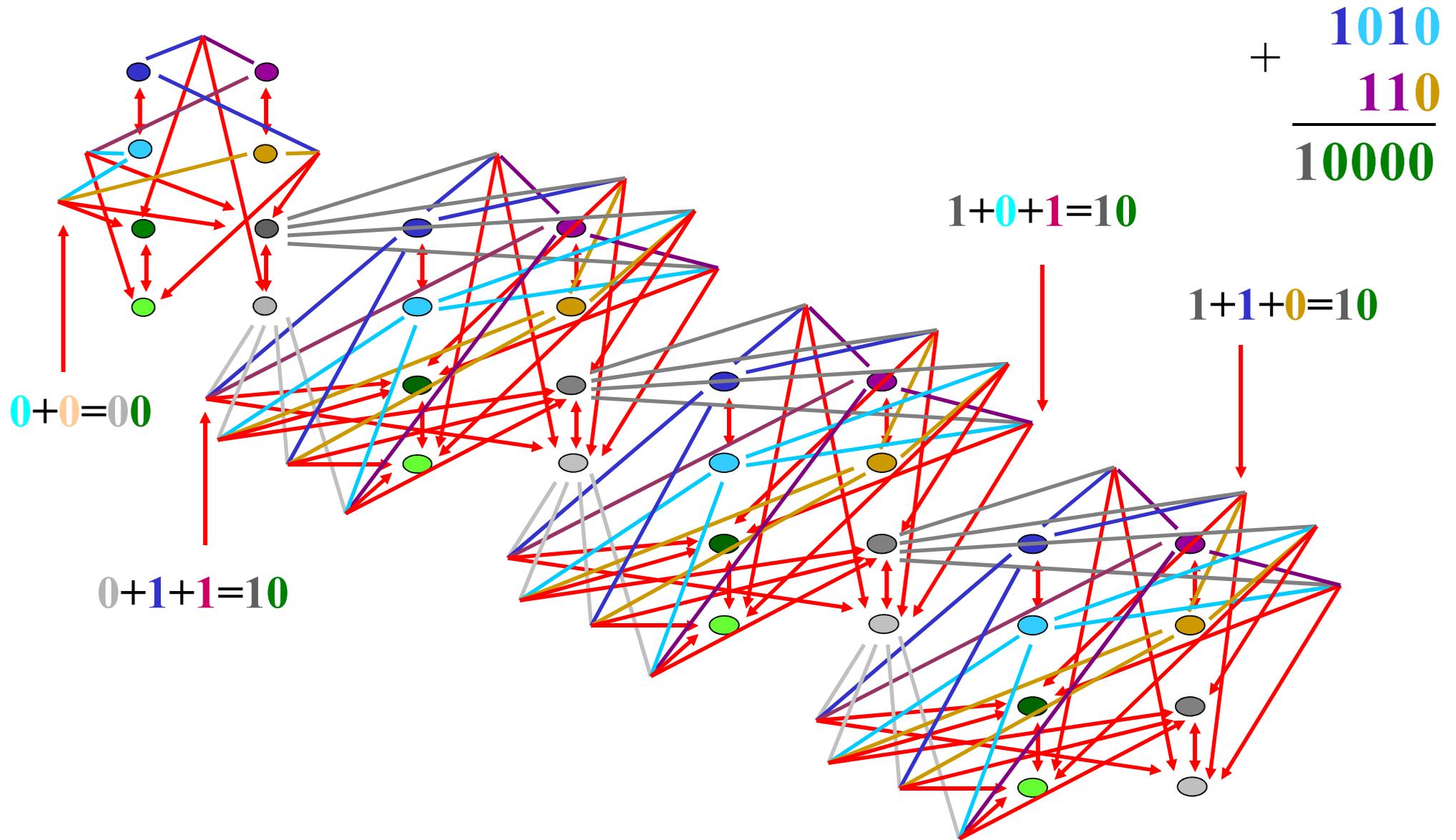


Repression





# Гипотететическая генная сеть, суммирующая 2 двоичных четырехбитовых числа





# ЗАДАЧА



**Разработка теории конструирования  
гипотетических генных сетей с  
заданными свойствами (например,  
для создания искусственных систем –  
суперпродуцентов)**



# ЗАДАЧА



## Разработка теории конструирования биологических компьютеров



# ЗАДАЧА

**Разработка теории создания аналоговых  
вычислительных устройств для  
управления молекулярно-генетическими  
процессами, протекающими в организме,  
например, с целью коррекции  
патологических состояний**



# **Генные сети: Теория безразмерных графов и самоорганизующиеся системы**

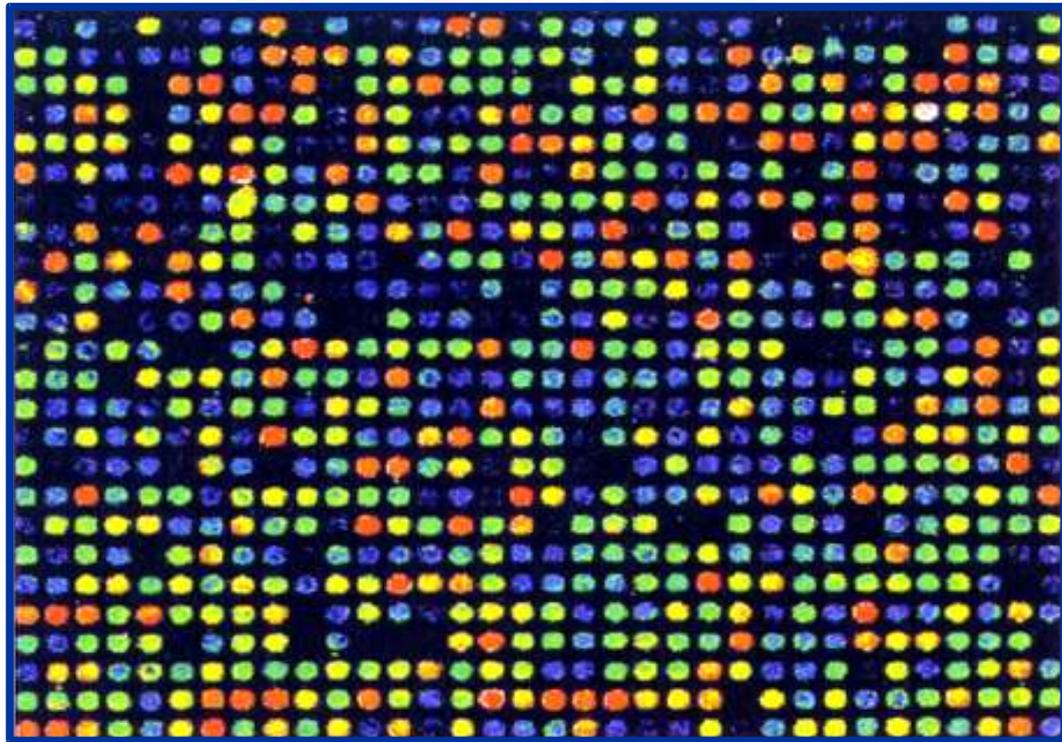


# Реконструкция генных сетей по данным Microarray анализа

## Примеры экспрессионных кривых



**Технология днк-чипов открывает возможность перехода на качественно новый уровень в генодиагностике, изучении экспрессии генов и в других задачах молекулярной биологии и генетики**



**ДНК-чип**



