
ТЕОРИЯ ГИПОТЕТИЧЕСКИХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

Важнейшее свойство генных сетей

СПОСОБНОСТЬ К АДЕКВАТНОМУ ИЗМЕНЕНИЮ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В ОТВЕТ НА ИЗМЕНЕНИЕ УСЛОВИЙ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ.

Необходимое **адекватное** изменение достигается посредством осуществления сложной сети взаимосвязанных процессов регуляторных воздействий определенных групп веществ-регуляторов на некоторые мишени и выражается в изменении баланса между скоростями синтеза и деградации определенных групп РНК и белков.

Мишенями регуляторного воздействия могут быть сайты инициации процессов синтеза РНК и белков, а также процессы контроля количества РНК и белков путем их деградации, обратимой или необратимой модификации т.д.

В первом случае контроль осуществляется через специфические регуляторные участки, расположенные на ДНК и/или РНК. Мишенью воздействия является инициация синтеза соответствующего продукта (РНК или белок), а конечной целью - изменение концентрации этого продукта, который будет получен только по прошествии некоторого времени, так как процесс синтеза представляет многостадийный матричный процесс.

поэтому



Регуляторные контуры генных сетей

гены и кодируемые ими РНК и/или белки, экспрессия которых подвержена взаимному регулированию, а также процессы, посредством которых осуществляется регуляция взаимного баланса между этими веществами, являются ключевыми объектами теоретического исследования на начальном этапе построения теории генных сетей.

Итак

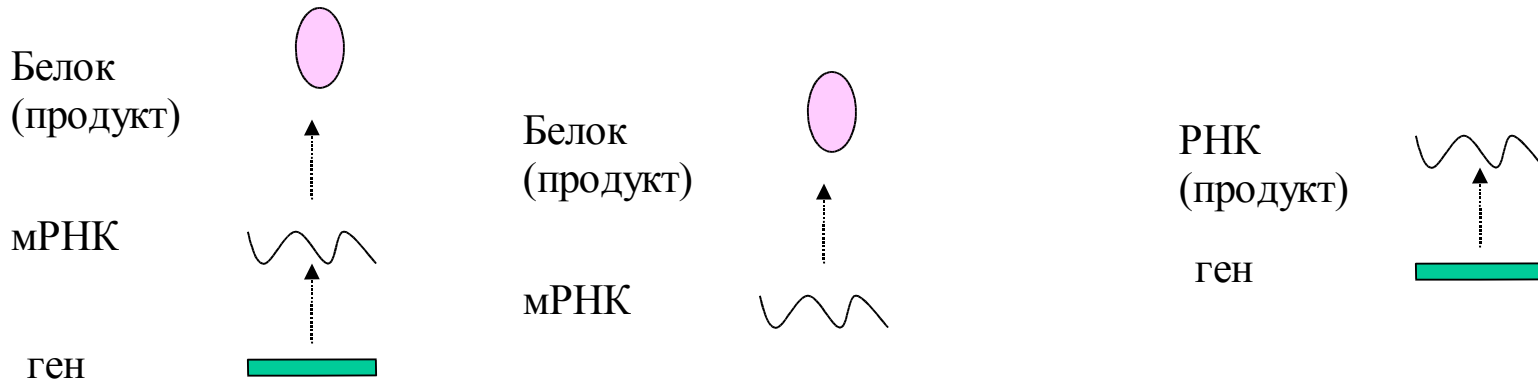
КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА НАЧАЛЬНОГО ЭТАПА РАЗВИТИЯ ТЕОРИИ
ГЕННЫХ СЕТЕЙ

*Изучение закономерностей функционирования
регуляторных контуров генных сетей*

**Для изучения проблемы мы вводим в рассмотрение
теоретические объекты - гипотетические генные сети.**

Под ГГС мы понимаем совокупности генетических элементов, кодирующих продукты (ими могут быть РНК или белки), которые выполняют роль регуляторов синтеза/деградации продуктов, кодируемых другими генетическими элементами. Совокупность механизмов, посредством которых осуществляются процессы регуляции будем называть регуляторным контуром.

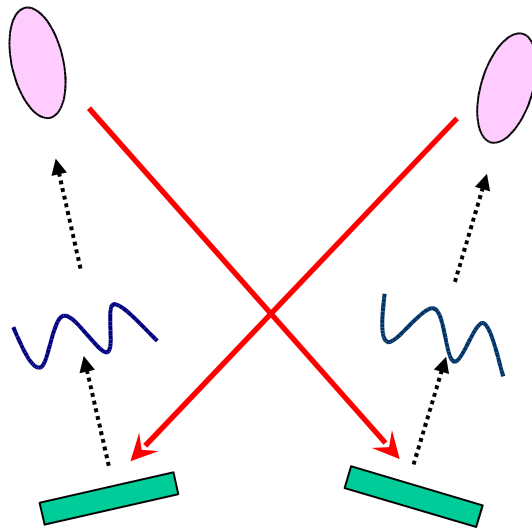
Примеры генетических элементов -элементарных структурных единиц гипотетических генных сетей



Генетический элемент - совокупность веществ и процессов, обеспечивающая весь путь синтеза определенного продукта, начиная от стадии инициации его синтеза и кончая последней стадией – появлением данного вещества в среде. При этом точками действия регуляторных механизмов являются либо начальная стадия инициации, либо процесс деградации продукта (либо обе сразу). Промежуточные стадии синтеза продукта точками действия регуляторных механизмов не являются.

Регуляцией называется процесс, посредством которого скорость синтеза вещества или его стабильность изменяется в сторону увеличения (положительное воздействие) или уменьшения (отрицательное воздействие) в ответ на увеличение в среде количества определенного вещества или группы веществ. Вещества участвующие в регуляторном процессе называются регуляторами. Если вещество, синтезируемое одним генетическим элементом регулирует скорость синтеза или деградацию другого вещества, то говорим, что имеется регуляторная связь, идущая от первого генетического элемента ко второму.

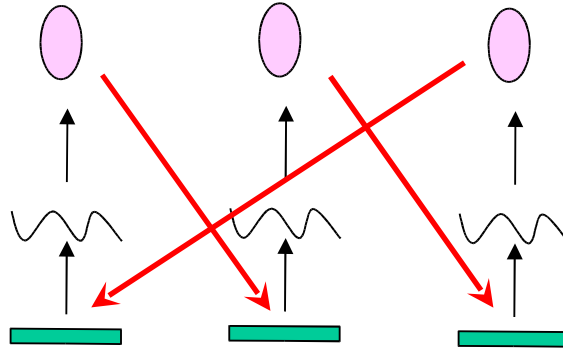
Гипотетическая генная сеть (ГГС), состоящая из двух генетических элементов и двух регуляторных связей



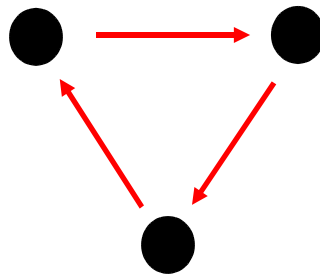
Структурный граф ГГС



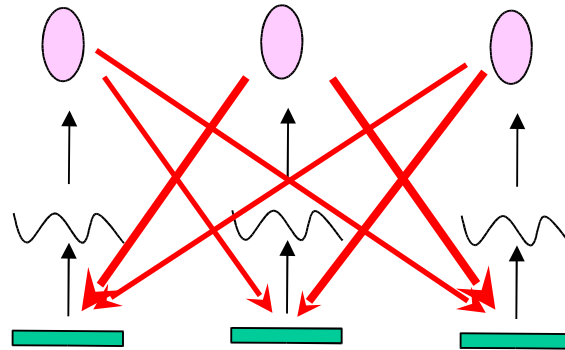
ГГС, состоящая из трех генетических элементов и трех регуляторных связей



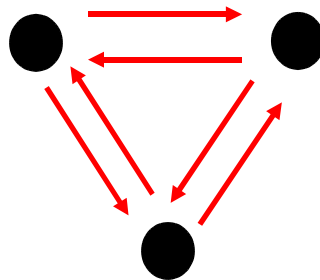
Структурный граф ГГС



ГГС, состоящая из трех генетических элементов и шести регуляторных связей

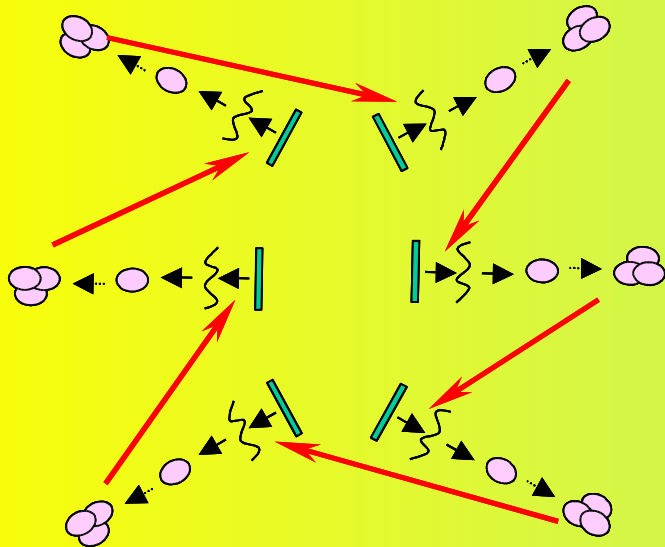
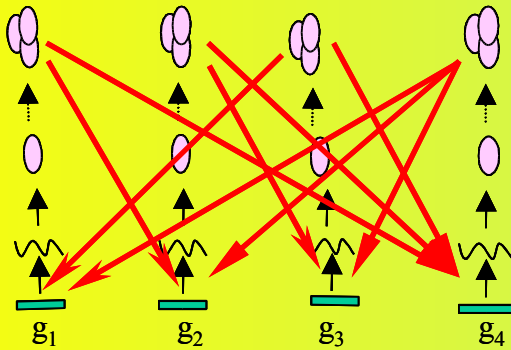


Структурный граф ГГС

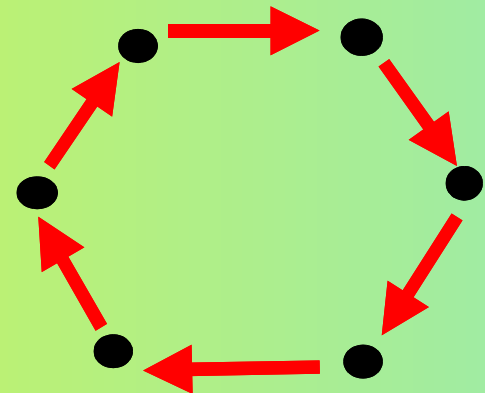
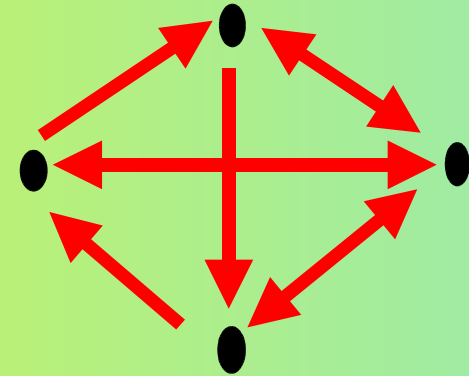


THE EXAMPLES OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS

The diagram

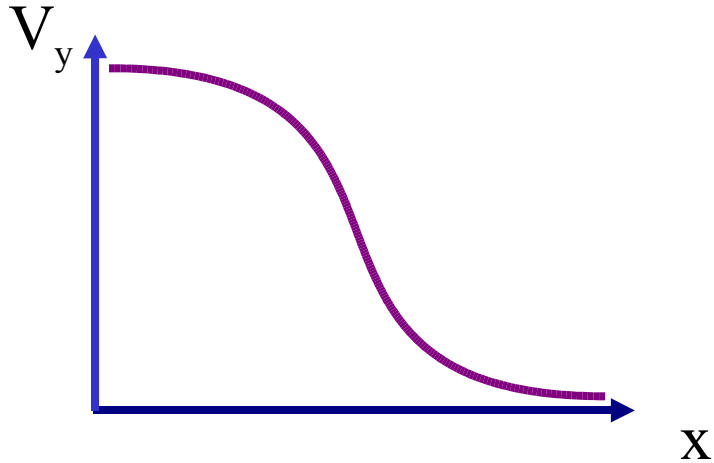


The structural Graph





Отрицательная регуляция



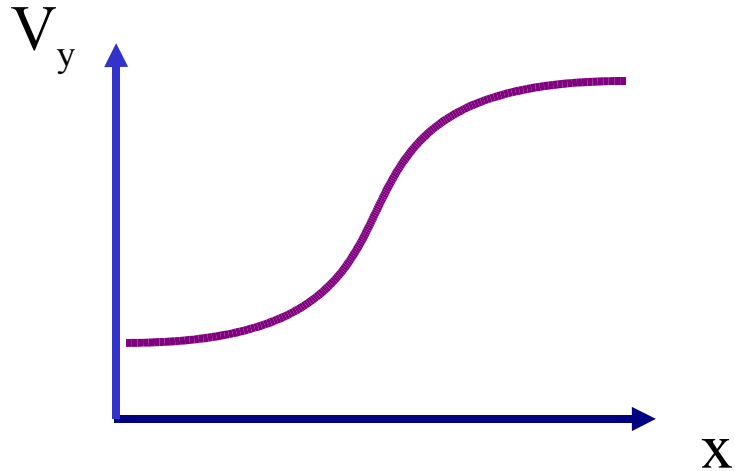
Скорость синтеза белка y убывает с ростом концентрации x

Основное уравнение, описывающее отрицательную регуляторную связь

$$V_y = \alpha / (1 + K_1^\gamma x^\gamma)$$



Положительная регуляция



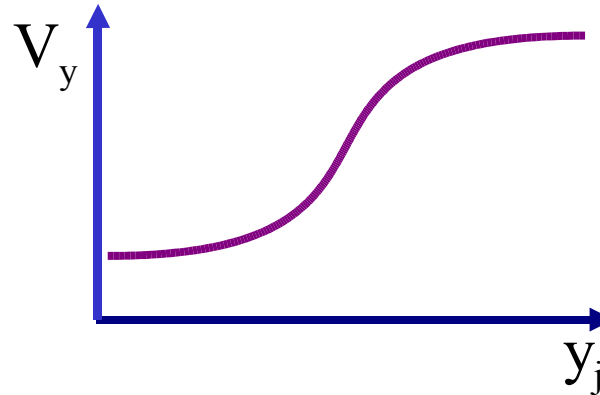
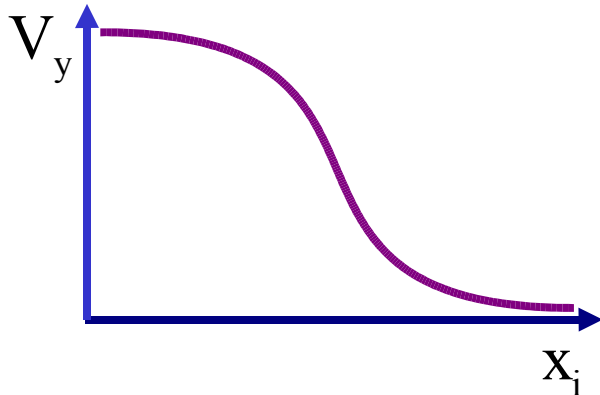
Скорость синтеза белка y возрастает с ростом концентрации x

Простейшее уравнение, описывающее положительную регуляторную связь

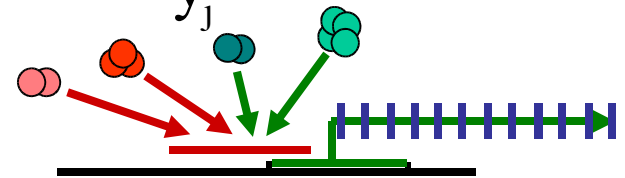
$$V_y = [\alpha + K^h_1 x^h] / [1 + K^\gamma_2 x^\gamma]$$



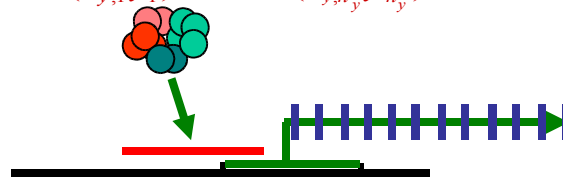
Множественная регуляция



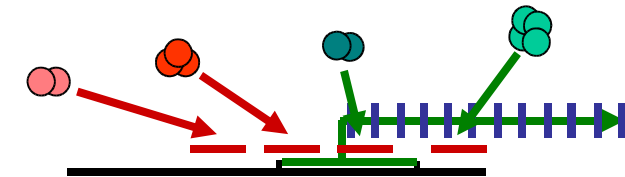
$$1. V_y = \frac{\alpha + (k_{y,1}y_1)^{h_1} + \dots + (k_{y,n_y}y_{n_y})^{h_{n_y}}}{1 + (s_{x,1}x_1)^{\gamma_1} + \dots + (s_{x,n_x}x_{n_x})^{\gamma_{n_x}} + (s_{y,1}y_1)^{h_1} + \dots + (s_{y,n_y}y_{n_y})^{h_{n_y}}}$$



$$2. V_y = \frac{\alpha + ky_1^{h_1} \dots y_n^{h_n}}{1 + sy_1^{h_1} \dots y_n^{h_n}}$$



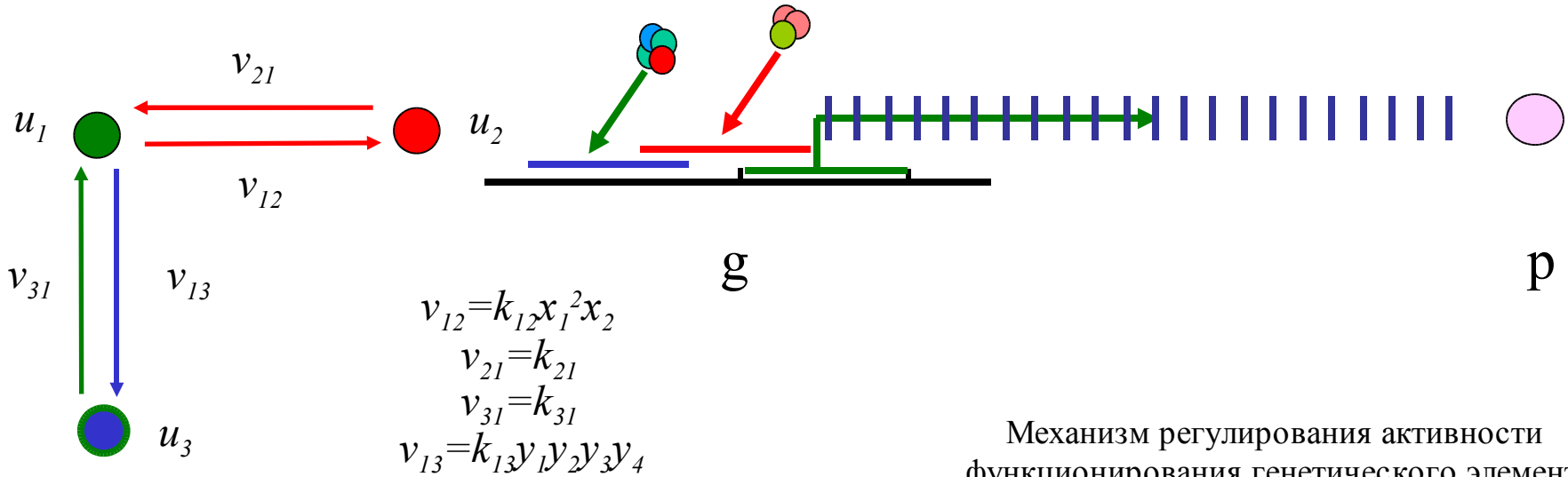
$$3. V_y = \alpha \frac{\alpha_1 + (k_{y,1}y_1)^{h_1}}{1 + (s_{y,1}y_1)^{h_1}} \dots \frac{\alpha_{n_y} + (k_{y,n_y}y_{n_y})^{h_{n_y}}}{1 + (s_{y,n_y}y_{n_y})^{h_{n_y}}} \cdot \frac{1}{1 + (s_{x,1}x_1)^{\gamma_1}} \dots \frac{1}{1 + (s_{x,n_x}x_{n_x})^{\gamma_{n_x}}}$$



$$4. V_y = \frac{\alpha_{y,1} + (k_{y,1}y_1)^{h_1}}{1 + (s_{y,1}y_1)^{h_1}} + \dots + \frac{\alpha_{y,n_y} + (k_{y,n_y}y_{n_y})^{h_{n_y}}}{1 + (s_{y,n_y}y_{n_y})^{h_{n_y}}} + \frac{\alpha_{x,1}}{1 + (s_{x,1}x_1)^{\gamma_1}} + \dots + \frac{\alpha_{x,n_x}}{1 + (s_{x,n_x}x_{n_x})^{\gamma_{n_x}}}$$



2. Описание регуляции генетического элемента



Механизм регулирования активности функционирования генетического элемента

$$\sum_{u_j \in D_i^-} v_{i,j} u_j = \sum_{u_j \in D_i^+} v_{j,i} u_j, \quad i = 1, 2, \dots, n_u$$

$$A = \sum_{i=1}^{n_u} k_i u_i = \frac{k_1 + k_2 k_{13} y_1 y_2 y_3 y_4 / k_{31}}{1 + k_{12} x_1^2 x_2 / k_{21} + k_{13} y_1 y_2 y_3 y_4 / k_{31}}$$

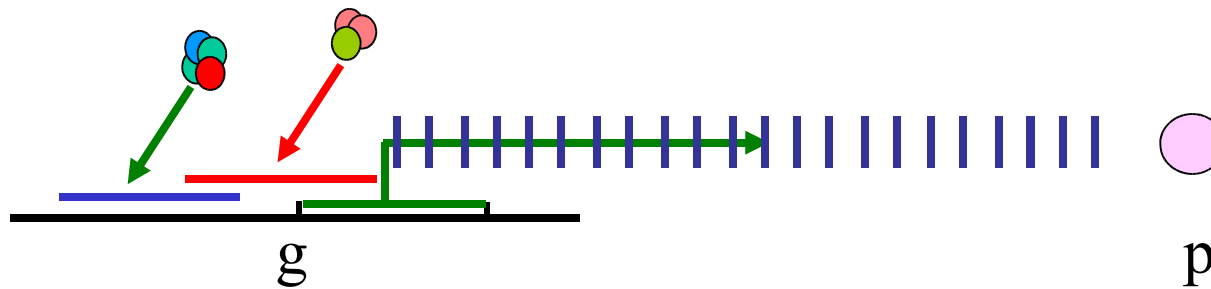
Порождающий элемент g может пребывать в нескольких альтернативных состояниях u_i , $i=1, \dots, n_u$. Считаем, что известна схема перехода состояний друг в друга. Эту схему будем задавать ориентированным графом, в котором вершины представляют альтернативные состояния, а дуги – переходы между ними. Каждый переход осуществляется с некоторой скоростью $v(u_i, u_j)$, которая зависит от концентраций ряда белков-регуляторов, что выражается в конкретном виде зависимостей $v(u_i, u_j)$ от концентраций белков-регуляторов.



Системы, описывающие функционирование ГС



1. Уравнения, описывающие функционирование генетического элемента



$$\frac{dx_1}{dt} = A - k_1 x_1$$

$$\frac{dx_i}{dt} = k_{i-1} x_{i-1} - k_i x_i$$

$$\frac{dx}{dt} = k_{n_g} x_{n_g} - \beta x$$

n_g – количество промежуточных стадий синтеза белка, x_i – концентрации промежуточных продуктов синтеза белка, x – концентрация белка, α – константа скорости инициации конститутивного синтеза, k_i – константы скорости перехода из i -го промежуточного состояния в $(i+1)$ -ое промежуточное состояние, β – константа деградации белка p .

ИСХОДНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫБОР В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЕЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ КОНТУРОВ ГЕННЫХ СЕТЕЙ СИСТЕМ ОБЫКНОВЕННЫХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ УРАВНЕНИЙ СПЕЦИАЛЬНОГО ВИДА.

- (i) В генетическом элементе регулируемой является либо стадия инициации синтеза первого промежуточного продукта, либо стадия деградации конечного продукта либо обе стадии сразу. Механизм регуляции зависит от значения концентраций некоторых продуктов, кодируемых другими генетическими элементами, а также от внешних веществ.**
- (iii) синтез продуктов генетических элементов осуществляется как многостадийный процесс. Промежуточные стадии синтеза не являются регулируемыми в рамках рассматриваемой генной сети.**
- (iv) все продукты имеют конечные времена жизни.**
- (v) В моделях в качестве динамических переменных рассматриваются только продукты промежуточного синтеза и конечные продукты синтеза генетических элементов.**
- (vi) Концентрации веществ считаются равномерно распределенными по пространству компартментов**

**Формализм
моделирования**



Блок-модель ГГС

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_{j,i,1}}{dt} = A_j(x_l | l \in B_j) - f_{j,i,1}^+ + f_{j,i,2}^- - d_{j,i,1}, \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \\ \frac{dx_{j,i,s}}{dt} = f_{j,i,s-1}^+ - f_{j,i,s}^- - f_{j,i,s}^+ + f_{j,i,s+1}^- - d_{j,i,s}, \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \quad s = \overline{2, n_{j,i} - 1}, \\ \frac{dx_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} f_{j,i,n_{j,i}}^+ - g_i(x_i, x_l | D_i), \quad i = \overline{1, n} \end{array} \right.$$

Здесь n – количество конечных продуктов синтеза, m – количество начальных стадий синтеза продуктов (в общем случае $n \neq m$) P_j – множество номеров конечных продуктов, которые синтезируются в результате инициации j -й начальной стадии, $A_j(x_l | l \in B_j)$ – механизм регулирования активности инициации j -й начальной стадии; B_j – список номеров конечных продуктов генной сети, регулирующих активность инициации j -й начальной стадии синтеза; $n_{j,i}$ – количество промежуточных стадий в синтезе i -го продукта, при инициации j -й начальной стадии, $f_{j,i,s}^+$ – механизм перехода из промежуточной стадии синтеза в следующую промежуточную стадию (прямой процесс), $f_{j,i,s}^-$ – механизм перехода из промежуточной стадии синтеза в предыдущую промежуточную стадию (обратный процесс), $d_{j,i,s}$ – механизм преждевременного прерывания процесса синтеза (сток), $x_{j,i,s}$ – промежуточные стадии синтеза продуктов, x_i – i -й белок, β_i – константа распада i -го белка, G_i – множество номеров начальных стадий, в результате инициации которых синтезируется i -й конечный продукт, g_i – механизм диссипации конечного продукта.



Модели функционирования ГГС



Описание функционирования ГГС автономными системами

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_{j,i,1}}{dt} = A_j(x_r | r \in R_j) - k_{j,i,1}^{(n_{j,i})} x_{j,i,1}, \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \\ \frac{dx_{j,i,s}}{dt} = k_{j,r,s-1}^{(n_{j,i})} x_{j,i,s-1} - k_{j,i,s}^{(n_{j,i})} x_{j,i,s}, \quad j = \overline{1, m}, \quad i \in P_j, \quad s = \overline{1, n_{j,i}}, \\ \frac{dx_i}{dt} = \sum_{j \in G_i} k_{j,i,n_{j,i}}^{(n_{j,i})} x_{j,i,n_{j,i}} - \beta_i x_i, \quad i = \overline{1, n} \end{array} \right.$$

Здесь n – количество различных белков,

m – количество различных порождающих элементов,

$n_{j,i}$ – количество промежуточных стадий в синтезе i -го белка j -м порождающим элементом,

$k_{j,i,s}^{(n_{j,i})}$ – константа скорости перехода s -й промежуточной стадии в $(s+1)$ -ю промежуточную стадию при синтезе i -го белка j -м порождающим элементом,

β_i – константа распада i -го белка,

P_j – множество номеров белков, которые кодируются j -м порождающим элементом,

R_j – множество номеров белков, которые регулируют активность функционирования j -го порождающего элемента, G_i – множество номеров порождающих элементов, которые кодируют i -й белок. Класс этих систем будем обозначать через МГГС.

Как видим, предложенный аппарат моделирования регуляторных контуров генных сетей характеризуется наличием в моделях большого количества однотипных уравнений, которые описывают цепочки синтеза веществ. Встает важный вопрос- насколько сильно свойства моделей могут зависеть от наличия в них цепочек уравнений и их длины. Мы доказываем, что при определенных условиях цепочки синтеза веществ вообще можно удалять из моделей, заменяя каждую цепочку всего лишь одним параметром – запаздывающим аргументом, который имеет смысл среднего времени синтеза вещества, считая от стадии инициации.

Сформулируем сначала общую гипотезу.

Гипотеза о предельном переходе от моделей синтеза вещества к уравнению с запаздывающим аргументом

Пусть синтез вещества описывается системой уравнений

$$\left\{ \begin{array}{l} dy_1 / dt = f(y_n) - f_{n,1}^+(y_1) + f_{n,2}^-(y_2) - d_{n,1}(y_1) \\ dy_{i+1} / dt = f_{n,i}^+(y_i) - f_{n,i+1}^+(y_{i+1}) - f_{n,i+1}^-(y_{i+1}) + f_{n,i+2}^-(y_{i+2}) - d_{n,i+1}(y_{i+1}) , \quad i = \overline{1, n-3} \\ dy_{n-1} / dt = f_{n,n-2}^+(y_{n-2}) - f_{n,n-1}^+(y_{n-1}) - f_{n,n-1}^-(y_{n-1}) - d_{n,n-1}(y_{n-1}) \\ dy_n / dt = f_{n,n-1}^+(y_{n-1}) - g(y_n). \end{array} \right. \quad (1)$$

Свяжем с ней сопутствующую систему

$$\left\{ \begin{array}{l} dz_1 / dt = -f_{n,1}^+(z_1) + f_{n,2}^-(z_2) - d_{n,1}(z_1) \\ dz_{i+1} / dt = f_{n,i}^+(z_i) - f_{n,i+1}^+(z_{i+1}) - f_{n,i+1}^-(z_{i+1}) + f_{n,i+2}^-(z_{i+2}) - d_{n,i+1}(z_{i+1}) , \quad i = \overline{1, n-3} \\ dz_{n-1} / dt = f_{n,n-2}^+(z_{n-2}) - f_{n,n-1}^+(z_{n-1}) - f_{n,n-1}^-(z_{n-1}) - d_{n,n-1}(z_{n-1}) \\ dz_n / dt = f_{n,n-1}^+(z_{n-1}). \end{array} \right.$$

Пусть вектор $(z_1(t), \dots, z_n(t))$ получен как решение задачи Коши сопутствующей системы, при начальных данных $z_1(0)=1, z_i(0)=0, i=2, \dots, n$. Пусть для него выполняются предельные соотношения.

$$0 \leq \tau = \lim_{n \rightarrow \infty} \int_0^{\infty} d_n(z) < \infty, \quad 0 \leq z_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} \lim_{t \rightarrow \infty} z_n(t) \leq 1 \quad \text{и} \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \lim_{i=1, n-1} \left(\sup_{0 \leq t < \infty} |z_i(t)| \right) = 0.$$

Тогда функция y_n , полученная как решение задачи Коши системы синтеза (1) с фиксированным n и с начальными данными $y_1(0)=C, y_i(0) = 0, i = 2, \dots, n$, при $n \rightarrow \infty$ стремится к нулю при $0 < t < \tau$, а при $t > \tau$ стремится к решению $x(t)$, следующего уравнения с запаздыванием

$$\frac{dx}{dt} = z_\infty f(x(t-\tau)) - g(x), \quad t > \tau, \quad x(t) = 0, \quad 0 \leq t < \tau, \quad x(\tau+0) = z_\infty C.$$

ДОКАЗАННЫЙ СЛУЧАЙ ГИПОТЕЗЫ О ПРЕДЕЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ

Предположим, что функции синтеза, стока и диссипации имеют следующий вид

$$f_i^+ = k_i y_i, \quad f_i^- \equiv 0, \quad d_i \equiv 0, \quad g(y_n) = \theta y_n.$$

Тогда система (1) приобретает следующий вид

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = A(y_n) - \frac{n-1}{\tau} y_1, \\ \frac{dy_s}{dt} = \frac{n-1}{\tau} (y_{s-1} - y_s), \quad s = \overline{2, n-1}, \\ \frac{dy_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau} y_{n-1} - \theta y_n \end{cases}$$

Тогда

$$\lim_{n \rightarrow \infty} y_n(t) = x(t)$$

где

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

НЕПРЕРЫВНЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ
ГИПОТЕТИЧЕСКИХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ С ЗАПАЗДЫВАЮЩИМИ
АРГУМЕНТАМИ

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{j \in G_i} A_j(x_l(t - \tau_{j,i}) | l \in B_j) - g_i(x_i(t), x_l(t) | l \in D_i), i = 1, 2, \dots, n. \quad (2)$$

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДЕЛЬНОЙ ГИПОТЕЗЫ.

Во-первых, она утверждает, что наличие в синтезе достаточно большого количества промежуточных стадий ведет к потере чувствительности модели к кинетике протекания внутренних стадий синтеза. В целом свойства системы определяются механизмами регуляции инициации синтеза и диссипации продуктов. Влияние промежуточных стадий выражается только в запаздывании появления продуктов, считая от момента их начала синтеза. Важное методологическое значение доказанной теоремы состоит в том, что она строго обосновывает условия корректности перехода от систем вида (1) к системам вида (2) при определенных условиях.

Во-вторых, она устанавливает отношения между микро- и макро- уровнями функционирования системы. Здесь микро-уровнем является синтез продуктов, а макро-уровнем – функционирование продуктов в генной сети. Это отношение можно выразить в виде следующего утверждения: *отдельная стадия синтеза, протекающая на микро-уровне, тем меньше влияет на кинетику наработки продукта, чем меньшую долю времени она занимает во всей совокупности последовательно протекающих микро-процессов.* В пределах на макро-уровне проявляется только одна характеристика микро-уровня – суммарное время протекания процесса синтеза. Это приводит в соответствие метод моделирования, которым мы пользуемся для описания динамики функционирования генных сетей и неполнотой наших знаний о реальных механизмах, обеспечивающих их функционирование в реальных условиях.

Некоторые результаты исследования взаимосвязи структурных характеристик регуляторных контуров генных сетей и режимов их функционирования.

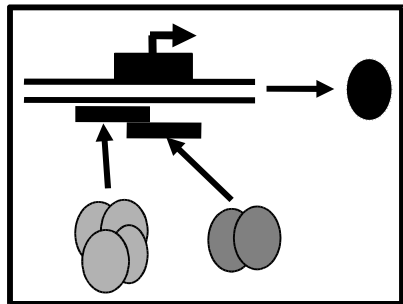
Структурный граф будем строить следующим образом. Сопоставим каждый продукт, который является участником хотя бы одного регуляторного механизма в генной сети или кодируется генетическим элементом, который регулируется хотя бы по одному механизму, вершине графа. Будем считать, что в графе имеется дуга, идущая от вершины x_i к вершине x_j если продукт, соответствующий вершине x_i входит в регуляторный механизм регуляции синтеза/деградации продукта, соответствующего вершине x_j .

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{j \in G_i} A_j(x_i(t - \tau_{j,i}) | l \in B_j) - g_i(x_i(t), x_l(t) | l \in D_i), i = 1, 2, \dots, n.$$

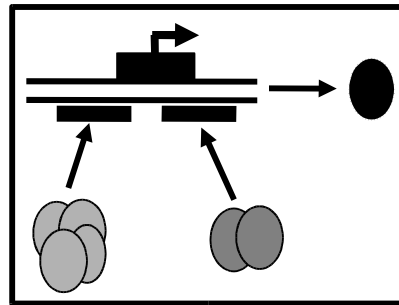
$$G(X, W) \quad X = \{x_i, i = 1, \dots, n\}$$
$$W = \{ (x_i, x_j) \mid i = \overline{1, n}, j \in D_i \}$$

Четыре типа механизмов регуляции эффективности экспрессии генетических элементов

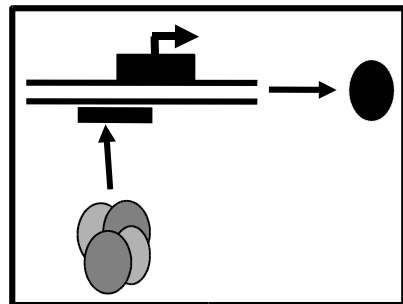
a) Type 1



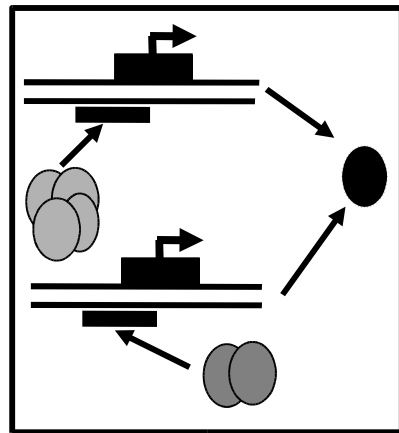
b) Type 2



c) Type 3



d) Type 4



Условные обозначения



-участок инициации экспрессии



- сайт регуляции



- синтезируемый продукт



-гетеромультимер



-гомультимеры

ГГС будем строить, используя только один из фиксированных типов регуляторных механизмов. Тогда любой заданный ориентированный граф находится во взаимно-однозначном соответствии с гипотетической геной сетью определенного класса.

Модели 1-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по первому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{1 + \sum_{k \in D_i} \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i)} - \beta_i x_i(t)$$

Модели 2-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по второму типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{\prod_{k \in D_i} (1 + \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i))} - \beta_i x_i(t)$$

Модели 3-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по третьему типу

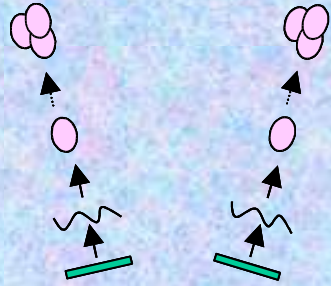
$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{1 + \delta_i \prod_{k \in D_i} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i)} - \beta_i x_i(t)$$

Модели 4-го класса, описывающие ГГС, в которых регуляция осуществляется по четвертому типу

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k \in D_i} \frac{\alpha_{i,k}}{1 + \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_{i,k})} - \beta_i x_i(t)$$

Hypothetical gene networks composed by two genetic elements

Diagramma of HGN



Structural graph

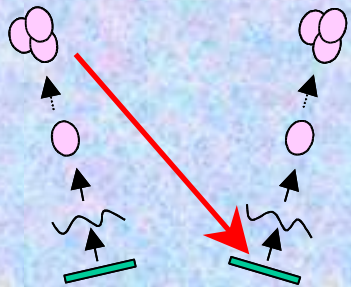


Mathematical model

$$\begin{aligned} dp_1/dt &= \alpha - p_1 \\ dp_2/dt &= \alpha - p_2, \end{aligned}$$

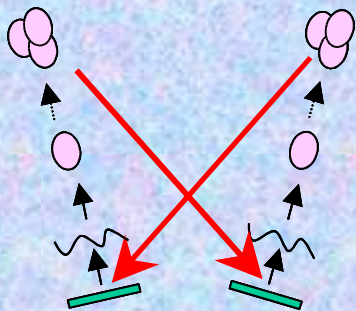
Functioning regimes

One stationary point



$$\begin{aligned} dp_1/dt &= \alpha - p_1 \\ dp_2/dt &= \alpha / (1 + p_1^\gamma) - p_2 \end{aligned}$$

One stationary point



$$\begin{aligned} dp_1/dt &= \alpha / (1 + p_2^\gamma) - p_1 \\ dp_2/dt &= \alpha / (1 + p_1^\gamma) - p_2 \end{aligned}$$

Two stationary points

The diversity of hypothetical gene networks containing three genetic elements

There are 13 HGNs containing three genetic elements.

They include:

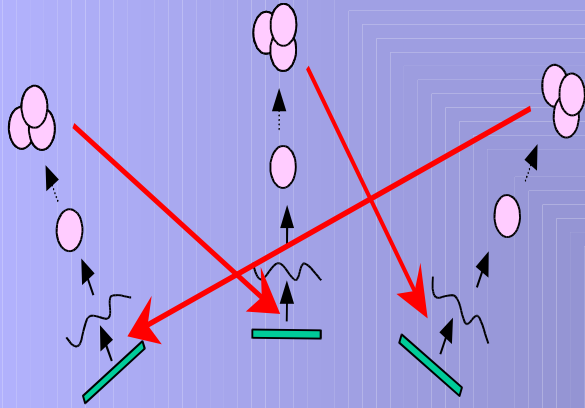


The hypothetical gene networks with new behaviour.

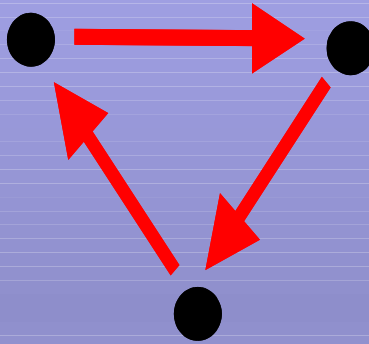


THE HYPOTHETICAL GENE NETWORKS COMPOSE BY THREE GENETIC ELEMENTS AND THREE REGULATORY RELATIONS

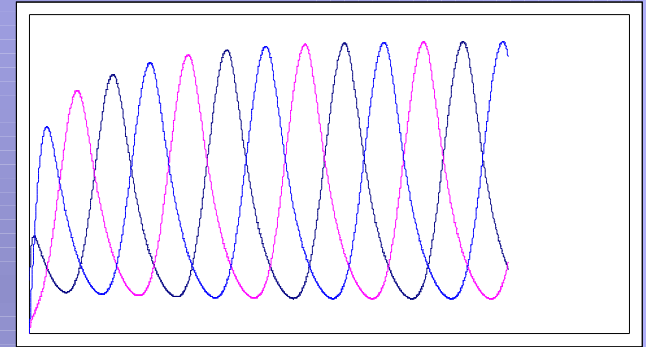
Diagramma of HGN



Structural graph



The stable limit cycle

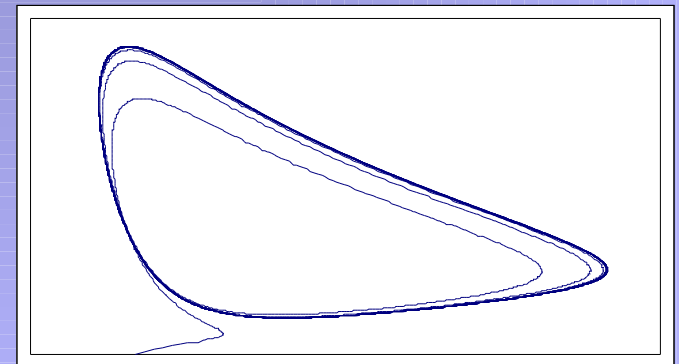


Mathematical model

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

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

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



THE DIVERSITY OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONTAINING FOUR GENETIC ELEMENTS

There exist 201 HGNs containing 4 genetic elements.

They include:

106 - a single stationary point;

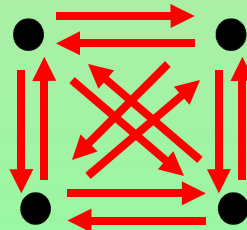
69 - 2 stationary points;

13 - 3 stationary points;

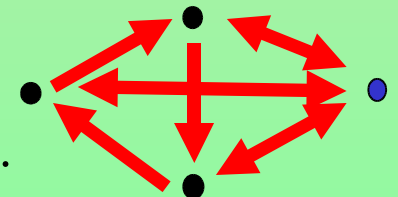
11 - a single limiting cycle;

The hypothetical gene networks with novel type of behavior.

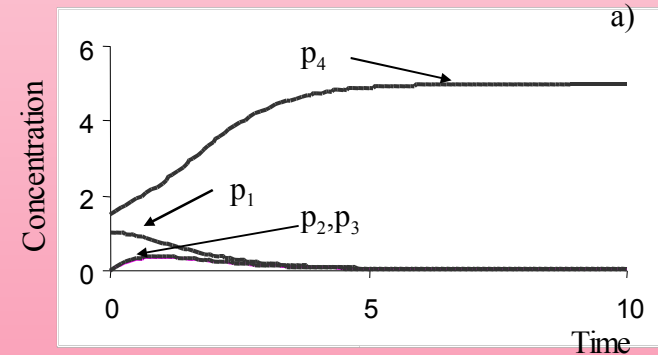
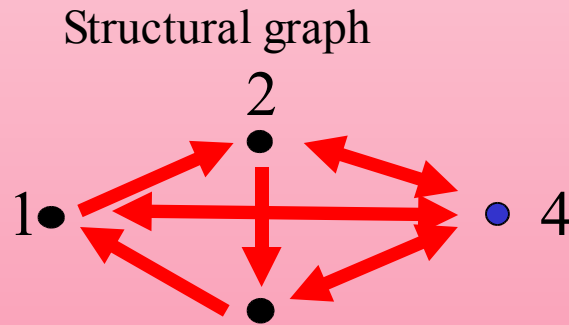
1 - 4 stationary points;



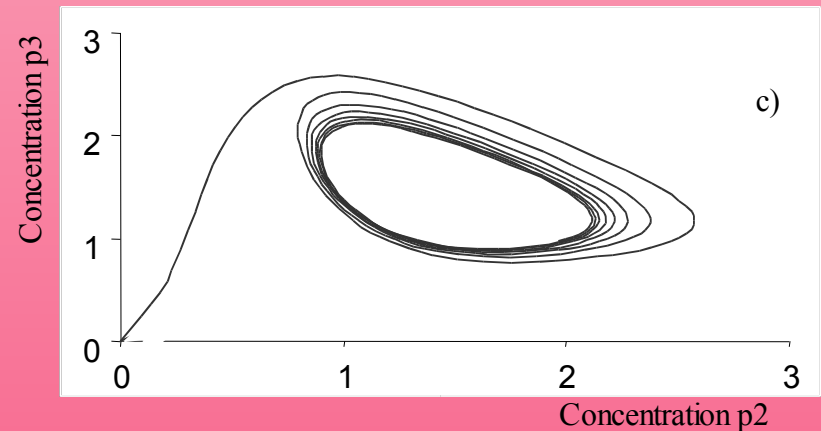
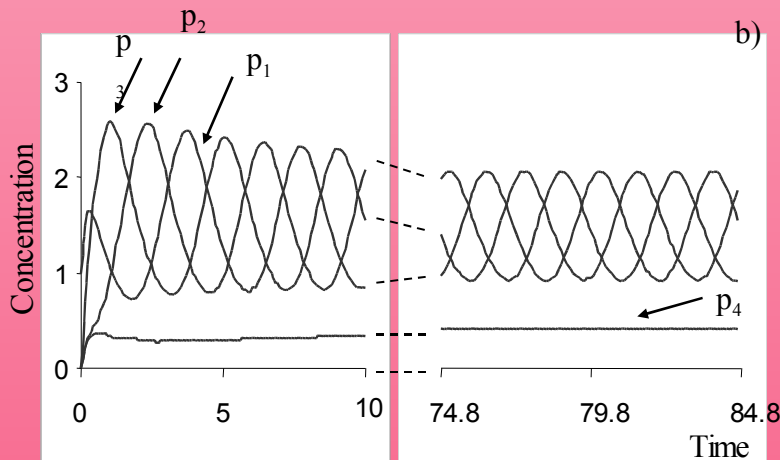
1 - a limiting cycle and a stationary point, simultaneously.



HYPOTHETICAL GENE NETWORKS WITH FOUR GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE TWO QUALITATIVE DIFFERENT LIMIT REGIMES



a) The stationary point is attracted by the initial data $p_1=1, p_2=p_3=0, p_4=1.5$



b,c) The oscillating behavior is attracted by the initial data $p_1=1, p_2=p_3=p_4=0$

***VARIABILITY OF HYPOTHETICAL GENE
NETWORKS VERY QUICKLY GROWS WITH INCREASE
IN NUMBER OF CONSTITUTING GENETICAL ELEMENTS***

Number of genetic
elements in HGN

Variability of structural graphs
of hypothetical gene networks

5

9 390

6

1 531 336

7

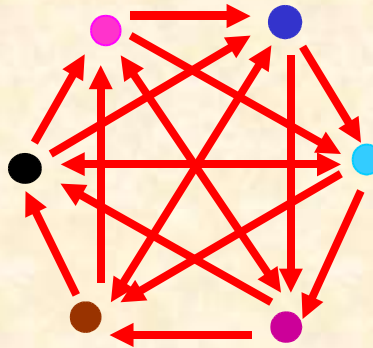
880 492 496

8

1 500 155 150 100

AN EXAMPLE OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONSISTING OF 6 GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE TWO STABLE CYCLES

Structural graph



Mathematical model

$$dp_1/dt = \alpha / (1 + p_4^\gamma + p_5^\gamma + p_6^\gamma) - p_1$$

$$dp_2/dt = \alpha / (1 + p_1^\gamma + p_5^\gamma + p_6^\gamma) - p_2$$

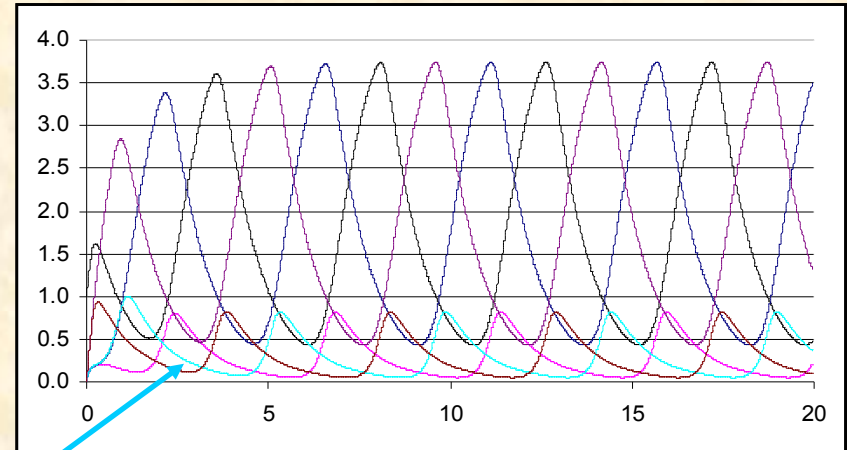
$$dp_3/dt = \alpha / (1 + p_2^\gamma + p_1^\gamma + p_6^\gamma) - p_3$$

$$dp_4/dt = \alpha / (1 + p_3^\gamma + p_2^\gamma + p_1^\gamma) - p_4$$

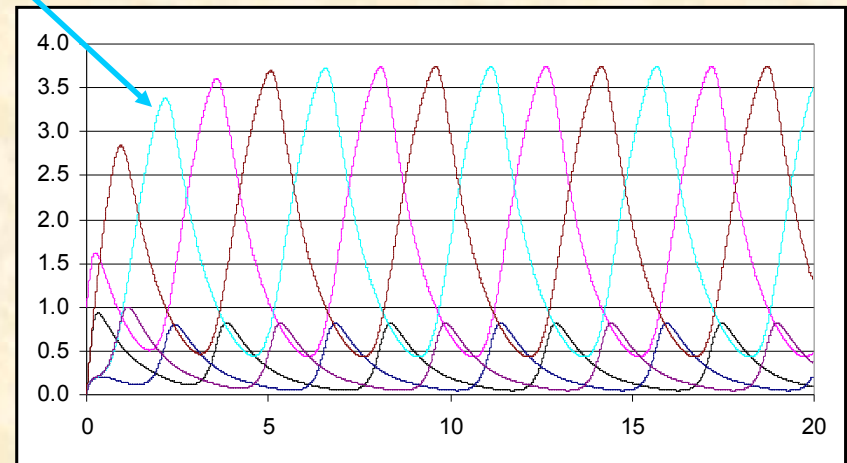
$$dp_5/dt = \alpha / (1 + p_4^\gamma + p_3^\gamma + p_2^\gamma) - p_5$$

$$dp_6/dt = \alpha / (1 + p_5^\gamma + p_4^\gamma + p_3^\gamma) - p_6$$

The first stable cycle

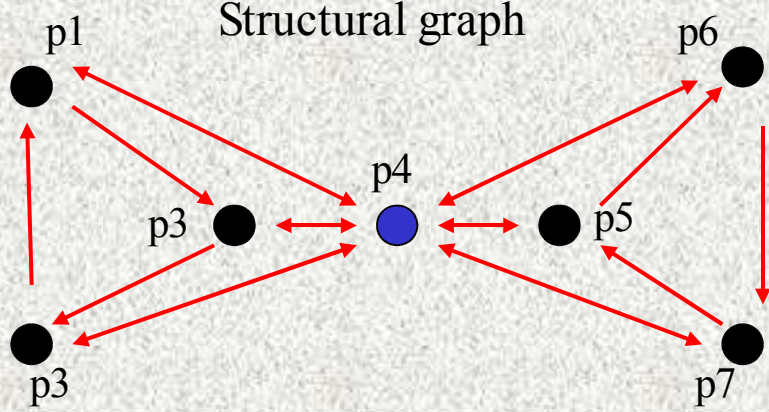


The second stable cycle



AN EXAMPLE OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONSISTING OF 7 GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE THREE STABLE CYCLES, ONE STABLE POINT AND FIVE UNSTABLE CYCLES.

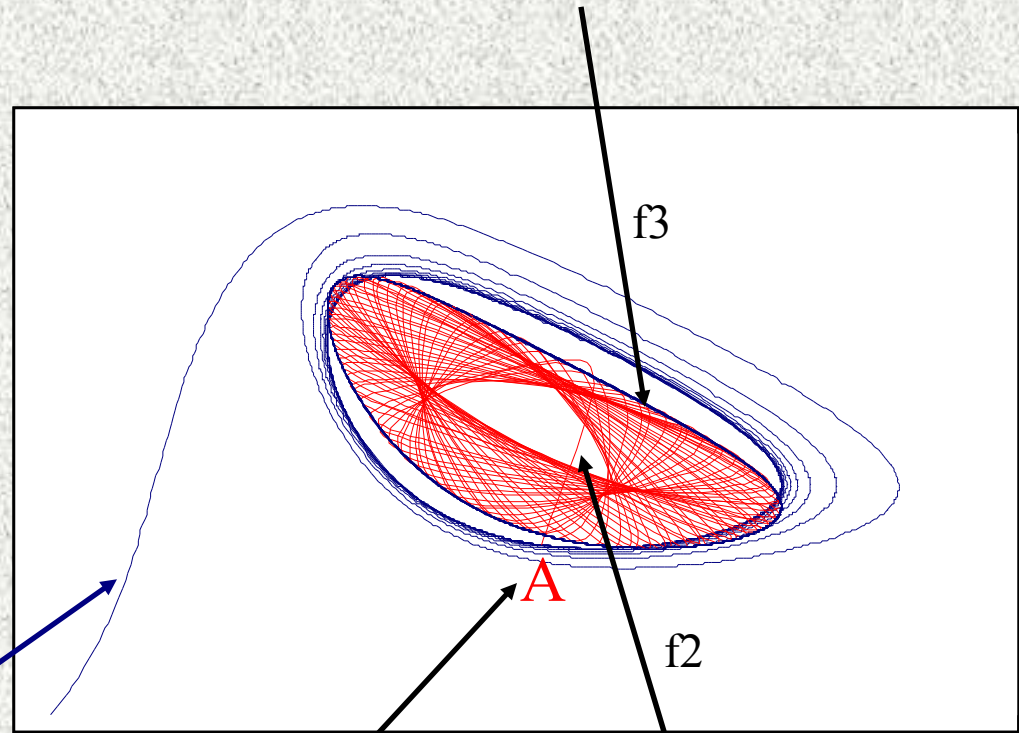
Structural graph



At the time=0, the HGN (curve f1) starts in the hyperspace $p1=p5, p2=p6, p3=p7$ and stays there, being attracted to the hyperspace stable cycle.

f1

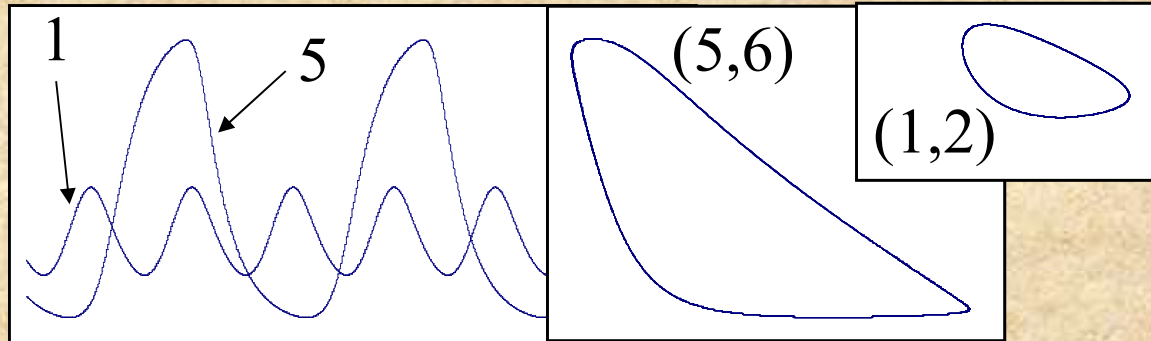
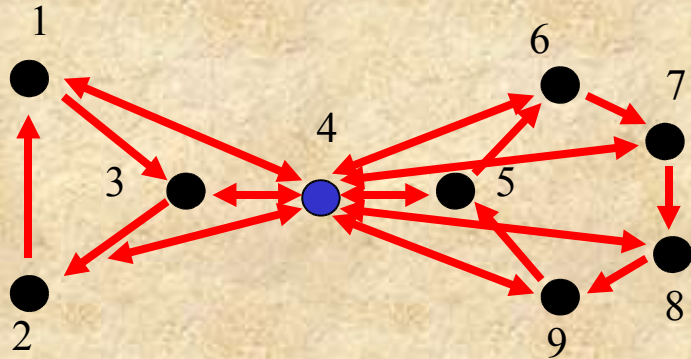
After stimuli A the HGN is attracted by the novel global stable cycle (curve f3).



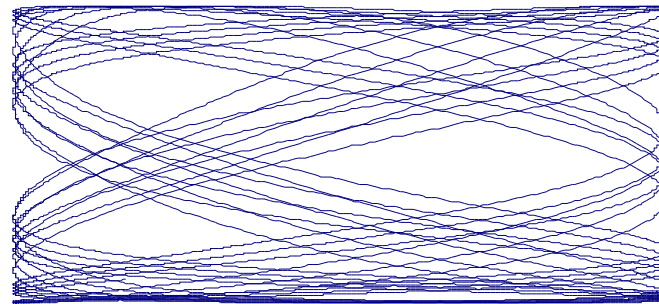
At the point A, we make external stimuli, which turned the HGN (curve f2) out of the hyperspace $p1=p5, p2=p6, p3=p7$.

AN EXAMPLE OF HYPOTHETICAL GENE NETWORKS CONSISTING OF 9 GENETIC ELEMENTS, WHICH HAVE THE STABLE QUAZI-PERIODICAL ATTRACTOR

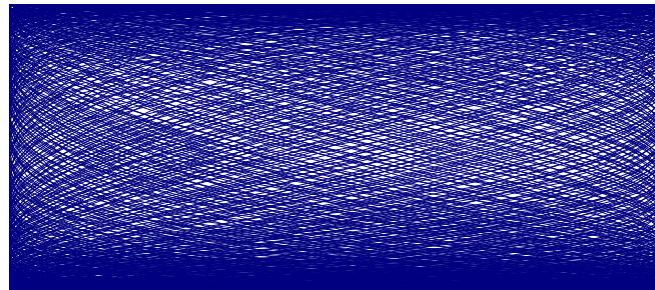
Structural graph



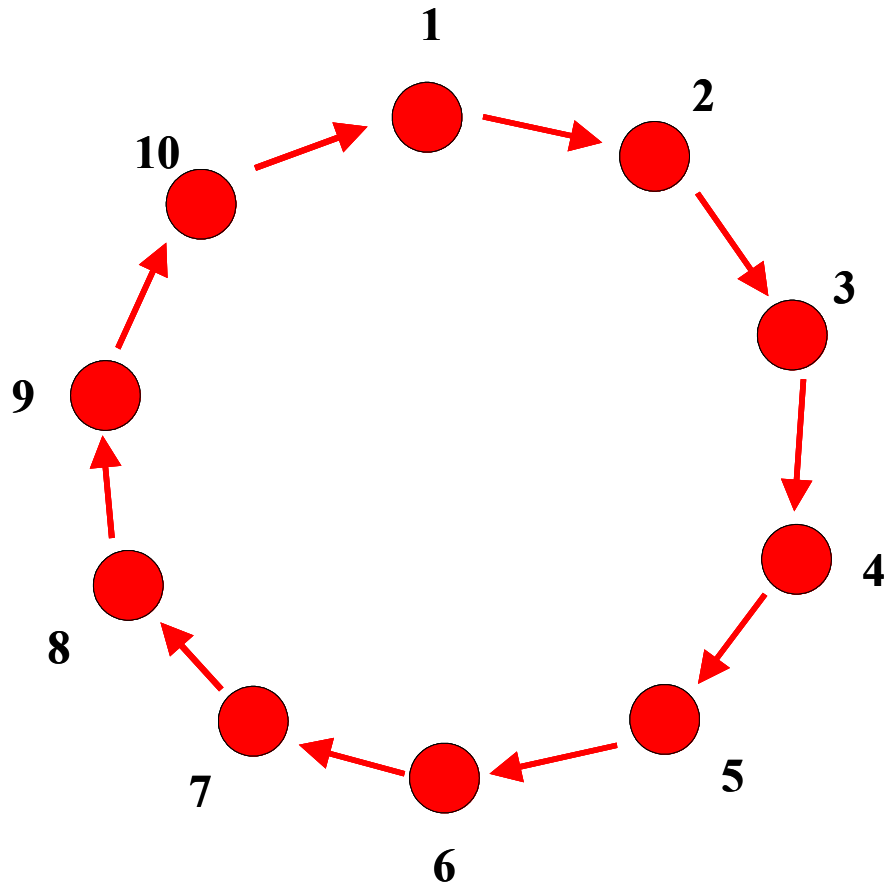
Phase curve (1,5)
10000 points,
The step 10^{-2}



Phase curve (1,5)
10000 points,
The step 10^{-1}



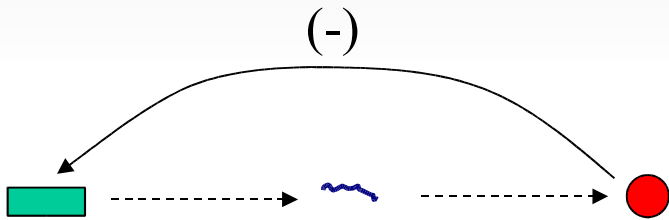
Циклические генные сети



$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_n^\gamma(t-\tau)} - x_1(t), \\ \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x_{i-1}^\gamma(t-\tau)} - x_i(t), \quad i = \overline{2, n}. \end{cases}$$



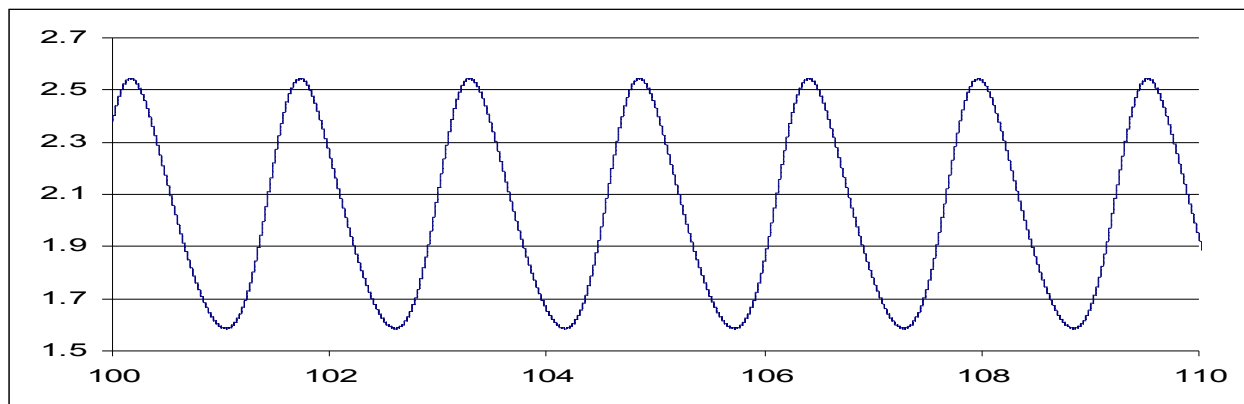
Пример простейшей авторепрессируемой геной сети



$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau)} - x$$

$$\tau^* = \frac{\pi / 2 - \arctg \sqrt{w^2 - 1}}{\sqrt{w^2 - 1}}$$

$$w = \gamma \frac{x_0^\gamma}{1 + x_0^\gamma}, x_0(1 + x_0^\gamma) = \alpha$$



ОПИСАНИЕ УСТОЙЧИВЫХ РЕЖИМОВ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГГС

Точки покоя.

Если n четное и α и γ достаточно большие, то циклические ГГС имеют по 2 точки покоя. Иными словами циклические ГГС функционируют как молекулярные триггеры. Простейшим молекулярным триггером является циклическая ГГС, состоящая из двух генетических элементов.

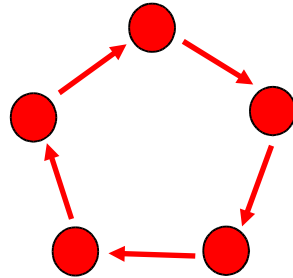
Для любого n при достаточно малых α и γ циклическая ГГС имеет только одно устойчивое стационарное состояние.

Циклические колебания.

Если n четное, то циклические ГГС не имеют устойчивых колебательных режимов функционирования ни при каких значениях α , γ и τ .

Для нечетного n при достаточно больших α , γ и τ циклическая ГГС имеет только один устойчивый предельный цикл.

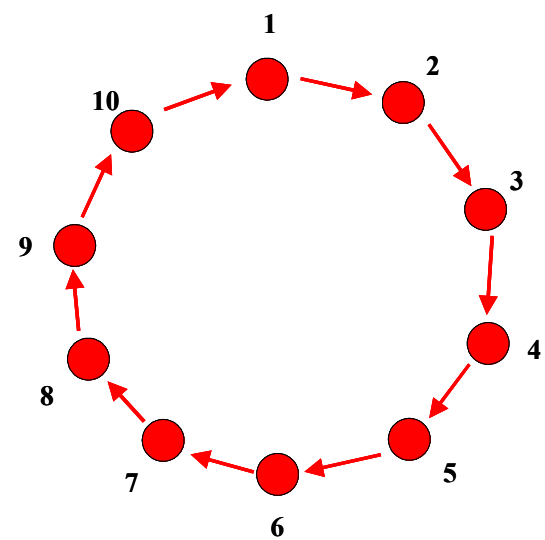
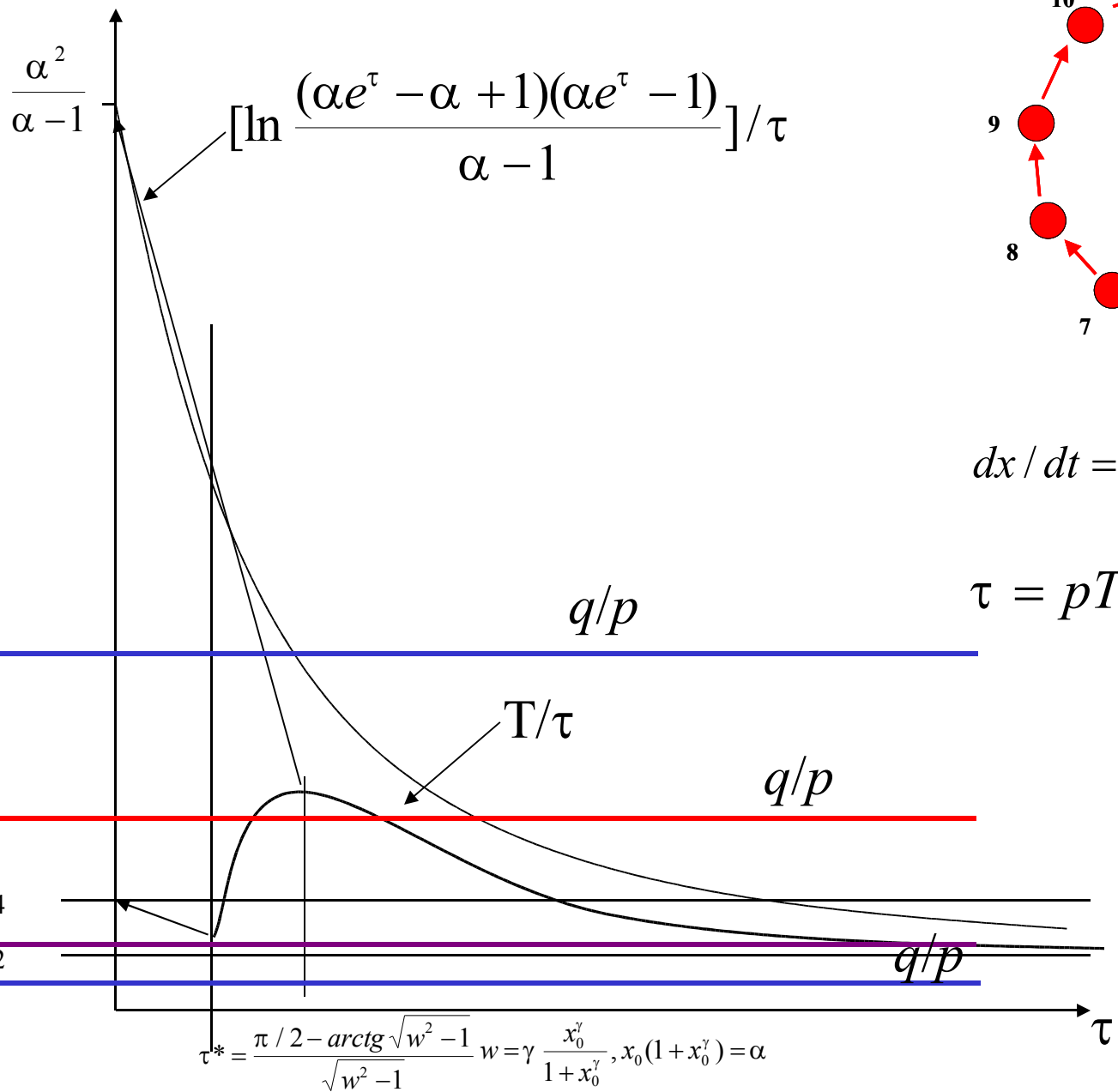
ВСЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГГС ВКЛАДЫВАЮТСЯ В ПРОСТЕЙШУЮ САМОРЕПРЕССИРУЮЩУЮСЯ СИСТЕМУ!



$$x_1(t - \tau) = x_n(t), \quad x_{i+1}(t - \tau) = x_i(t), \\ i = \overline{1, n-1}, \quad \tau = \frac{[n/2]}{n} T$$



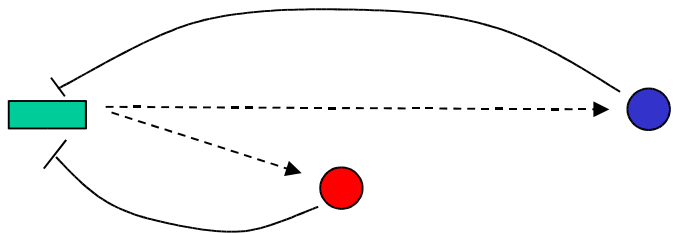
$$dx/dt = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma(t - \tau)} - x$$



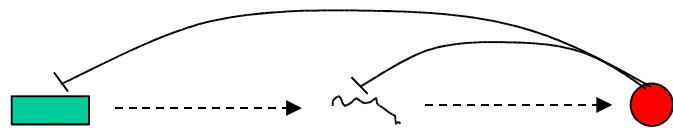
$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau)} - x$$

$$\tau = pT / q$$

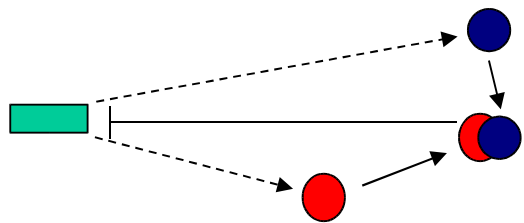
ХАОС В СИНТЕЗЕ БЕЛКОВ



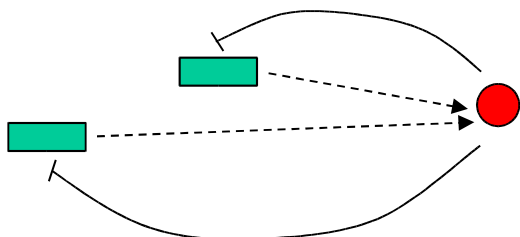
$$dx/dt = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau_1) + x^\gamma (t - \tau_1 - \tau_2)} - x \quad 1$$



$$dx/dt = \frac{\alpha}{(1 + x^\gamma (t - \tau_1 - \tau_2))(1 + x^\gamma (t - \tau_1))} - x \quad 2$$

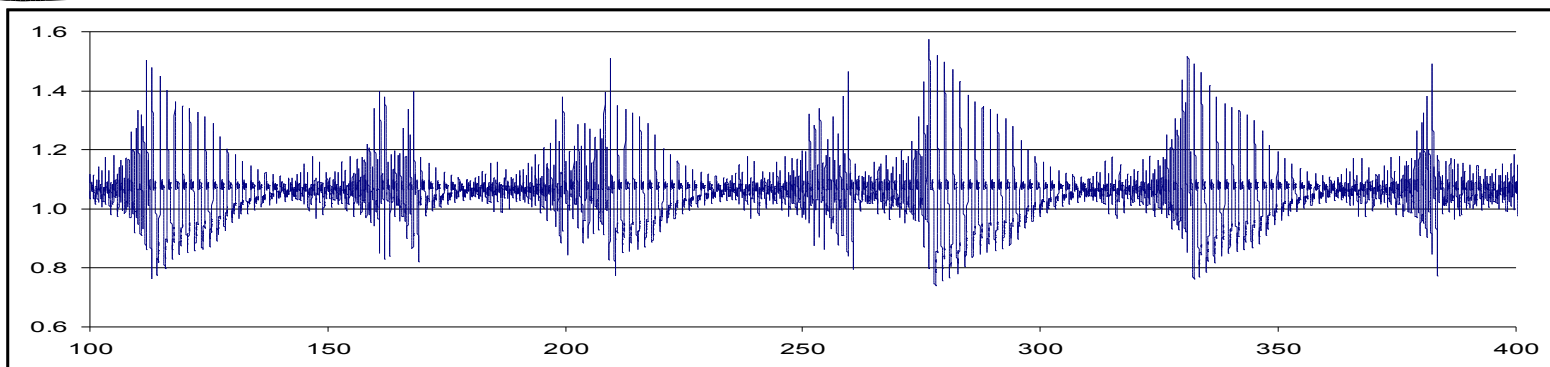


$$dx/dt = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau_1)x^\gamma (t - \tau_2)} - x \quad 3$$

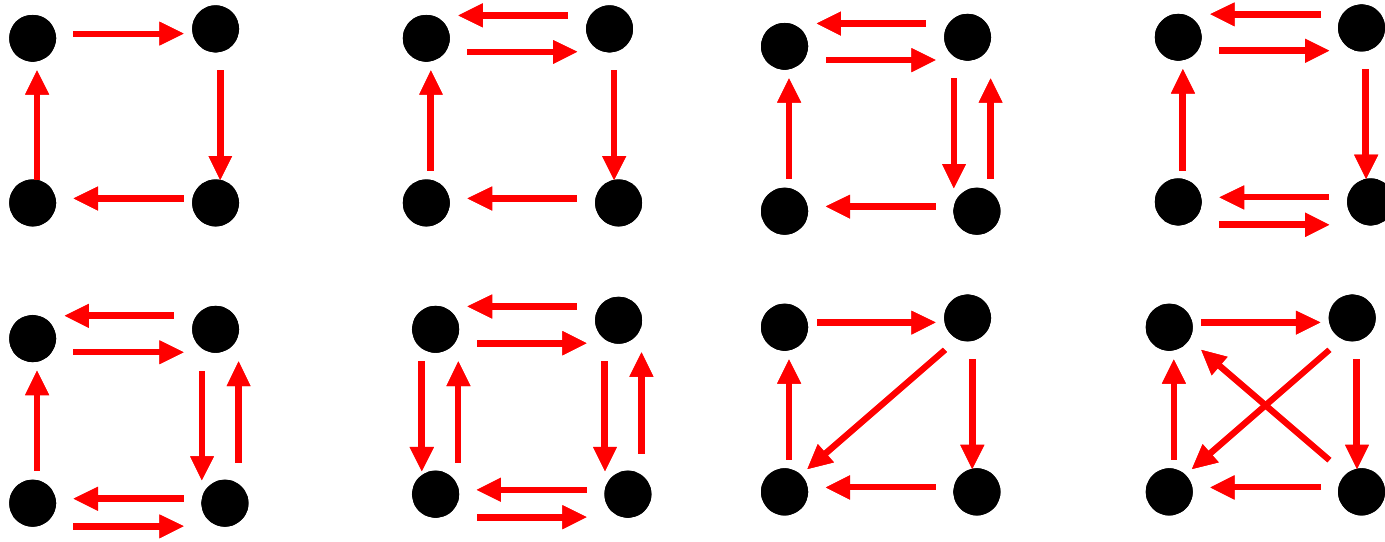


$$dx/dt = \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau_1)} + \frac{\alpha}{1 + x^\gamma (t - \tau_2)} - x \quad 4$$

1,2



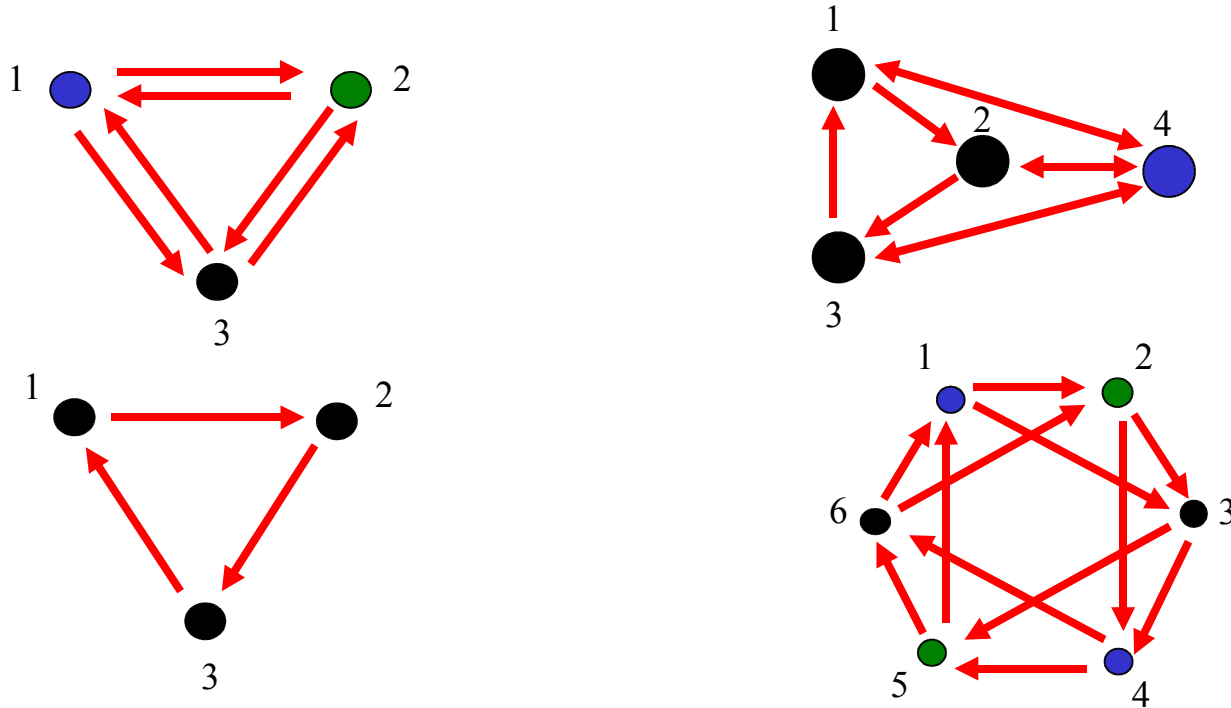
Примеры структурных графов регуляторных контуров генных сетей, включающих четыре продукта-регулятора.



Зададимся вопросом: как много информации о закономерностях функционирования генной сети можно извлечь из анализа ее структурного графа?

В общем случае данный вопрос пока не решен. Однако, в некоторых важных специальных случаях по структурному графу можно предсказывать такие важные свойства, как число точек покоя и/или число колебательных режимов, которые может иметь ГГС.

Тогда оказывается, что 1-базы структурных графов связаны взаимно-однозначным соответствием со стационарами ГГС первого и второго классов.



1-базой называется минимальный набор U таких попарно несмежных вершин, что любая вершина орграфа $G(V,W)$ или принадлежит U , или смежна из некоторой вершины U .

КРИТЕРИЙ ЧИСЛА УСТОЙЧИВЫХ СОСТОЯНИЙ ГГС КЛАССОВ 1-2

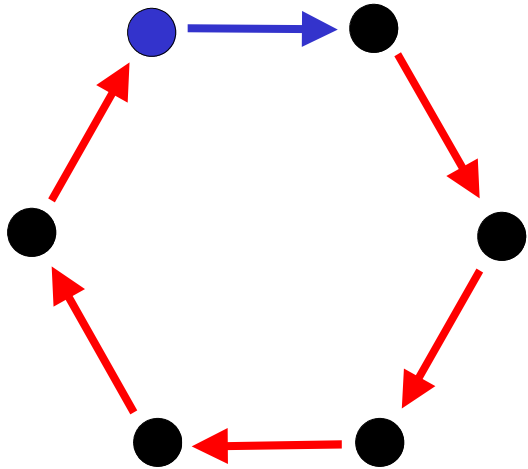
Пусть дан структурный орграф G . Построим на нем ГГС первого и второго классов:

$$M_1(G) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{1 + \sum_{k \in D_i} \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i)} - \beta_i x_i(t)$$

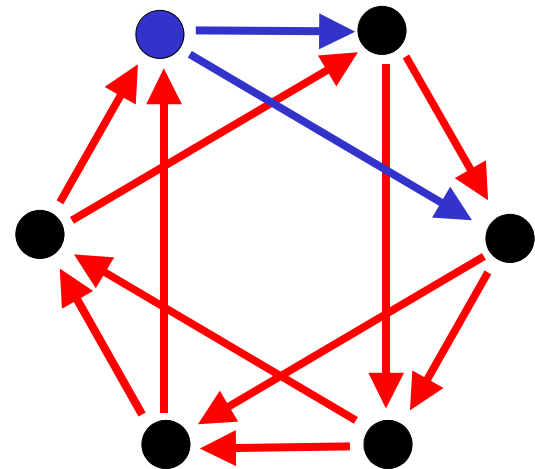
$$M_2(G) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha_i}{\prod_{k \in D_i} (1 + \delta_{i,k} x_k^{\gamma_{i,k}}(t - \tau_i))} - \beta_i x_i(t)$$

Тогда для любых $\delta_{i,k}, \beta_i, \tau_i \geq 0$, существуют такие γ_0 и α_0 , что при любых $\gamma_{ik} > \gamma_0$ и $\alpha_i > \alpha_0$, $M_i(G)$, $i=1,2$, имеют столько и только столько устойчивых точек покоя, сколько 1-баз имеет структурный граф G .

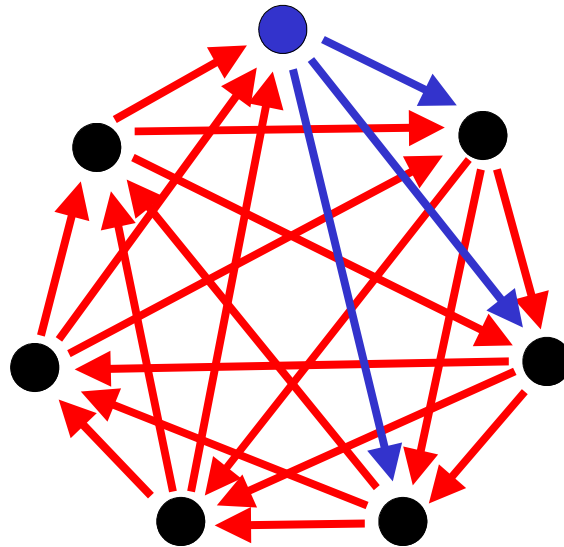
Симметричные орграфы $G(n,k)$



$G(6,2)$



$G(6,3)$



$G(7,4)$

(n,k)-Критерий

Пусть дан симметричный орграф $G(n,k)$. Обозначим через d наибольший общий делитель n и k . Построим на нем модели канонических ГГС четырех классов

$$1) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \sum_{k \in D_i} x_k^\gamma(t-\tau)} - x_i(t)$$

$$2) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{\prod_{k \in D_i} (1 + x_k^\gamma(t-\tau))} - x_i(t)$$

$$3) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{\alpha}{1 + \delta_i \prod_{k \in D_i} x_k^\gamma(t-\tau)} - x_i(t)$$

$$4) \quad \frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k \in D_i} \frac{\alpha}{1 + x_k^\gamma(t-\tau)} - x_i(t)$$

Тогда для любого $\tau \geq 0$, существуют такие γ_0 и α_0 , что при любых $\gamma > \gamma_0$ и $\alpha > \alpha_0$

1. Если $d=k$, то каждая ГГС класса 1-4 имеет k устойчивых стационарных решений, а все другие предельные режимы функционирования в указанной параметрической области неустойчивы.

2. Если $d \neq k$, то ГГС классов 1-2 имеют d устойчивых предельных циклов. При этом в указанной параметрической области все другие предельные режимы функционирования неустойчивы.

Представленный результат позволяет легко строить ГГС обладающие любым, наперед заданным количеством стационаров или циклов. Для этого достаточно взять соответствующий симметричный орграф, построить на нем ГГС, например, первого типа.

Закономерно теперь спросить, насколько условие однотипности механизмов регуляторного контура критично для поведения ГГС?

Для исследования данного вопроса применимы методы дискретной математики. Основой является наблюдение, что для формирования нетривиальных режимов функционирования генной сети необходимо, чтобы регуляторные механизмы обладали определенной степенью пороговости, а базальные процессы инициации синтеза продуктов должны быть достаточно активными. В вышеизложенных критериях сказанное выражается в наличии некоторых минимальных, пороговых значений параметров γ и α .

Это позволяет ввести для описания регуляторных контуров генных сетей специальный класс автоматов, которые строятся на основе аддитивной и мультипликативной булевой функции преобразования числового вектора.

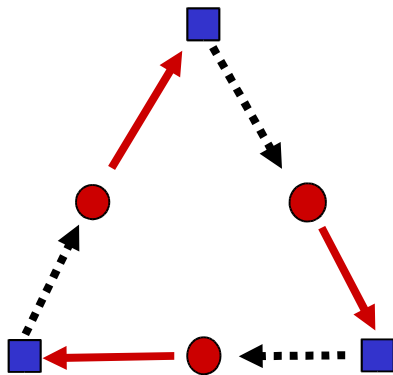
Изучение точек покоя таких автоматов решает поставленную задачу.

В настоящий момент нами получено описание точек покоя для автоматов, которые строятся на симметричных орграфах.

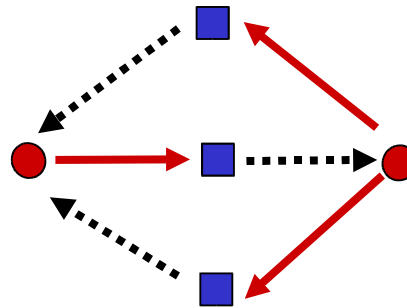
Представление регуляторного контура генной сети двудольным графом

Представим схему регулирования активности экспрессии генов в виде двудольного ориентированного графа $G(U_1, U_2, W_{12}, W_{21})$, в котором вершины первого типа (U_1) будем отождествлять с белками; вершины второго типа (U_2) – с независимыми механизмами регуляции; дугами из W_{12} , идущими из вершин первого типа в вершины второго типа, будем представлять вхождение белка в соответствующий механизм регуляции; а дуги из W_{21} будут означать действие механизма на определенный белок.

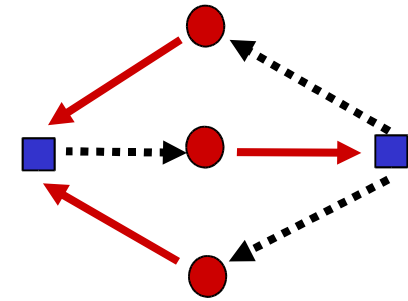
а)



б)



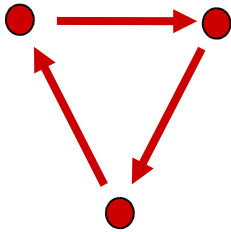
в)



Представление регуляторного контура генной сети орграфом

На вершинах первого типа двудольного графа $G(U_1, U_2, W_{12}, W_{21})$ построим также однодольный ориентированный граф $G(U_1, W)$, в котором дуги будут представлять вхождение конкретного белка в механизм регуляции экспрессии генов, на белки которых направлены дуги. Однодольный граф $G(U_1, W)$ будем называть ассоциированным с графом $G(U_1, U_2, W_{12}, W_{21})$.

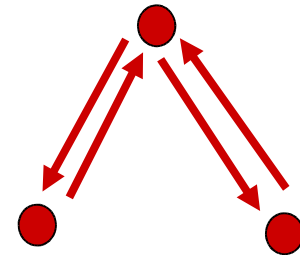
а)



б)



в)



Определение булевых функций, описывающих регуляторные механизмы

Свяжем с каждой вершиной первого типа u_i неотрицательную переменную x_i , изменяющуюся в пределах $[0, p_i]$, где p_i является верхним пределом изменения i -й переменной.

Зададим неотрицательное число q , неотрицательное целое k и положительные s_1, \dots, s_k . Через $B_0(y_1, \dots, y_k | q, s_1, \dots, s_k)$ будем обозначать булеву функцию k переменных, определенную в

$$R_+^k = \{(y_1, \dots, y_k) \mid y_i \geq 0, i = \overline{1, k}\}$$

, принимающую значение 0, если и только если $y_1^{s_1} \cdot \dots \cdot y_k^{s_k} \leq q^{\sum_{i=1}^k s_i}$

. В противном случае $B_0(y_1, \dots, y_k | q, s_1, \dots, s_k) = 1$. Если $k=0$, то по определению полагаем $B_0(\emptyset | q, 0) = 0$. Для отрицания $\neg B_0(y_1, \dots, y_k | q, s_1, \dots, s_k)$ введем обозначение $B_I(y_1, \dots, y_k | q, s_1, \dots, s_k)$.

Простейшими биологическими прообразами введенных функций являются: для B_0 — механизм порогового ингибирования (для B_I — механизм пороговой активации) транскрипционной активности генетического элемента мультимером, состоящим из s_1 молекул вида y_1, \dots, s_k молекул вида y_k . В общем случае s_1, \dots, s_k являются вещественными числами, называемыми коэффициентами Хилла, которые задают степень нелинейности вхождения соответствующего эффектора в регуляторный механизм.

Определение булевых функций, описывающих регуляторные механизмы (продолжение)

Пусть i номер вершины первого типа. Множество номеров вершин, из которых дуги в орграфе $G(U, W)$ идут в u_i , обозначим через D_i . Пусть в i -ю вершину направлены l_i дуг из вершин второго типа. Пусть они имеют номера $\sigma_i(j)$, $j=1, \dots, l_i$. Обозначим через $R_{i,j}$ множество номеров вершин первого типа, из которых дуги идут в вершину второго типа с номером $\sigma_i(j)$. Если вершина второго типа является корневой, то по определению положим $R_{i,j} = \emptyset$. Свяжем с каждой вершиной второго типа целое число $\delta_{i,j} \in \{0, 1\}$ и функцию $B_{\delta_{i,j}}$ и составим булеву функцию, которая описывает совокупный механизм регуляции активности i -го генетического элемента.

$$B_{[i]}(x_l | l \in D_i) = \bigvee_{j: \delta_{i,j}=0} B_{\delta_{i,j}}(x_r | r \in R_{i,j}, q_{i,j}, s_{i,j,1}, \dots, s_{i,j,l_{i,j}}) \vee \left(\bigwedge_{j: \delta_{i,j}=1} B_{\delta_{i,j}}(x_r | r \in R_{i,j}, q_{i,j}) \right)$$

Определения генетического автомата - дискретной модели регуляторного контура геной сети

Свяжем с каждой вершиной первого типа двудольного графа три неотрицательных числа α_i, δ_i, p_i и переменную x_i , принимающую целые значения в интервале $[0, p_i]$. Функцию

$$G_p(x_1, \dots, x_n) = (x_1^+, \dots, x_n^+)$$

$$x_i^+ = \begin{cases} \max(0, x_i - \delta_i), & B_i(x_j | j \in D_j) = 1 \\ \min(p_i, x_i + \alpha_i), & B_i(x_j | j \in D_j) = 0 \end{cases}$$

назовем генетическим автоматом (G -автоматом).

Биологическая значимость генетического автомата состоит в том, что его точки покоя соответствуют точкам покоя соответствующего регуляторного контура генной сети. При этом следует помнить, что в реальной генной сети реализация точки покоя зависит от реальных параметров механизмов. Т.е. ответ, который дает генетический автомат является условным, в том смысле, что он показывает регуляторный потенциал генной сети.

Теорема.

При изучении точек покоя можно ограничиться рассмотрением двузначных генетических автоматов с нулевыми порогами.

Определение.

Совокупность V вершин первого типа называется g -базой (двудольного, ассоциированного) орграфа, тогда и только тогда, когда (i) если вершина u_i является корневой в ассоциированном орграфе, то она обязательно лежит в V , (ii) если вершина u_i из V и не является корневой в ассоциированном орграфе, то 1) в любом не пустом $R_{i,j}$, таком что $\delta_{i,j}=0$, \exists вершина с номером из $U_1 \setminus V$, 2) либо не существует $R_{i,j}$, такое что $\delta_{i,j}=1$, либо всегда найдется хотя бы одно $R_{i,j}$, для которого $\delta_{i,j}=1$, такое что любая вершина с номером из $R_{i,j}$ принадлежит V , (iii) для любой вершины u_i из $U_1 \setminus V$ либо \exists не пустое $R_{i,j}$, для которого $\delta_{i,j}=1$, такое, что некоторая вершина с номером из $R_{i,j}$ принадлежит $U_1 \setminus V$, либо \exists не пустое $R_{i,j}$, для которого $\delta_{i,j}=0$, такое, что все вершины с номерами из $R_{i,j}$ принадлежат V .

БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ ОПРЕДЕЛЕНИЯ .

ВСЕ ВЕРШИНЫ ИЗ V СООТВЕТСТВУЮТ АКТИВНЫМ ГЕНАМ, А ВЕРШИНЫ ИЗ ДОПОЛНЕНИЯ – ПАССИВНЫМ. ПОЭТОМУ, ВСЕ КОНСТИТУТИВНО ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕСЯ ГЕНЫ ДОЛЖНЫ ВХОДИТЬ В МНОЖЕСТВО АКТИВНЫХ ГЕНОВ, ЧТО ЗАДАЕТСЯ УСЛОВИЕМ (I). НО ДЛЯ ТОГО ЧТОБЫ РЕГУЛИРУЕМЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЭЛЕМЕНТ ЭКСПРЕССИРОВАЛСЯ, ОН ДОЛЖЕН БЫТЬ АКТИВИРОВАН ИЛИ ИМЕТЬ НЕНУЛЕВОЙ БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ АКТИВНОСТИ. ДЛЯ ТОГО ЧТОБЫ НЕКОТОРЫЙ МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАЛ, НЕОБХОДИМО ЧТОБЫ ВСЕ АКТИВАТОРЫ, ВХОДЯЩИЕ В НЕГО, СИНТЕЗИРОВАЛИСЬ, Т.Е ДОЛЖНО ВЫПОЛНЯТЬСЯ УСЛОВИЕ (II2), А ВСЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОТКЛЮЧЕНЫ, Т.Е. ДОЛЖНО ВЫПОЛНЯТЬСЯ УСЛОВИЕ (II1). НАПРОТИВ, ВСЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ, ДЛЯ КОТОРЫХ СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ВЕРШИНЫ ЛЕЖАТ В $U_1 \setminus V$ БУДУТ ПАССИВНЫМИ ТОЛЬКО ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ УСЛОВИЯ (III).

ЛЕММА.

ПУСТЬ ПОСТРОЕН ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АВТОМАТ НА ДВУДОЛЬНОМ ОРГРАФЕ $G(U_1, U_2, W_{12}, W_{21})$. ТОГДА ЛЮБАЯ G -БАЗА V В $G(U_1, U_2, W_{12}, W_{21})$ ПОРОЖДАЕТ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ АВТОМАТЕ НЕПОДВИЖНУЮ ТОЧКУ ВИДА $X_i=1$, ЕСЛИ $X_i \in V$ И $X_i=0$, В ПРОТИВНОМ СЛУЧАЕ. ОБРАТНОЕ ТАКЖЕ ВЕРНО. ДЛЯ ЛЮБОЙ ТОЧКИ ПОКОЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АВТОМАТА, ПОСТРОЕННОГО НА ЗАРАНЕЕ ЗАДАННОМ ДВУДОЛЬНОМ ОРГРАФЕ $G(U_1, U_2, W_{12}, W_{21})$, ПОДМНОЖЕСТВО ВЕРШИН ПЕРВОГО ТИПА, *ИМЕЮЩИЕ НЕ НУЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПЕРЕМЕННЫХ X_p* ЯВЛЯЕТСЯ G -БАЗОЙ.



Дискретные методы изучения предельных режимов функционирования регуляторных контуров генных сетей



$$\Lambda(x_1, \dots, x_n) = \begin{cases} 0, & x_1 \cdots \cdots x_n > 0 \\ 1, & x_1 \cdots \cdots x_n = 0 \end{cases}$$

$$V(x_1, \dots, x_n) = \begin{cases} 0, & x_1 + \cdots + x_n > 0 \\ 1, & x_1 + \cdots + x_n = 0 \end{cases}$$

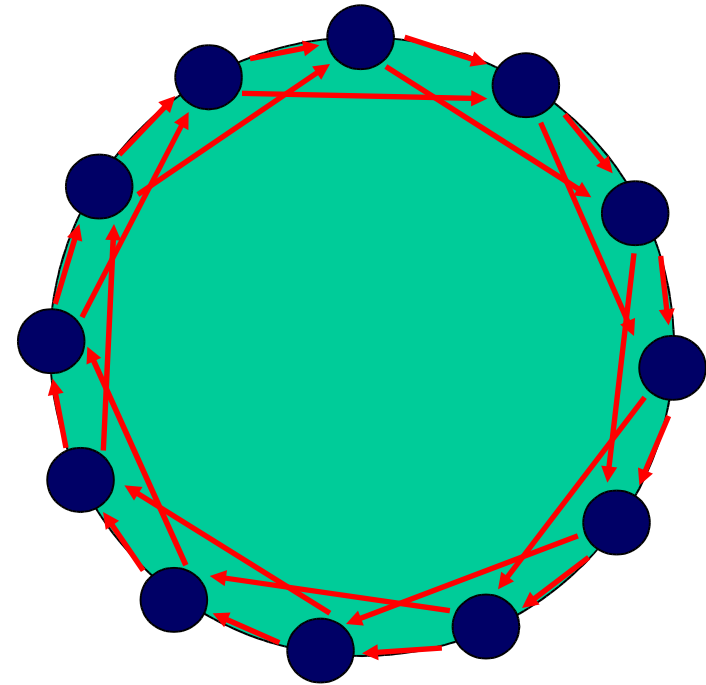
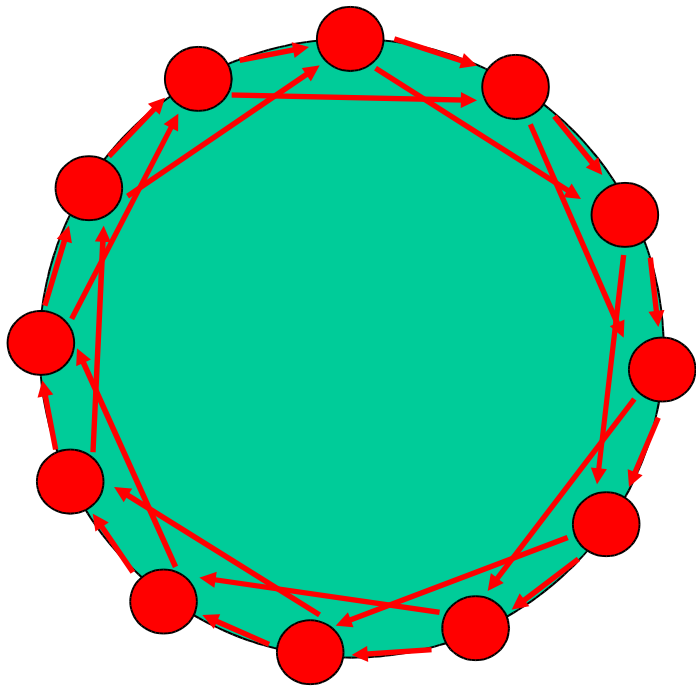
$$x'_i = \begin{cases} x_i - 1, & \Lambda(x, x \in X_i) = 0, x_i > 0 \\ x_i, & \Lambda(x, x \in X_i) = 0, x_i = 0 \\ x_i, & \Lambda(x, x \in X_i) = 1, x_i = p - 1 \\ x_i + 1, & \Lambda(x, x \in X_i) = 1, x_i < p - 1 \end{cases}$$

$$x'_i = \begin{cases} x_i - 1, & V(x, x \in X_i) = 0, x_i > 0 \\ x_i, & V(x, x \in X_i) = 0, x_i = 0 \\ x_i, & V(x, x \in X_i) = 1, x_i = p - 1 \\ x_i + 1, & V(x, x \in X_i) = 1, x_i < p - 1 \end{cases}$$

Неподвижные точки генетических автоматов на симметричных орграфах

Исследования генетических автоматов привели к получению следующих важных результатов

- 1) Доказан (n,k) -критерий для генетических аддитивных и мультипликативных автоматов на симметричных орграфах
- 2) доказано, что в генетических ам-автоматах построенных на симметричных орграфах может быть не более 2-х точек покоя.



● Вершины, регулирующие по аддитивному механизму

● Вершины, регулирующие по мультипликативному механизму

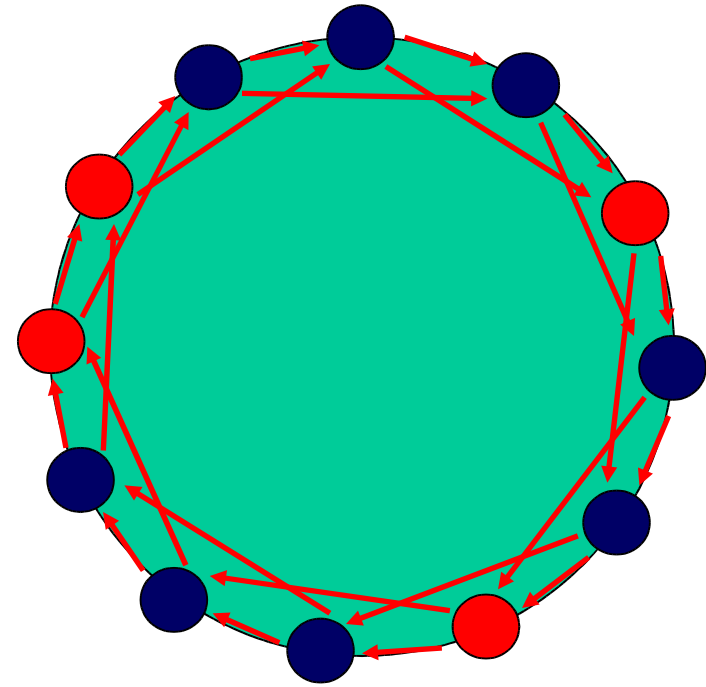
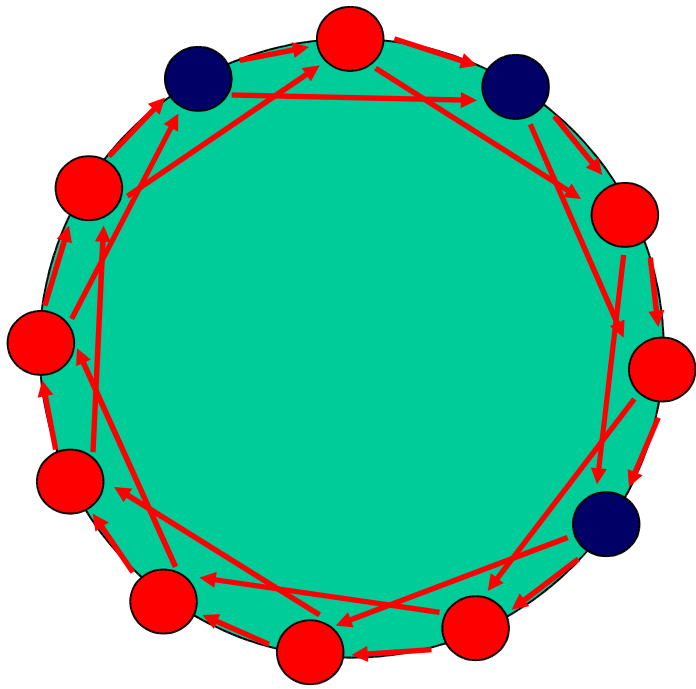


(n,k)-Критерий

О неподвижных точках аддитивных и мультипликативных генетических автоматов на симметричных орграфах.

Пусть d - наибольший общий делитель n и k .

- 1. Если $d=k$, то аддитивный и мультипликативный генетические автоматы, построенные на симметричном орграфе имеют d неподвижных точек .**
- 2. Если $d \neq k$, то аддитивный и мультипликативный генетические автоматы, построенные на симметричном орграфе не имеют неподвижных точек.**



● Вершины, регулирующие по аддитивному механизму

● Вершины, регулирующие по мультипликативному механизму



Теорема об устойчивых точках симметричных аддитивно-мультипликативных генетических автоматов



Теорема

- 1) Пусть одна вершина орграфа G_{nk} является мультипликативной, а остальные - аддитивны. Тогда, для любых n и k , am -автомат имеет единственную неподвижную точку.
- 2) Пусть две вершины орграфа $G_{n,3}$ являются мультипликативными, а остальные - аддитивны. Тогда, для любого $n \geq 3$ am -автомат:
 - а) имеет единственную неподвижную точку, если мультипликативные вершины расположены не подряд;
 - б) если мультипликативные вершины расположены подряд, то имеется три случая:
 - если $\text{rest}(n,3)=1$, то имеется единственная неподвижная точка,
 - если $\text{rest}(n,3)=0$, то имеется одна неподвижная точка,
 - Если $\text{rest}(n,3)=2$, то неподвижных точек нет.
- 3) Пусть две вершины орграфа G_{nk} являются мультипликативными, а остальные - аддитивны. Тогда для любых $n, k > 3$, am -автомат имеет единственную неподвижную точку.
- 4) Аддитивно-мультипликативный генетический автомат построенный на орграфе $G_{n,k}$ ($n \geq k \geq 3$) с произвольной раскраской имеет не более двух неподвижных точек.