



Письма

в

ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ

Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding

Обзоры • Оригинальные статьи • Воспоминания

2020
ДЕКАБРЬ

Том 6
№4

Научный рецензируемый журнал

Листья



ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ

Основан в 2015 году

Периодичность один раз в квартал

DOI 10.18699/Letters2020-6-28

Учредитель

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Главный редактор

А.В. Кочетов – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора

Н.П. Гончаров – академик РАН, д-р биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Е.А. Салина – д-р биол. наук, профессор (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь

О.Ю. Шоева – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Редакционная коллегия

А.И. Абугалиева – д-р биол. наук, профессор (Казахский НИИ земледелия и растениеводства, пос. Алмалыбак, Казахстан)

О.С. Афанасенко – академик РАН, д-р биол. наук, профессор (Всероссийский НИИ защиты растений, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия)

М.А. Вишнякова – д-р биол. наук, профессор (Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н.И. Вавилова, Россия)

Т.А. Гавриленко – д-р биол. наук, профессор (Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н.И. Вавилова, Россия)

Ю.Э. Гербек – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Е.И. Гулятьева – д-р биол. наук (Всероссийский НИИ защиты растений, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия)

Н.И. Дубовец – чл.-кор. НАН Беларуси, д-р биол. наук, доцент (Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь)

И.К. Захаров – д-р биол. наук, профессор (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, Россия)

К.В. Крутовский – канд. биол. наук, профессор (Гёттингенский университет им. Георга-Августа, Гёттинген, Германия)

А.М. Кудрявцев – д-р биол. наук (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия)

С.А. Лашин – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

А.Ю. Летягин – д-р мед. наук, профессор (НИИКЭЛ – филиал СО РАН, Новосибирск, Россия)

П.Н. Мальчиков – д-р с.-х. наук (Самарский НИИ сельского хозяйства им. Н.М. Тулайкова, пос. Безенчук, Россия)

Е.А. Орлова – канд. с.-х. наук (СибНИИРС – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

А.С. Пилипенко – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, Россия)

Ю.И. Рагино – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

И.Д. Рашаль – академик Латвийской АН, д-р биол. наук, профессор (Институт биологии Латвийского университета, Саласпилс, Латвия)

Р.Р. Садоян – д-р биол. наук, доцент (Армянский государственный педагогический университет им. Хачатура Абовяна, Ереван, Армения)

А.А. Соловьев – д-р биол. наук, профессор (Всероссийский НИИ сельскохозяйственной биотехнологии, Москва, Россия)

Н.А. Сурин – академик РАН, д-р с.-х. наук, профессор (Федеральный исследовательский центр КНЦ СО РАН – обособленное подразделение Красноярский НИИ сельского хозяйства, Россия)

В.А. Трифонов – д-р биол. наук, профессор (Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия)

В.С. Фишман – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

С.В. Шеховцов – канд. биол. наук (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия)

Scientific Peer Reviewed Journal

Letters

to

VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING

Founded in 2015

Published once a quarter

DOI 10.18699/Letters2020-6-28

Founder

Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Editor-in-Chief

A.V. Kochetov – Dr. Sci. in Biol., Corr. Member of the RAS (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

N.P. Goncharov – Dr. Sci. in Biol., Full Member of the RAS (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

E.A. Salina – Dr. Sci. in Biol., Professor (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Executive Secretary

O.Yu. Shoeva – Cand. Sci. in Biol. (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Editorial board

A.I. Abugalieva – Dr. Sci. in Biol., Professor (Kazakh Research Institute of Agriculture and Plant Growing, Almalyk, Kazakhstan)

O.S. Afanassenko – Dr. Sci. in Biol., Full Member of the RAS Professor (All-Russia Research Institute for Plant Protection,
St. Petersburg, Russia)

M.A. Vishnyakova – Dr. Sci. in Biol., Professor (N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources, St. Petersburg, Russia)

T.A. Gavrilenko – Dr. Sci. in Biol., Professor (N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources, St. Petersburg, Russia)

Yu.E. Herbeck – Cand. Sci. in Biol. (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

E.I. Gulyaeva – Dr. Sci. in Biol. (All-Russia Research Institute for Plant Protection, St. Petersburg, Russia)

N.I. Dubovets – Dr. Sci. in Biol., Corr. Member of the NASB, Docent (Institute of Genetics and Cytology of National Academy
of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus)

I.K. Zakharov – Dr. Sci. in Biol., Professor (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

K.V. Krutovsky – Cand. Sci. in Biol., Professor (Georg-August University of Göttingen, Göttingen, Germany)

A.M. Kudryavtsev – Dr. Sci. in Biol. (Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, Russia)

S.A. Lashin – Cand. Sci. in Math. Biol. Bioinf. (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

A.Y. Letyagin – Dr. Sci. in Med., Professor (Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

P.N. Malchikov – Dr. Sci. in Agricul. (Tulaikov Research Institute of Agriculture, Russian Agricultural Academy, Bezenchuk, Russia)

E.A. Orlova – Cand. Sci. in Agricul. (Siberian Research Institute of Plant Production and Breeding – Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

A.S. Pilipenko – Cand. Sci. in Biol. (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

Yu.I. Ragino – Dr. Sci. in Med., Corr. Member of the RAS, Professor (Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

I. Rashal – Dr. Sci. in Biol., Full Member of the LAS, Professor (Institute of Biology, University of Latvia, Salaspils, Latvia)

R.R. Sadoyan – Dr. Sci. in Biol., Docent (Armenian State Pedagogical University after Kh. Abovyan, Yerevan, Armenia)

A.A. Soloviev – Dr. Sci. in Biol., Professor (All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia)

N.A. Surin – Dr. Sci. in Agricul., Corr. Member of the RAS, Professor (Krasnoyarsk Research Institute of Agriculture –
Division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center, SB RAS", Krasnoyarsk, Russia)

V.A. Trifonov – Dr. Sci. in Biol., Professor (Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk,
Russia)

V.S. Fishman – Cand. Sci. in Biol. (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

S.V. Shekhovtsov – Cand. Sci. in Biol. (Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ • 2020 • 6 • 4

Обзоры

- 164 Виталий Александрович Лихошвай:
первые шаги в науке
С.И. Бажан
- 168 О решенных и нерешенных проблемах биологии
в исследованиях В.А. Лихошвая
Т.М. Хлебодарова
- 179 В память о Виталии Александровиче Лихошвае,
научном наставнике и учителе
А.В. Ратушный

Оригинальные статьи

- 185 О новом методе решения одной
биологической задачи большой размерности
Г.В. Демиденко
- 188 Комбинаторная и геометрическая структуры моделей
кольцевых генных сетей
В.П. Голубятников, Л.С. Минушкина (на англ. языке)

Воспоминания

- 193 Памяти Виталия Александровича Лихошвая:
уроки, беседы и воспоминания
*М.С. Савина, Ф.В. Казанцев, К.Д. Безматерных,
Д.Н. Штокало, В.В. Миронова, И.Р. Акбердин*
- 199 В.А. Лихошвай: учитель, ученый, собеседник
А.И. Клименко
- 201 Виталик в наших сердцах
В.А. Мордвинов

CONTENTS • 2020 • 6 • 4

Reviews

- 164 Vitaly A. Likhoshvai:
the first steps in science
S.I. Bazhan
- 168 On solved and unresolved biology problems
in research of V.A. Likhoshvai
T.M. Khlebodarova
- 179 In memory of Vitaly A. Likhoshvai,
scientific mentor and teacher
A.V. Ratushny

Original articles

- 185 On a new method for solving
a biological problem of high dimension
G.V. Demidenko
- 188 Combinatorics and geometry of circular gene
networks models
V.P. Golubyatnikov, L.S. Minushkina

Memoirs

- 193 In memory of Vitaly A. Likhoshvai:
lessons, conversations and memories
*M.S. Savina, F.V. Kazantsev, K.D. Bezmaternykh,
D.N. Shtokalo, V.V. Mironova, I.R. Akberdin*
- 199 V.A. Likhoshvai as an educator,
a scientist, an interlocutor
A.I. Klimenko
- 201 Vitalik in our hearts
V.A. Mordvinov

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-20

Обзор

Виталий Александрович Лихошвай: первые шаги в науке

С.И. Бажан ✉

Аннотация: В статье представлена информация о первых шагах научной деятельности В.А. Лихошвая, которую он начинал во Всесоюзном научно-исследовательском институте молекулярной биологии (ныне ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») сразу после окончания в 1976 году механико-математического факультета НГУ. Показана его трансформация из студента-математика в талантливого ученого в области математической теории биологических процессов. В популярной форме описан обобщенный химико-кинетический метод моделирования сложных молекулярно-генетических систем, который стал для Виталия Александровича удачным стартом, определившим дальнейшие направления его научных исследований.

Ключевые слова: В.А. Лихошвай; моделирование молекулярно-генетических систем; обобщенный химико-кинетический метод моделирования; метод Гира; метод дробных шагов.

Для цитирования: Бажан С.И. Виталий Александрович Лихошвай: первые шаги в науке. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):164-167. DOI 10.18699/Letters2020-6-20

Review

Vitaly A. Likhoshvai: the first steps in science

S.I. Bazhan ✉

Abstract: The article provides information on the first steps of V.A. Likhoshvai scientific activity, which he started at the All-Union Scientific Research Institute of Molecular Biology (now State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector") immediately after graduating in 1976 from the Faculty of Mechanics and Mathematics of Novosibirsk State University. His transformation from a student of mathematics into a talented scientist in the field of the mathematical theory of biological processes is described. A generalized chemical-kinetic method for simulating complex molecular-genetic systems is described in a popular form, which became a good start for Vitaly Likhoshvai, that determined the further directions of his scientific research.

Key words: V.A. Likhoshvai; molecular genetic systems simulation; generalized chemical-kinetic method for simulating; Gear's method; fractional steps method.

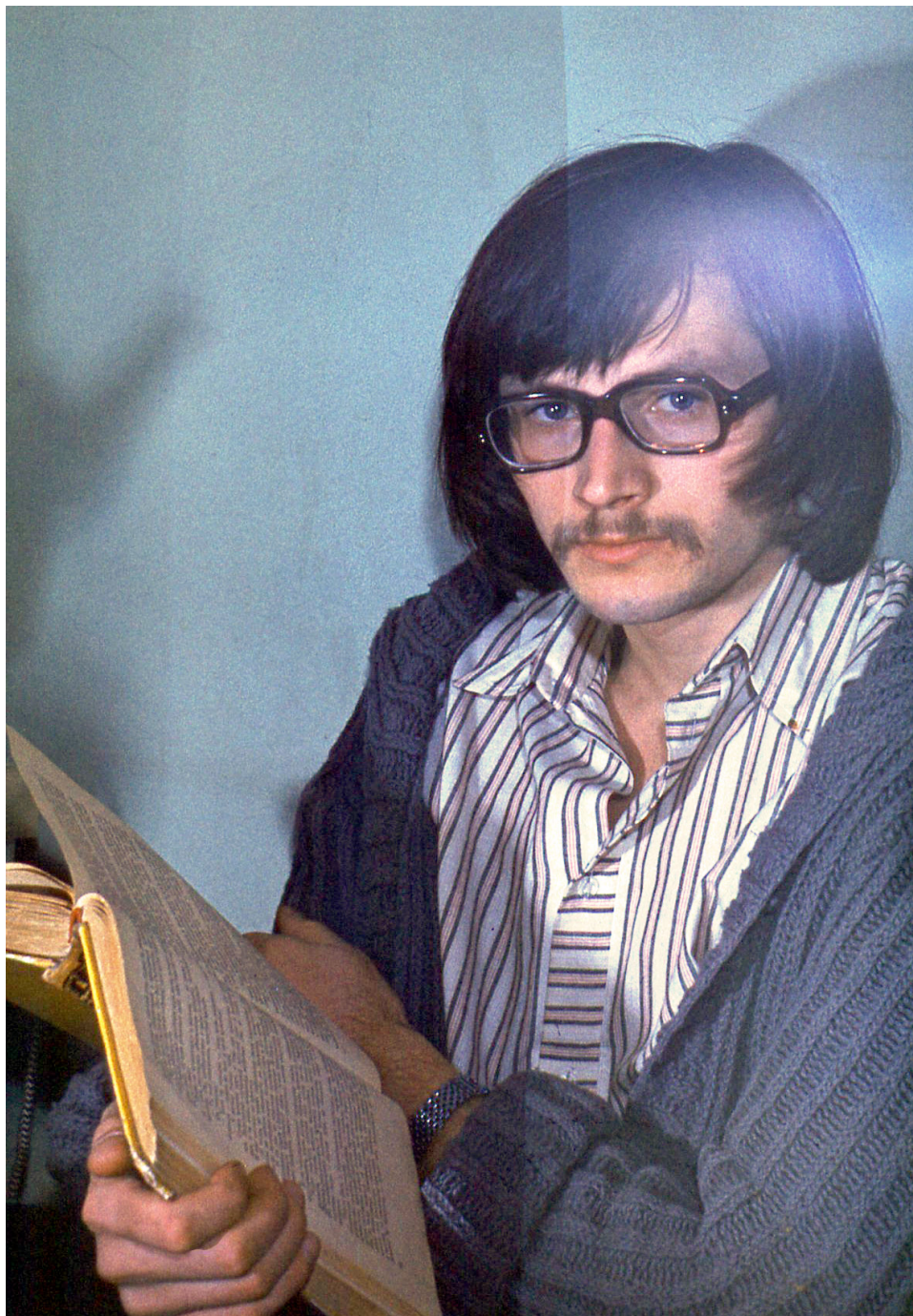
For citation: Bazhan S.I. Vitaly Likhoshvai: the first steps in science. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):164-167. DOI 10.18699/Letters2020-6-20 (in Russian)

Я познакомился с Виталием Александровичем Лихошваем в июне 1976 года. Это произошло в стенах Всесоюзного научно-исследовательского института молекулярной биологии (ВНИИ МБ), ныне Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». ВНИИ МБ был организован в 1974 году, в 1975 году его возглавил Лев Степанович Сандахчиев, который сформировал структуру института и лично занимался подбором кадров. Фактически ВНИИ МБ развивался как многопрофильный институт с широким набором специальностей. Отдел математического моделирования был одним из первых отделов, организованных во ВНИИ МБ. Первым руководителем отдела был Ю.Н. Ватолин. Я был принят во ВНИИ МБ и зачислен в отдел математического моделирования в ноябре 1975 года после окончания

аспирантуры ИЦиГ СО АН СССР. Поскольку при подборе кадров Л.С. Сандахчиев отдавал предпочтение молодым специалистам, то очередное пополнение отдела произошло в середине 1976 года из числа студентов, выпускников физического и механико-математического факультетов НГУ, среди которых был Виталий Александрович, выпускник кафедры алгебры и математической логики.

Практически сразу у меня с Виталием Александровичем образовался прочный тандем, который сблизил нас не только по работе, но и по жизни. Наше сотрудничество очень быстро переросло в дружбу, мы дружили семьями, вместе проводили отпуска, поэтому я позволю себе здесь называть его по имени, опуская отчество.

Итак, трудовая научная деятельность Виталия началась



Виталий Лихошвай, 1977–1978

с его приходом во ВНИИ МБ. Для него, как, впрочем, и для всех, кто сюда устроился, всё здесь было впервые, в том числе новый коллектив, новые направления и задачи исследования. Но если мне и многим другим, кто стоял у истоков «Вектора», пришлось переквалифицироваться для работы в области вирусологии, имея за спиной биологическое, химическое или медицинское образование и опыт научной работы, то Виталию, «чистому» математику, пришлось не просто переквалифицироваться, а фактически с нуля начинать постигать азы молекулярной биологии.

Перед нами стояла задача научиться моделировать регуляцию и функционирование сложных молекулярно-генетических систем (МГС), состоящих из множества взаимосвязанных компонентов и потому требующих особых методов математического моделирования. Такие методы формализации должны были обеспечивать возможность анализа не только исходных МГС, но и моделирования динамики поведения практически любых генетических вариантов, которые можно конструировать на их основе. Иными словами, модель МГС должна разрабатываться как конструктор, со-

стоящий из множества моделей элементарных подсистем, которые в дальнейшем могут использоваться для конструирования практически неограниченного многообразия генетических вариантов, отличающихся от исходной МГС.

После того как задача была обозначена, нужно было выбрать метод формализации и придумать алгоритм построения и расчета моделей. Здесь проявились аналитический пытливый ум и логическое мышление Виталия, которые помогли ему быстро войти в суть проблемы. Системный взгляд на проблему позволил ему целенаправленно подойти к изучению объекта исследования. Имея широкий кругозор и склонность к самообразованию, он в очень короткий срок овладел ситуацией, что приблизило нас к решению поставленной задачи.

Систематизируя и логически увязывая между собой данные о структуре, регуляции и функционировании МГС, мы пришли к выводу, что функция конструктора моделей наиболее адекватно может быть описана в терминах реакций химической кинетики, поскольку такой подход является одним из наиболее естественных, а, следовательно, и перспективных методов моделирования динамики функционирования МГС. Данный метод получил название «обобщенный химико-кинетический метод моделирования» (ОХКММ) (Likhoshvai et al., 2000).

Основу предложенного метода составляет блочный способ моделирования. Сначала исходная система представляется в виде отдельных элементов с выделением элементарных процессов, описывающих функционирование этих элементов. При этом основным свойством элементарного процесса является его локальная независимость от других процессов, то есть модель элементарного процесса в любой момент времени вполне характеризуется значениями входных переменных и собственным внутренним законом функционирования. Моделирование элементарных процессов осуществляется с помощью формальных блоков. Формальные блоки представляют собой модели химико-кинетических процессов, функционирование которых однозначно характеризуется упорядоченными списками динамических переменных и параметров и описывается системами обыкновенных дифференциальных уравнений в условиях идеального перемешивания. Модель всей системы строится из этих блоков по определенным правилам.

После того как мы определились с методом формализации, нужно было выбрать подходящий метод расчета моделей, построенных из элементарных блоков, в которых законы изменения мгновенных скоростей продуктов задаются системами обыкновенных дифференциальных уравнений. Важным свойством этих моделей было то, что для их построения применимо правило суммирования правых частей. Формально такие модели относятся к классу систем нелинейных дифференциальных уравнений. Для интегрирования таких систем мы выбрали метод Гира (Gear, 1967) и метод дробных шагов Яненко (Яненко, 1967). Второй метод интегрирования обладает замечательным свойством, которое делает его исключительно перспективным в области моделирования биосистем, построенных в терминах ОХКММ. Действительно, применение этого метода для численного решения системы дифференциальных уравнений

заключается в независимом на каждом шаге интегрировании расчете каждого элементарного блока, составляющего модель. Другими словами, каждый шаг интегрирования расщепляется на такое количество подшагов, из скольких элементарных блоков состоит модель. Данное свойство мы использовали в качестве алгоритма расчета моделей, конструируемых из элементарных блоков в терминах ОХКММ. Метод дробных шагов, позволяющий рассчитывать модель путем ее расщепления по элементарным блокам, стал неотъемлемой частью компьютерной модели биосистемы.

Разработка обобщенного химико-кинетического метода моделирования была нашим коллективным творчеством (Likhoshvai et al., 2000), в котором ключевая роль в разработке компьютерной модели и программного обеспечения принадлежала Виталию.

Здесь важно отметить, что предложенная технология блочного моделирования на основе обобщенного химико-кинетического подхода позволяет алгоритмизировать процедуру построения и исследования моделей сложных молекулярно-генетических систем. Преимущество блочной технологии моделирования заключается в том, что математическая модель является открытой, то есть она может быть легко модифицирована путем добавления или удаления определенных блоков.

Модельной системой для разработки этой технологии стала молекулярно-генетическая система регуляции и функционирования бактериофага λ . Полученные результаты легли в основу кандидатской диссертации Виталия Александровича «Математическое моделирование внутриклеточного онтогенеза фага лямбда», которую он защитил в 1985 году по специальности «молекулярная биология». Здесь Виталий проявил себя высококвалифицированным специалистом как в области математики, так и в области молекулярной биологии. Я был научным руководителем его диссертационной работы, при этом Виталий был моим первым дипломированным соискателем. Результаты, полученные при моделировании внутриклеточного онтогенеза фага λ и некоторых его мутантов, продемонстрировали универсальные свойства предложенного алгоритма, поскольку генерируемые на его основе модели хорошо описывали имеющиеся в то время экспериментальные данные.

Следует отметить, что обобщенный химико-кинетический метод моделирования обеспечивает необходимые средства для моделирования закономерностей функционирования молекулярно-генетических систем, структурно-функциональная организация которых полностью определяется структурой генома, лежащей в основе конкретной генной сети, и связями между входящими в данный геном элементами. Важно отметить, что в рамках ОХКММ структура генома описывается наиболее естественным способом – в виде генетической карты, которая представляет собой линейно упорядоченный список ориентированных генетических элементов, модели которых хранятся в базе.

Технология ОХКММ обеспечивает все основные этапы построения и анализа моделей МГС, включая:

- интеграцию и обобщение существующих знаний в рамках концептуально-логической модели;
- анализ данных и формулировку гипотез;

- построение и верификацию модели;
- проверку гипотез и генерацию новых знаний в данной предметной области.

Действительно, динамическая модель МГС, после того как она разработана и адаптирована, становится инструментом исследования биосистемы в зависимости от внешних воздействий на любом этапе ее функционирования и с ее помощью можно ставить и решать задачи, которые затруднительно или вообще невозможно проводить в натурном эксперименте. Фактически модель в этом случае служит инструментом приобретения новых знаний о закономерностях поведения биосистемы.

Таким образом, обобщенный химико-кинетический метод моделирования был для Виталия удачным стартом, который определил дальнейшие направления его научных исследований. В наших совместных исследованиях мы применяли этот метод для моделирования индукции и антивирусного действия интерферона (Bazhan et al., 1995; Belova et al., 1995), одиночного цикла внутриклеточного размножения вируса гриппа (Бажан и др., 2009), а также для исследования механизмов репликации ВИЧ-1 (Likhoshvai et al., 2014; Ratushny et al., 2017). После перехода в 1997 году Виталия в Институт цитологии и генетики он широко использовал этот метод для моделирования генных сетей (Лихошвай и др., 2001). Докторская диссертация «Математическое моделирование и компьютерный анализ генных сетей» была посвящена дальнейшему развитию методологии моделирования молекулярно-генетических систем, включающей обобщенный химико-кинетический метод моделирования элементарных подсистем в терминах биохимических схем и обобщенных функций Хилла как оригинальный стандарт, реализующий иерархический подход к конструированию моделей генных сетей.

В данной статье я преследовал цель рассказать о первых шагах Виталия в науке в период его работы во ВНИИ МБ / ГНЦ ВБ «Вектор». Признание его как талантливого ученого в области математической теории биологических процессов произошло в период его работы в Институте цитологии и генетики СО РАН. Его научные интересы были связаны с развитием методов и теории математического моделирования молекулярно-генетических систем. Наиболее значимые результаты, полученные Виталием в этот период в различных областях математической биологии, представлены его коллегами и учениками (Т.М. Хлебодаровой, А.В. Ратушным, М.С. Савиной, Ф.В. Казанцевым, К.Д. Безматерных, Д.Н. Штокало, В.В. Мироновой, И.Р. Акбердиным и другими) в статьях, опубликованных в настоящем выпуске журнала (Ратушный, 2020; Савина и др., 2020; Хлебодарова, 2020).

Список литературы / References

Бажан С.И., Кашеварова Н.А., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А., Колчанов Н.А. Математическая модель внутриклеточного размножения вируса гриппа. *Биофизика*. 2009;54(6):1066-1080. [Bazhan S.I., Kashevarova N.A., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A.,

Kolchanov N.A. A mathematical model of the intracellular reproduction of the influenza virus. *Биофизика*. 2009;54(6):1066-1080. (in Russian)]

Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Ратушный А.В., Ананько Е.А., Игнатова Е.В., Подколдная О.В. Обобщенный химико-кинетический метод моделирования генных сетей. *Молекулярная биология*. 2001;35(6):1072-1079.

[Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Ratushnyi A.V., Ananko E.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.V. Generalized chemical-kinetic method for modeling gene networks. *Molekulyarnaya Biologiya = Mol. Biol.* 2001a;35(6):1072-1079. (in Russian)]

Ратушный А.В. В память о Виталии Александровиче Лихошвае, научном наставнике и учителе. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22.

[Ratushny A.V. In memory of Vitaly A. Likhoshvai, scientific mentor and teacher. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22. (in Russian)]

Савина М.С., Казанцев Ф.В., Безматерных К.Д., Штокало Д.Н., Миронова В.В., Акбердин И.Р. Памяти Виталия Александровича Лихошвай: уроки, беседы и воспоминания. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25.

[Savina M.S., Kazantsev F.V., Bezmaternykh K.D., Shtokalo D.N., Mironova V.V., Akberdin I.R. In memory of Vitaly A. Likhoshvai: lessons, conversations and memories. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25. (in Russian)]

Хлебодарова Т.М. О решенных и нерешенных проблемах биологии в исследованиях В.А. Лихошвай. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21.

[Khlebodarova T.M. On solved and unresolved biology problems in research of V.A. Likhoshvai. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21. (in Russian)]

Яненко Н.Н. Метод дробных шагов решения многомерных задач математической физики. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1967;196 с.

[Yanenko N.N. The method of fractional steps for solution of multidimensional problems of mathematical physics. Novosibirsk: Science. Siberian branch, 1967;196 p. (in Russian)]

Bazhan S.I., Likhoshvai V.A., Belova O.E. Theoretical analysis of the regulation of interferon expression during priming and blocking. *J. Theoretical Biol.* 1995;175:149-160.

Belova O.E., Likhoshvai V.A., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. Computer system for investigation and integrated description of molecular-genetic system regulation of interferon induction and action. *Comput. Appl. Biosci.* 1995;11(2):213-218.

Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Bazhan S.I., Gainova I.A., Chereshev V.A., Bocharov G.A. Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components. *BMC Genomics*. 2014;15(12):S1. DOI 10.1186/1471-2164-15-S12-S1.

Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Vatolin Yu.N., Bazhan S.I. A Generalized chemical kinetic method for simulating complex biological systems. A computer model of λ phage ontogenesis. *Comput. Technolog.* 2000;5:87-99.

Gear C.W. The numerical integration of ordinary differential equations. *Math. Comp.* 1967;146-156.

Ratushny A.V., De Leenheer P., Bazhan S.I., Bocharov G.A., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. On the Potential for Multiscale Oscillatory Behavior in HIV (Chapter 34). In *Global Virology II – HIV and NeuroAIDS / P. Shapshak, A.J. Levine, B.T. Foley, C. Somboonwit, E. Singer, F. Chiappelli, J.T. Sinnott (Eds.)*. New York, NY 10013, USA: Springer Science+Business Media LLC 2017;897-924. DOI 10.1007/978-1-4939-7290-6.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 21.09.2020. После доработки 16.10.2020. Принята к публикации 16.10.2020.

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-21

Обзор

О решенных и нерешенных проблемах биологии в исследованиях В.А. Лихошвая

Т.М. Хлебодарова ✉

Аннотация: В обзоре представлена история исследований ряда проблем эволюционной и клеточной биологии, выполненных В.А. Лихошваем – математиком, посвятившим жизнь анализу закономерностей биологических процессов методами математического моделирования. Всеми своими исследованиями В.А. Лихошвай старался показать и доказать, что метод математического моделирования в биологии в умелых руках не менее эффективен, чем в физике, и с его помощью можно открывать законы функционирования живых систем, особенно в тех областях биологии, в которых трудно или невозможно поставить эксперимент. К таковым он относил эволюционную биологию. В первой части обзора рассмотрены работы В.А. Лихошвая, связанные с анализом механизмов возникновения фенотипической множественности и их роли в эволюции живых организмов, а также механизмов, лежащих в основе феномена прерывистой эволюции. Результатом этих исследований стали оригинальные гипотезы о происхождении клеток-персистеров и роли полового размножения в возникновении сложной динамики в развитии биоты на Земле. Во второй части обзора рассмотрен большой цикл исследований, выполненный В.А. Лихошваем с коллегами, посвященный анализу механизмов возникновения хаоса в генных сетях. В работах показано, что хаотическим потенциалом обладают все молекулярно-генетические системы, которые контролируются по механизму обратной связи. Одной из них является система локальной трансляции в активированном синапсе, изучение которой позволило представить совершенно новый взгляд на причину возникновения синаптопатологий и связанных с ними аутистических расстройств.

Ключевые слова: динамические системы; сложная динамика; хаос и гиперхаос; локальная трансляция; фенотипическая множественность; нейтрально-сопряженная коэволюция; прерывистая эволюция; математическое моделирование.

Благодарности: Работа выполнена в рамках программы фундаментальных исследований Сибирского отделения Российской академии наук, проект № 0324-2019-0040-С-01.

Для цитирования: Хлебодарова Т.М. О решенных и нерешенных проблемах биологии в исследованиях В.А. Лихошвая. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21

Review

On solved and unresolved biology problems in research of V.A. Likhoshvai

Т.М. Khlebodarova ✉

Abstract: The review is devoted to the history of research related to the solution of a number of problems of evolutionary and cellular biology, presented in the works of V.A. Likhoshvai, a mathematician who devoted his life to the analysis of the laws of biological processes by methods of mathematical modeling. With all his research he tried to show and prove that the method of mathematical modeling in biology (in skilled hands) is no less effective than in physics, and is able to open the laws of functioning of living systems, especially in those areas of biology where it is difficult or impossible to set up an experiment. He referred to evolutionary biology as such. In the first part of the review, V.A. Likhoshvai's works related to the analysis of the mechanisms of phenotypic plurality and their role in the evolution of living organisms, as well as the mechanisms underlying the phenomenon of discontinuous evolution, were considered. These studies have resulted in original hypotheses about the origin of persister cells and about the role of sexual reproduction in the emergence of complex dynamics in the development of biota on Earth. In the second part of the review, we consider a series of V.A. Likhoshvai and his colleagues' studies devoted to the analysis of mechanisms of chaos origin in gene networks. They showed that all molecular genetic systems, which are controlled by the feedback mechanism, have chaotic potential. One of them is the system of local translation in activated synapse, the analysis of which allowed us to present a completely new view on the cause of synaptopathologies and related autism disorders.

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Курчатовский геномный центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
Kurchatov Genomic Center of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 tamara@bionet.nsc.ru Хлебодарова Т.М., 2020

Key words: dynamic systems; complex dynamics; chaos and hyperchaos; local translation; phenotypic plurality; neutrally coupled coevolution; punctuated evolution; mathematical modeling.

For citation: Khlebodarova T.M. On solved and unresolved biology problems in research of V.A. Likhoshvai. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):168–178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21 (in Russian)

*Памяти В.А. Лихошвай
(29.06.1954 – 10.02.2019)*

У Виталия Александровича Лихошвай было два любимых афоризма: высказывание Иммануила Канта «В каждой естественной науке заключено столько истины, сколько в ней есть математики» и выражение, которое приписывается немецкому физику Кирхгофу, – «Нет ничего практичнее хорошей теории». Этими изречениями он всегда начинал или заканчивал свои доклады.

Виталий Александрович был абсолютно убежден, что пройдет совсем немного времени и математика в биологии станет таким же мощным инструментом познания законов функционирования живых систем, каковым она является в физике, и разработка математической теории биологических процессов будет предшествовать постановке эксперимента. То есть эксперимент станет более целенаправленным и осознанным. Более того, Виталий Александрович считал, что в тех биологических науках, в которых трудно или практически невозможно поставить эксперимент, метод математического моделирования – основной инструмент познания закономерностей функционирования биологических процессов. К таковым он в частности относил эволюционную биологию.

К решению каждого вопроса В.А. Лихошвай подходил с точки зрения того, что живые системы на всех уровнях организации являются системами динамическими, открытыми и нелинейными и метод математического моделирования потенциально способен открывать законы их функционирования. Виталий Александрович считал, что чем глобальнее система, тем фундаментальнее и одновременно проще по сути, но не по содержанию должны быть законы, определяющие ее функционирование.

В последние 10 лет я бы выделила всего два направления в работах Виталия Александровича: исследование роли сложной динамики и хаоса в функционировании генных сетей и изучение закономерностей функционирования и эволюции живых систем, причем второе в последние 3–4 года стало основным. В его ближайших планах была разработка двух теорий: динамической теории происхождения сложности у одноклеточных организмов и математической теории прерывистой эволюции глобальных экосистем.

Математические модели эволюции

Происхождение сложности в эволюции одноклеточных организмов

Эта тема возникла в наших исследованиях на стыке двух направлений. Первое было связано с желанием Виталия Александровича использовать накопленный в отделе системной биологии материал по моделированию метаболи-

ческих и молекулярно-генетических процессов у бактерий (более 300 моделей) для создания «электронной клетки». Модели были разработаны коллективом отдела при выполнении проекта с японской фирмой «Аджиномото» в 2004–2006 годах под руководством В.А. Лихошвай (рис. 1) и не могли быть использованы (согласно договору) в течение двух последующих лет.

Для активизации этого направления работ в 2010 году Виталий Александрович начал разрабатывать модель клеточного цикла бактерий и пригласил меня участвовать в ее создании в качестве биолога-эксперта. Постепенно сложился коллектив, заинтересованный в создании «электронной клетки» (Акбердин и др., 2013). Однако со временем это направление угасло, и не исключено, что это было связано в том числе со сменой интересов самого В.А. Лихошвай.

Второе направление было связано с моим настойчивым желанием найти прототип биологического процесса для модели простейшей саморазвивающейся системы, разработанной Виталием Александровичем ранее (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004). Дело в том, что результат, полученный на этой модели, был настолько необычным для меня как генетика, что не обратить на него внимание было невозможно. Я узнала об этой модели достаточно поздно, из докторской диссертации Виталия Александровича (Лихошвай, 2008). Если коротко, то из модели следовало, что перенос информации в процессе эволюции потенциально может протекать в направлении от фенотипа к генотипу, то есть вначале возникает новый фенотипический признак, а затем при определенных условиях он закрепляется на генетическом уровне (Лихошвай, 2008). Однако Виталий Александрович отказался от продолжения этой работы без привязки модели к конкретному биологическому процессу.

Во время создания модели клеточного цикла бактерий и анализа динамики ее функционирования возникли вопросы, связанные с проблемой согласования основных клеточных процессов – роста и репликации в клеточном цикле прокариот, которая, как оказалось, была поставлена еще в 1960-х годах и к тому времени не имела решения (см. обзор: Хлебодарова, Лихошвай, 2014). Анализ динамических свойств разработанной модели позволил выделить два типа роста клетки – экспоненциальный и линейный – и доказать, что законы экспоненциального типа, в сравнении с линейным, порождают проблему неограниченного роста. Показано, что законы роста размера бактерий относятся исключительно к линейному типу, независимо от природы молекулярных механизмов, которыми они осуществляются, и что данное свойство является следствием универсального генетического принципа хранения и передачи информации,



Виталий Александрович Лихошвай, 25 мая 2018

присущего всем живым организмам. Отмечено, что для клеток, в которых репликация не влияет на длительность клеточного цикла, характерна проблема неограниченного роста числа геномов (Лихошвай, Хлебодарова, 2013, 2015; Likhoshvai, Khlebodarova, 2014). Однако этот аспект остался до конца неисследованным.

Дело в том, что все это время я не забывала о модели простейшей саморазвивающейся системы и, обнаружив феномен бактериальной персистенции – ненаследуемой толерантности части клеточной популяции бактерий к антибиотикам, наличие которого было доказано только в 2004 году (Balaban et al., 2004; Keren et al., 2004), поняла, что этот феномен может быть отражением явления, наблюдаемого в модели (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004; Лихошвай, 2008).

Явление бактериальной персистенции считается причиной хронического течения многих инфекционных заболеваний, и его суть состоит в том, что чувствительная к антибиотику популяция бактериальных клеток практически всегда, даже после длительной обработки антибиотиком, содержит с небольшой частотой (10^{-3} – 10^{-6}) клетки, толерантные к нему, которые способны восстановить клеточную популяцию после прекращения воздействия. Однако это свойство толерантности своим потомкам они не передают. Воссозданная популяция клеток бактерий также чувствительна к воздействию антибиотика, как и исходная. В настоящее время механизмы возникновения персистентных

клеток связывают с приобретением клетками различных стресс-индуцируемых молекулярных триггеров, включая токсин-антитоксिनные (Dörr et al., 2010; Tripathi et al., 2014; Schumacher et al., 2015). Однако этот механизм не позволяет объяснить свойство неистребимости персистентных клеток и их возникновение в нестрессовых условиях (см. обзор: Хлебодарова, Лихошвай, 2019).

Этот феномен заинтересовал Виталия Александровича, и мы начали исследования по выявлению механизмов возникновения фенотипической множественности у бактерий на разработанной к тому времени модели клеточного цикла бактерий (Лихошвай, Хлебодарова, 2016а), а затем математически строгого их доказательства на более простом варианте модели (Лихошвай, Хлебодарова, 2018; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018).

Так, впервые было теоретически доказано, что в основе феномена персистенции может лежать явление бистабильности, возникающее благодаря универсальным нелинейным свойствам сопряженной системы транскрипции–трансляции, под управлением которой протекают все клеточные процессы. Показано, что фенотипическая множественность возникает в простейшей детерминированной самовоспроизводящейся системе при равномерной передаче структурных компонентов дочерним клеткам в процессе деления и в отсутствие каких-либо специальных механизмов контроля молекулярно-генетических процессов, ферментативных ре-



Рис. 1. Финал проекта «Аджиномото», 2006. 1-й ряд (слева направо): А.В. Ратушный, В.А. Лихошвай, Т.М. Хлебодарова, Е.А. Ананько, Е.Л. Мищенко, Е.А. Недосекина-Ощепкова; 2-й ряд: О.Г. Смирнова, Н.Л. Подкольный, Н.Н. Подкольная, И.В. Лохова, О.А. Подкольная, Е.В. Игнатъева; 3-й ряд: И.Р. Акбердин, К.Д. Безматерных, Ф.В. Казанцев

акций и влияния стохастичности молекулярных процессов (Лихошвай, Хлебодарова, 2016а; Хлебодарова, Лихошвай, 2016).

Была высказана гипотеза, согласно которой феномен бактериальной персистенции современных клеток является результатом генетического закрепления фенотипической множественности, возникшей у примитивных клеток в процессе нейтрально-сопряженной коэволюции – генетического дрейфа множественных нейтрально-сопряженных мутаций. Это предположение позволяет объяснить свойства клеток-персистеров, а также их происхождение и неистребимость. Предложен эволюционный сценарий происхождения клеток, обладающих персистентным фенотипом, который существенно опирается на уникальное свойство нейтрально-сопряженной коэволюции проявлять имманентно присущую клеткам способность к бистабильности, обусловленную автокаталитическими свойствами сопряженной системы транскрипции–трансляции (рис. 2). Высказано предположение, что это же уникальное свойство нейтрально-сопряженной коэволюции в прошлом могло

выступить реальным механизмом возникновения не только клеток-персистеров, но и других стресс-устойчивых клеточных форм, и что именно этот тип нейтральной коэволюции мог создать и развести пути эволюции мезо- и экстремофилов как у бактерий, так и архей (Лихошвай, Хлебодарова, 2018; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018).

Виталий Александрович считал, что нет принципиальных запретов на то, чтобы нейтрально-сопряженная коэволюция в определенные периоды прошлого выступила в качестве дизайнера и драйвера усложнения живых систем по сценарию: возрастание динамической сложности поведения популяции живых организмов → включение динамической сложности в норму реакции путем формирования специализированных генетических программ → возрастание сложности строения организма (Лихошвай, Хлебодарова, 2018).

Этот уникальный потенциал нейтрально-сопряженной коэволюции показывает направление поиска решения вопроса эволюционного усложнения строения живых систем – одной из самых актуальных и сложных проблем теории



Рис. 2. Сценарий возникновения клеток-персистеров в результате нейтрально-сопряженной коэволюции и благодаря нелинейным свойствам системы транскрипции–трансляции

Из популяции древних клеток, состоящей из клеток, способных осуществлять цикл развития только одним способом (1), возникает популяция древних клеток, в которой наряду с клетками первого типа появляются особи качественно нового типа (2) – клетки, способные осуществлять цикл развития несколькими альтернативными способами (фенотипами). Популяция современных клеток (3) возникает из клеток древней популяции (2) в результате формирования на генетическом уровне регуляторных контуров триггерного типа, которые включают оба фенотипа в норму реакции. Переход А происходит благодаря флуктуациям концентраций внутриклеточных компонентов во время деления клетки, переход Б – при стрессе. Чувствительные клетки и клетки-персистеры являются генетически идентичными особями, осуществляющими клеточный цикл альтернативными способами (Лихошвай, Хлебодарова, 2018; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018)

эволюции, которая не только не решена до сих пор, но и, по мнению Е.В. Кунина (Koonin, 2012), для решения которой пока даже не предложено подходов.

В наших ближайших планах было продолжение исследований возникновения сложности в эволюции простейших. Предварительные расчеты были обнадеживающими и свидетельствовали о том, что потенциал нейтрально-сопряженной коэволюции намного выше, чем мы показали на примере персистентных клеток, и возможно возникновение на одном генотипе как минимум четырех контрастных клеточных типов, отличающихся и уровнем метаболизма, и размерами. Один из клеточных типов, который возникал при существенном недостатке питательных ресурсов, обладал большими размерами и низкой скоростью деления. Мы назвали такие «клетки» (кавычками подчеркиваем, что речь идет о моделируемой, а не природной клетке) тучными. «Клетки» с таким фенотипом не являются уникальными среди существующих одноклеточных организмов. Я твердо

убеждена, что феномен бистабильности, который возникает благодаря универсальным нелинейным свойствам сопряженной системы транскрипции–трансляции, – реальный механизм увеличения сложности клеточных форм с последующим закреплением ее на генетическом уровне в результате нейтрально-сопряженной коэволюции. И заслуга В.А. Лихошвай в том, что он доказал наличие такой возможности математически строго (Khlebodarova, Likhoshvai, 2018).

Феномен прерывистости и неравномерности эволюционного процесса на Земле

Тема прерывистой эволюции возникла в наших работах, вернее, была инициирована результатами исследования механизмов возникновения персистентных клеток и понимания роли феномена бистабильности в эволюции сложности клеточных форм. Дело в том, что еще при моделировании эволюции простейшей саморазвивающейся живой системы Виталий Александрович высказал идею о

том, что явление бистабильности может лежать в основе феномена прерывистой эволюции (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004).

Теория прерывистой эволюции, сформулированная S.J. Gould и N. Eldredge (Gould, Eldredge, 1993; Eldredge, Gould, 1997), не относится к числу строгих. Идея базируется на обобщениях ряда фактов, давно отмеченных палеонтологами, которые свидетельствуют о том, что в эволюции видов длительные периоды стабильности, когда основные черты видов сохраняются неизменными, чередуются с короткими интервалами быстрых качественных перемен, которые характеризуются внезапным исчезновением старых видов и появлением новых. Феномен прерывистости эволюции тесно связан с вопросом неравномерности темпов эволюции (Voje, 2016). До недавнего времени этот ключевой вопрос эволюционной теории был одним из самых острых. В настоящее время можно считать доказанным, что скачкообразность эволюции на палеонтологическом уровне имеет свое отражение и на молекулярном (Pagel et al., 2006; Wolf et al., 2006; Palmer et al., 2012).

Мы предположили, что внезапные исчезновения многих видов в разные периоды истории Земли и замена их на новые, известные как глобальные вымирания, наблюдаемые в палеонтологической летописи Земли последние 500–600 млн лет, являются отражением феномена прерывистой эволюции на планетарном уровне. Причинами их возникновения считаются абиогенные факторы, однако они не объясняют такие особенности эволюционного процесса, как периодическая прерывистость и неравномерность темпов эволюции живых организмов. Это позволяет предположить существование более глубоких, глобальных, внутренних причин наблюдаемых явлений.

В.А. Лихошвай разработал серию простейших логистических моделей развития биоты, в которых воспроизводство и смертность организмов в популяции зависели от ее плотности. Их анализ показал, что живые системы с различными способами размножения реализуют разные эволюционные законы саморазвития: «бесполые» экосистемы демонстрировали стабильность, а «половые» – эволюционировали циклически (Лихошвай, Хлебодарова, 2016б; Лихошвай и др., 2017б). Оказалось, что если в популяции идет отбор в направлении повышения приспособленности ее особей к условиям существования, то на определенном этапе эволюции живой системы (возникновение полового размножения) он может выступать в качестве фактора, дестабилизирующего систему. В этом исследовании следует отдать должное доктору физико-математических наук Станиславу Ивановичу Фадееву – специалисту в области вычислительной математики. Он провел анализ фазовых портретов решений модели эволюции популяций с различными функционалами приспособленности и разными типами размножения – половым и бесполом (Лихошвай и др., 2017б) – и подтвердил данные, полученные ранее (Лихошвай, Хлебодарова, 2016б).

Дальнейший анализ показал, что такие детали прерывистой эволюции, наблюдаемые в палеонтологической летописи, как катастрофы вымирания, фазы быстрого роста и стабильности биоразнообразия, понимания причин возникно-

вения которой нет до сих пор (Voje, 2016; Voje et al., 2018), являются отражением возникновения в саморазвивающейся системе, каковой является биота Земли, бистабильности: двух устойчивых состояний, каждое из которых можно интерпретировать как древо жизни, одно из которых проявлено, а другое нет. Причем если вектор эволюции направлен в сторону улучшения приспособленности особей популяции к условиям обитания, то в какой-то момент времени происходит потеря устойчивости проявленного состояния и система скачком переходит в новое устойчивое состояние, которое до этого существовало, но было непроявленным. Результат такого перехода можно интерпретировать как внезапное исчезновение старых видов и взрывообразное появление новых, то есть смену одного древа жизни другим (Хлебодарова, Лихошвай, 2020). Для динамической нелинейной системы с математической точки зрения в этом нет ничего необычного.

Так в приложении к глобальным экосистемам идея Виталия Александровича о существовании у саморазвивающейся живой системы латентного фенотипа – внутреннего ресурса ее эволюционного развития (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004) – трансформировалась в гипотезу двух древ жизни (Хлебодарова, Лихошвай, 2020).

О хаосе в генных сетях

В 2010 году, когда я начала работать с В.А. Лихошваем, тема хаотических генных сетей уже была в области его интересов, позиционировалась как один из разделов теории генных сетей, но исследовалась им скорее с точки зрения математики, нежели биолога (Лихошвай и др., 2008). Расписывая мне возможности метода математического моделирования в исследовании молекулярно-генетических систем, Виталий Александрович с большим энтузиазмом демонстрировал структуры странных аттракторов, картины которых висели над его столом, рассказывал об «узких» аттракторах и их фрактальности, показывал, как будет выглядеть лента Мебиуса в четырехмерном пространстве. Не знаю, насколько это было правдоподобно, но его легкость восприятия многомерности поражала.

Хаотическим потенциалом обладают все молекулярно-генетические системы, которые контролируются по механизму обратной связи. К 2010 году Виталий Александрович уже разработал методы построения хаотических нелинейных систем дифференциальных уравнений, моделирующих генные сети произвольной структуры, размерности и с различными типами симметрии. Эти методы были основаны на функциях, генерирующих дискретные хаотические отображения, такие как функция Макки – Гласса, логистическая, треугольная, отображение Эно. Суть метода состояла в следующем: сначала на основе этих функций строятся хаотические уравнения с запаздывающими аргументами, затем они преобразуются в хаотические системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Далее метод распространяется на многомерные дискретные отображения и из них конструируются хаотические многомерные системы дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами и без таковых, имеющих различные типы симметрий и свободные от них.

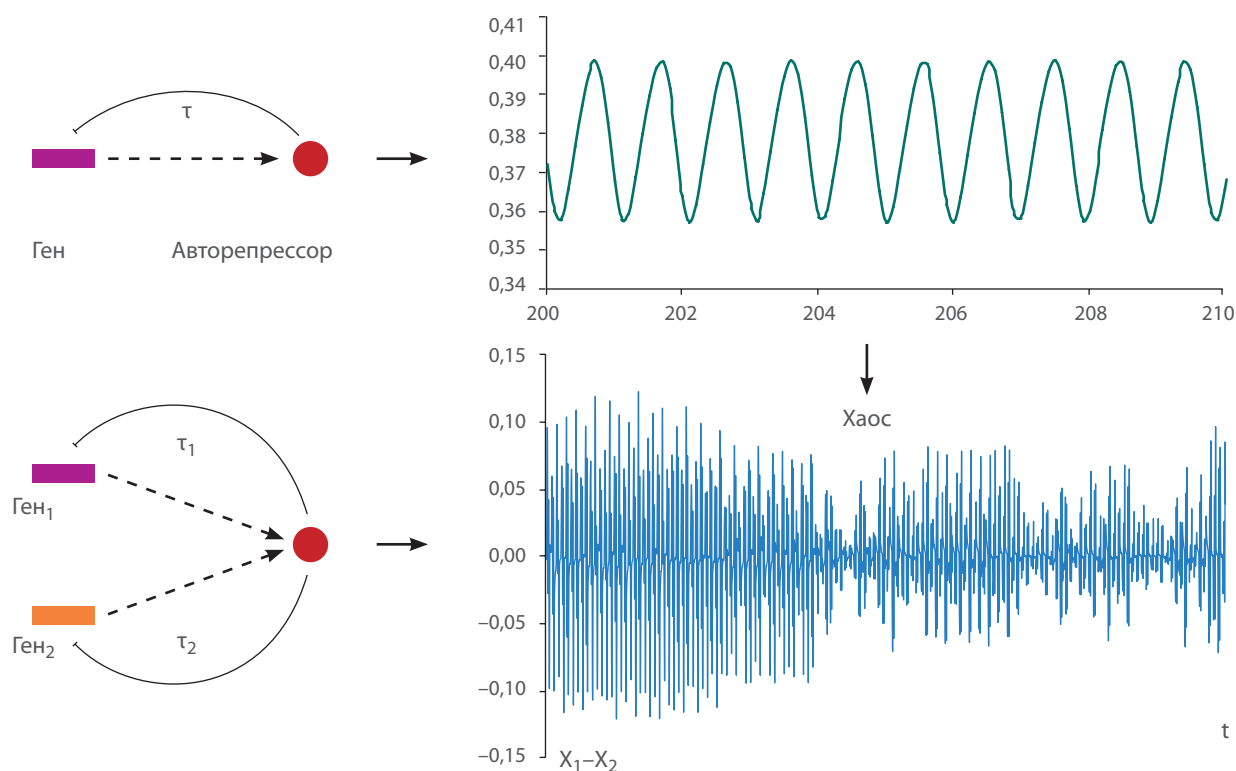


Рис. 3. Возможность возникновения хаотической динамики в простейшей генетической системе, контролирующей синтез авторепрессора

Хаос может возникнуть в диплоидных организмах у гетерозигот при условии, что времена запаздывания регуляторного ответа для аллельных вариантов гена, кодирующего авторепрессор, различаются (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013)

С использованием этих методов показано, что можно снижать размерность систем обыкновенных дифференциальных уравнений, моделирующих генные сети, вплоть до минимальной, равной трем, сохраняя в них хаотическую динамику. Механизмом, позволяющим снижать размерность систем, является увеличение модальности функций, описывающих регуляцию эффективности экспрессии генов (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013).

В трехмерных хаотических циклических системах В.А. Лихошвай выявил симметричные и ассиметричные аттракторы с «узким» хаосом, которые имеют Мебиусо-подобное строение, возникают в результате бифуркаций удвоения циклов и имеют фрактальное строение, а в трехмерном пространстве выглядят как деформированные кольца с контрастными параметрами длины, ширины и толщины (пропорции составляют примерно $1:10^{-3}:10^{-5}$) (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013). И что особенно важно, при исследовании этих систем были выявлены два мотива, наличие которых позволяет строить хаотические искусственные генные сети любой размерности независимо от типов симметрии, – это запаздывание входного сигнала и присутствие в структурно-функциональной организации сети регуляторных петель, действующих по принципу обратной связи (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013).

Именно эти два мотива оказались основными, на которые я ориентировалась при поиске биологических систем

с хаотическим потенциалом. Здесь необходимо отметить, что ранее В.А. Лихошвай с коллегами показали, что многостадийные процессы синтеза ДНК, РНК и белков, лежащие в основе функционирования всех природных молекулярно-генетических систем, можно моделировать уравнениями с запаздыванием (Лихошвай и др., 2004, 2008, 2010). Это направление исследований до сих пор находится в области интересов его коллеги – математика Г.В. Демиденко (2020). Тот факт, что запаздывание регуляторного сигнала является естественной составляющей молекулярно-генетических систем и отражением определенной длительности процессов передачи информации от гена к белку и обратно, означает, что все молекулярно-генетические системы, которые контролируются по механизму обратной связи, должны обладать хаотическим потенциалом.

Наверное, в то же время Виталий Александрович разработал эмпирический критерий, который позволял не прибегая к вычислениям определять наличие хаотического потенциала у определенного класса уравнений с запаздыванием и оценивать параметрическую область реализации хаотической динамики. Критерий был основан на теореме Шарковского, согласно которой если у одномерного отображения существуют циклы длины три, то существует и хаос. В.А. Лихошвай успешно использовал его при анализе всех исследуемых нами генетических систем, но опубликовал только в последние годы (Лихошвай и др., 2017а). В этих

исследованиях впервые показано, что простейшие генетические системы, состоящие из одного гена и контролирующей собственную экспрессию по механизму негативной обратной связи, уже несут в себе хаотический потенциал. Пример проявления хаотического потенциала в такой системе в процессе полового размножения показан на рис. 3 (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013).

Аналогичная возможность продемонстрирована на примере транскрипционного фактора SRF, контролирующего экспрессию собственного гена по механизму обратной связи изоформами белка, синтезируемыми в результате альтернативного сплайсинга и обладающими противоположными регуляторными свойствами – активаторными и репрессорными (Likhoshvai et al., 2015). В этой работе подробно исследованы условия возникновения хаоса и показано, что если синтезируемые изоформы белка контролируют экспрессию собственного гена через разные сайты и независимо друг от друга, то для возникновения хаотической динамики достаточно, чтобы регуляторные белки имели димерную структуру. Если белки-регуляторы действуют через один сайт, то хаотическая динамика в системе возникает только в том случае, если изоформа белка-репрессора обладает более высоким уровнем мультимерности – тетрамер и выше. При этом белок-активатор может быть димером. Также показано, что если изоформы транскрипционного фактора обладают только активирующей или ингибирующей активностью и невысокой мультимерностью (< 4), то независимо от типа регуляции модель демонстрирует либо циклические траектории, либо стационары. Более того, на примере этой системы впервые продемонстрирована возможность реализации хаотической динамики по всем основным сценариям перехода к хаосу.

В настоящее время известно три классических сценария, которые обнаружены при исследовании турбулентности в гидродинамических задачах: через каскад удвоения периода, квазипериодические режимы и перемежаемость. Сценарий перехода к хаосу через бесконечную последовательность бифуркаций удвоения периода цикла описан М. Фейгенбаумом (Feigenbaum, 1979, 1980), который обнаружил ряд закономерностей, сопровождающих этот тип перехода. Сценарий перехода через разрушение тора после двукратного удвоения квазипериодического цикла исследован Д. Рюэлем и Ф. Такенсом (Ruelle, Takens, 1971). Вариант перехода к хаосу через перемежаемость описан И. Помо и П. Манневиллем (Pomeau, Manneville, 1980), которые указали несколько возможных ситуаций, при которых в диссипативной системе может возникнуть перемежаемость, и ввели в рассмотрение три типа перемежаемости – I, II и III. Таким образом, можно говорить о пяти сценариях перехода к хаосу, поскольку каждый из них имеет свою область перехода из устойчивого состояния в хаотическое и обладает характерными параметрическими особенностями. Оказалось, что все эти сценарии могут быть реализованы в генной сети регуляции экспрессии транскрипционного фактора SRF, причем возможность перехода к хаосу через перемежаемость II типа в биологических системах продемонстрирована впервые (Когай и др., 2015; Likhoshvai et al., 2015; Kogai et al., 2017). Этот цикл исследований в 2015 году

был признан одним из важнейших результатов Института математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук.

Не менее значимым был результат, полученный на модели биогенеза рибосом, описывающей автокаталитические процессы синтеза рибосом и ферментов, обеспечивающих их деградацию, демонстрирующий принципиальную возможность порождения хаоса в системах, являющихся основой существования клетки как таковой (Likhoshvai et al., 2016).

Определенный интерес представляет модель генетических систем, сочетающих негативную регуляцию факторов транскрипции на уровне их синтеза и деградации. Оказалось, что наличие такого контура приводит к формированию множественных ветвей хаотических решений, а также гиперхаоса при равных и достаточно низких значениях запаздывающего аргумента, что может быть реализовано не только в эукариотической, но и прокариотической клетке (Khlebodarova et al., 2017).

Так, впервые встал вопрос о механизмах преодоления клеткой нестабильности на молекулярно-генетическом уровне. И оказалось, что клетка эволюционно избегает закрепления таких регуляторных контуров (Khlebodarova et al., 2017). Необходимо добавить, что хотя теоретически возможность возникновения хаоса была предсказана и в других моделях, в частности генетической регуляции циркадной осцилляции PER- и TIM-белков у дрозофилы и белка FRQ у нейроспоры (см. обзор: Goldbeter et al., 2001), доказательств возможности возникновения хаоса на внутриклеточном уровне *in vivo* до сих пор не получено.

Нестабильность локальной трансляции в синапсе и аутизм

Наиболее остро вопрос о механизмах преодоления нестабильности на внутриклеточном уровне встал при анализе модели локальной трансляции в активированном синапсе (Khlebodarova et al., 2018, 2020). В этой модели процесс трансляции описан одним дифференциальным уравнением с двумя запаздывающими аргументами, и для данного конкретного вида уравнений Виталий Александрович разработал (вследствие отсутствия таковой) теорию устойчивости неотрицательных стационаров в зависимости от значений запаздывания, которая позволяет полностью охарактеризовать стационары уравнения для любых конкретных значений параметров модели (Лихошвай, Хлебодарова, 2019). Анализ условий существования неотрицательных стационаров показал (рис. 4), что область безусловной устойчивости (зеленое поле) максимального положительного стационара модели локальной трансляции в активированном синапсе уменьшается, а зона хаотической динамики (красное поле) увеличивается с ростом значений параметров, описывающих сложность и нелинейность функционирования FMRP-зависимого механизма регуляции локальной трансляции в активном синапсе, а также с возрастанием эффективности трансляции (Khlebodarova et al., 2018; Лихошвай, Хлебодарова, 2019). Сомневаться в сложности этих механизмов не приходится.

Так, впервые продемонстрирована принципиальная возможность возникновения хаоса в системе локальной транс-

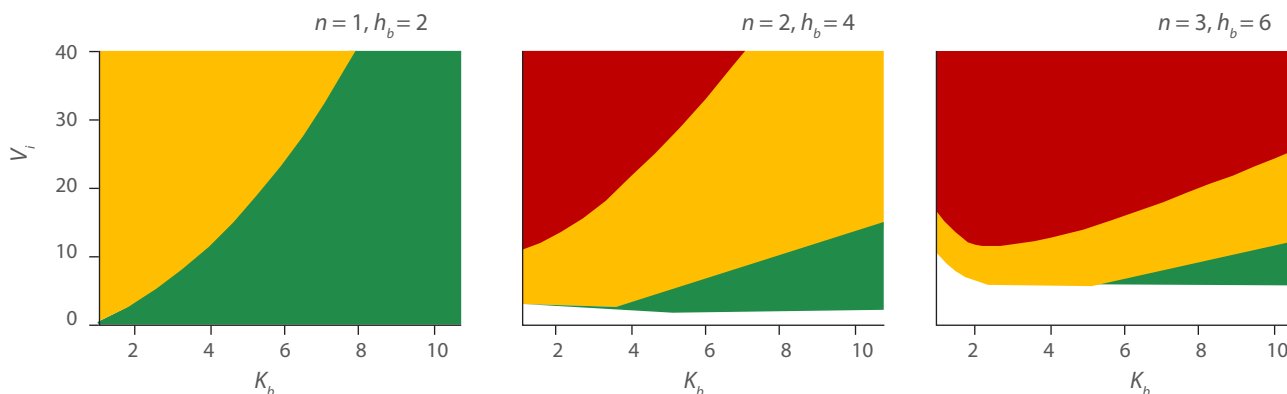


Рис. 4. Нестабильность локальной трансляции в активном синапсе зависит от ее скорости (V_i), эффективности (K_b), сложности (n) и нелинейности (h_b) механизма ее регуляции

Белое поле – значения параметров, при которых у модели отсутствуют положительные стационары; зеленое поле – стационары являются устойчивыми при любых значениях запаздывающих аргументов $\tau_1 \geq \tau_2 \geq 0$; желтое поле – стационары теряют устойчивость при некоторых значениях $\tau_1 \geq \tau_2 \geq 0$; красное поле – положительные стационары устойчивы только при $\tau_1 = \tau_2 = 0$ (Лихошвай, Хлебодарова, 2019)

ляции в активированном синапсе, причем в физиологической области ее функционирования, и высказана гипотеза, что в основе известных фактов аутистических расстройств, связанных с повышенной активностью аппарата трансляции в синапсе (Pramparo et al., 2015; Onore et al., 2017), могут лежать нарушения стабильности протеома, связанные с формированием сложных динамических режимов синтеза рецепторных белков в ответ на стимуляцию глутамат-специфичных рецепторов в возбуждающих синапсах пирамидальных клеток гиппокампа (Хлебодарова и др., 2018; Khlebodarova et al., 2018; Лихошвай, Хлебодарова, 2019).

Таким образом, в этих работах представлен совершенно новый взгляд на причины некоторых нейропсихических расстройств, которые могут быть связаны с динамическими особенностями функционирования системы локальной трансляции. Это также очень важный результат с точки зрения механизмов формирования пластичности синапса и долговременной памяти, для которых постулируется стабильность протеома (Cajigas et al., 2010; Louros, Osterweil, 2016).

Высокий хаотический потенциал системы локальной трансляции в синапсе является отражением внутренней неустойчивости системы трансляции в целом (Likhoshvai et al., 2016) и особенностей регуляции синтеза белков de novo в постсинаптическом пространстве активированного синапса (Хлебодарова и др., 2018; Khlebodarova et al., 2018; Лихошвай, Хлебодарова, 2019), поэтому вопрос о механизмах преодоления этой неустойчивости вышел на первый план. Не исключено, что феномен был связан с излишней простотой модели и для проверки этого Виталий Александрович разработал более сложную математическую модель, в которой поддержание определенного пула активных рецепторов на постсинаптической мембране происходит не только за счет синтеза рецепторных белков de novo, но также вследствие восстановления их функции в процессе рециклизации. Анализ динамических свойств модели показал, что вклад рециклизации рецепторов в поддержание их пула на мембране действительно снижает хаотический потенциал системы локальной трансляции, то есть уменьшает параметрическую

область возникновения хаоса, однако характер режима синтеза рецепторных белков de novo в активированном синапсе в существенной степени определяется соотношением параметров активности трансляции и экспонирования de novo синтезированных рецепторов на постсинаптической мембране, а также механизмами регуляции этих процессов (Khlebodarova et al., 2020). В целом вопрос о стабильности протеома в активированном синапсе остался открытым, поскольку практически на всем пространстве изменения параметров трансляции устойчивые стационарные решения возникали намного реже, чем циклические (Khlebodarova et al., 2020). А это означает, что циклический характер функционирования системы локальной трансляции в активированном синапсе может быть ее нормальным динамическим состоянием.

Необходимо отметить, что в данном цикле исследований значительная часть вычислительных экспериментов выполнена нашим коллегой – математиком Владиславом Когаем, учеником Станислава Ивановича Фадеева. В ходе этих исследований ему пришлось использовать для вычислений ресурс Информационно-вычислительного центра НГУ и более мощного кластера в Центре данных ДВО РАН (Хабаровск). Мы подумывали уже о переходе на вычислительный кластер МГУ, однако судьба распорядилась иначе.

Исследования, в которых мне пришлось участвовать, – лишь небольшая часть тех проблем и вопросов, в решении которых Виталий Александрович играл определяющую роль. И так сложилось, что рассказать об этих исследованиях кроме меня уже некому. В начале этого года ушел из жизни и Станислав Иванович Фадеев (01.04.1936–18.01.2020), много лет сотрудничавший с Виталием Александровичем. В их послужном списке около 40 общих публикаций в российских и зарубежных журналах. Но остались ученики – математики, физики и биологи, воспринявшие его идеи и принципы, которыми должен руководствоваться математический биолог при изучении живых систем (см. статьи-воспоминания в этом номере: Клименко, 2020; Ратушный, 2020; Савина и др., 2020); друзья и коллеги, в том числе продол-

жающие теоретические исследования взаимосвязи структуры генных сетей и их динамических свойств (Golubyatnikov, Minushkina, 2020), которые до последних лет были в области интересов В.А. Лихошвай (Likhoshvai et al., 2020).

Мне всегда казалось, что в бегущих цифрах расчетов модели на экране монитора, от которых у меня только рябило в глазах и болела голова, Виталий Александрович видел картину процесса. Так обычно смотрят на бегущую воду или пламя костра, но он не просто наблюдал эту картину, он ее анализировал и очень быстро определял критические параметры, влияющие на процесс. Да, за колонками цифр он видел процесс, но видеть – не значит доказать. На доказательство иногда уходят годы. Судьба не дала ему такой возможности и остановила на полпути. Теории остались незавершенными.

Список литературы / References

- Акбердин И.Р., Казанцев Ф.В., Ермак Т.В., Тимонов В.А., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. «Электронная клетка»: проблемы и перспективы. *Матем. биол. биоинформ.* 2013;8(1):287-307. DOI 10.17537/2013.8.295.
- [Akberdin I.R., Kazantsev F.V., Ermak T.V., Timonov V.S., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. *In silico* cell: challenges and perspectives. *Math. Biol. Bioinf.* 2013;8(1):287-307. (in Russian)]
- Демиденко Г.В. О новом методе решения одной биологической задачи большой размерности. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2020;6(4):185-187. DOI 10.18699/Letters2020-6-23.
- [Demidenko G.V. On a new method for solving one biological problem of large dimension. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;6(4):185-187. DOI 10.18699/Letters2020-6-23. (in Russian)]
- Клименко А.И. В.А. Лихошвай: учитель, ученый, собеседник. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2020;6(4):199-200. DOI 10.18699/Letters2020-6-26.
- [Klimenko A.I. V.A. Likhoshvai as an educator, a scientist, an interlocutor. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;6(4):199-200. DOI 10.18699/Letters2020-6-26. (in Russian)]
- Когай В.В., Хлебодарова Т.М., Фадеев С.И., Лихошвай В.А. Сложная динамика в системах альтернативного сплайсинга мРНК: математическая модель. *Вычислительные технологии.* 2015;20(1):38-52.
- [Kogai V.V., Khlebodarova T.M., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Complex dynamics in alternative mRNA splicing: mathematical model. *Computational Technologies.* 2015;20(1):38-52. (in Russian)]
- Лихошвай В.А. Математическое моделирование и компьютерный анализ генных сетей. Диссертация на соискание доктора биологических наук. ИЦиГ СО РАН, 2008;1-364.
- [Likhoshvai V.A. Mathematical modeling and computer analysis of gene networks. Dissertation for Doctor Science degree. Novosibirsk: ICG SB RAS. 2008;1-364. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В., Евдокимов А.А., Матвеева И.И., Фадеев С.И. Теория генных сетей. В: Системная компьютерная биология. Ред.: Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай, В.А. Иванисенко. Новосибирск: СО РАН, 2008;397-480.
- [Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Demidenko G.V., Evdokimov A.A., Matveeva I.I., Fadeev S.I. Gene network theory. In: Systems Computational Biology. Eds: N.A. Kolchanov, S.S. Goncharov, V.A. Likhoshvai, V.A. Ivanisenko, Novosibirsk: SB RAS. 2008;397-480. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Когай В.В., Фадеев С.И., Хлебодарова Т.М. О связи свойств одномерных отображений управляющих функций с хаосом в уравнениях специального вида с запаздывающим аргументом. *Матем. биол. биоинформ.* 2017а;12(2):385-397. DOI 10.17537/2017.12.385.
- [Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. On the correlation between properties of one-dimensional mappings of control functions and chaos in a special type delay differential equation. *Math. Biol. Bioinf.* 2017а;12(2):385-397. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г. Моделирование многостадийного синтеза вещества без ветвления уравнением с запаздывающим аргументом. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2004;7(1):73-94.
- [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin J.G. Simulation of the equation with retarded argument nonbranching multi-stage synthesis. *J. Appl. Indust. Mathem.* 2004;7:73-94.]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Хлебодарова Т.М. Стазис и периодичность в эволюции глобальной экосистемы: минимальная логистическая модель. *Матем. биол. биоинформ.* 2017б;12(1):120-136. DOI 10.17537/2017.12.120.
- [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Stasis and periodicity in the evolution of a global ecosystem: the minimum logistic model. *Math. Biol. Bioinf.* 2017б;12(1):120-136. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Штокало Д.Н. Об исследовании нелинейных моделей многостадийного синтеза вещества. Препринт № 246, Институт математики им. Соболева СО РАН. 2010;1-36.
- [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Shtokalo D.N. On the investigation of nonlinear models of multi-stage synthesis of the substance. Preprint № 246, Novosibirsk, Sobolev Institute of Mathematics SB RAS. 2010;1-36. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Согласование темпов роста объема клетки и репликации ДНК: математическая модель. *Матем. биол. биоинформ.* 2013;8(1):66-92. DOI 10.17537/2013.8.66.
- [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Coordination of cell growth and DNA replication: a mathematical model. *Math. Biol. Bioinf.* 2013;8(1):66-92. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. О типах законов роста бактерий. *Матем. биол. биоинф.* 2015;10(1):154-163.
- [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. On the types of bacterial growth laws. *Math. Biol. Bioinf.* 2015;10(Suppl.):t20-t28. DOI 10.17537/2015.10.t20].
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Фенотипическая множественность клеточного цикла бактерий: математическая модель. *Матем. биол. биоинформ.* 2016а;11(1):91-113. DOI 10.17537/2016.11.
- [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Phenotypic variability of bacterial cell cycle: mathematical model. *Math. Biol. Bioinf.* 2017;12(Suppl.):t23-t44. DOI 10.17537/2017.12.t23]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Минимальная логистическая модель эволюции глобальной экосистемы. Доклады VI международной конференции «Математическая биология и биоинформатика», Пушино, 16-21 октября 2016, Пушино, 2016б;6:116-117.
- [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. The minimum logistic model of a global ecosystem evolution. Proc. of the VI Intern. Conf "Mathematical Biology and Bioinformatics", Puschino, 16-21 October, 2016б;6:116-117. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Один генотип → два фенотипа: «нейтрально-сопряженная коэволюция» и происхождение персистентных клеток. В: Математическая биология и биоинформатика. Под ред. В.Д. Лахно. Т. 7. Пушино: ИМПБ РАН, 2018; 7:e67.1-e67.6 DOI 10.17537/icmbb18.5.
- [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. One genotype two phenotypes: "neutrally coupled coevolution" and the origin of "persister cells". In: Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics. Ed. Lakhno V.D. Puschino: I MPB RAS. 2018;7:e67.1-e67.6. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. О стационарных решениях уравнения с запаздывающими аргументами: модель локальной трансляции в синапсе. *Матем. биол. биоинформ.* 2019;14(2):554-569. DOI 10.17537/2019.14.554.
- [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. On stationary solutions of delay differential equations: a model of local translation in synapses. *Math. Biol. Bioinf.* 2019;14(2):554-569. (in Russian)]
- Ратушный А.В. В память о Виталии Александровиче Лихошвае, научном наставнике и учителе. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22.
- [Ratushny A.V. In memory of Vitaly A. Likhoshvai, scientific mentor and teacher. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22. (in Russian)]
- Савина М.С., Казанцев Ф.В., Безматерных К.Д., Штокало Д.Н., Миронова В.В., Акбердин И.Р. Памяти Виталия Александровича Ли-

- хошвая: уроки, беседы и воспоминания. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25.
- [Savina M.S., Kazantsev F.V., Bezmaternykh K.D., Shtokalo D.N., Mironova V.V., Akberdin I.R. In memory of Vitaly A. Likhoshvai: lessons, conversations and memories. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Когай В.В., Лихошвай В.А. О хаотическом потенциале системы локальной трансляции в активированном сигнале. В: Математическая биология и биоинформатика. Под ред. В.Д. Лахно. Пушино: ИМПБ РАН, 2018;7:e68.1-e68.6. DOI 10.17537/icmbb18.6.
- [Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Likhoshvai V.A. On the chaotic potential of the local translation at activated synapses. In: *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika* = *Mathematical Biology and Bioinformatics*, Ed. Lakhno V.D. Puschino: IMPB RAS. 2018;7:e68.1-e68.6. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Старая проблема в свете новых данных: о согласовании механизмов регуляции репликации ДНК с ростом клетки у бактерий. *Генетика*. 2014;50(9):1013-1024.
- [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. New evidence of an old problem: the coupling of genome replication to cell growth in bacteria. *Genetika* = *Russ. J. Genet.* 2014;50(9):891-901.]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Фенотипическая множественность клеточного цикла – следствие универсальных свойств сопряженной системы транскрипции-трансляции. В: Математическая биология и биоинформатика. Ред. Лахно В.Д. М.: МАКС Пресс. 2016;6:98-99.
- [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Phenotypic multiplicity of the cell cycle: A consequence of unique properties of the coupled transcription-translation system. In: *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika* = *Mathematical Biology and Bioinformatics*. Ed. Lakhno V.D. Moscow: MAKS Press, 2016;6:98-99. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Молекулярные механизмы ненаследуемой толерантности к антибиотикам у бактерий и архей. *Молек. биол.* 2019;53(4):531-540. DOI 10.1134/S0026898419040050.
- [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Molecular mechanisms of non-inherited antibiotic tolerance in bacteria and archaea. *Mol. Biol.* 2019;53(4):475-483. DOI 10.1134/S0026893319040058]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Причины массовых вымираний в истории жизни: факты и гипотезы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(4):407-419. DOI 10.18699/VJ20.633.
- [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Causes of global extinctions in the history of life: facts and hypotheses. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(4):407-419. DOI 10.18699/VJ20.633]
- Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science*. 2004;305:1622-1625. DOI 10.1126/science.1099390
- Cajigas I.J., Will T., Schuman E.M. Protein homeostasis and synaptic plasticity. *EMBO J.* 2010;29:2746-2752. DOI 10.1038/emboj.2010.173.
- Eldredge N., Gould S.J. On punctuated equilibria. *Science*. 1997;276(5311):338-341. DOI 10.1126/science.276.5311.337c
- Goldbeter A., Gonze D., Houart G., Leloup J.C., Halloy J., Dupont G. From simple to complex oscillatory behavior in metabolic and genetic control networks. *Chaos*. 2001;11(1):247-260. DOI 10.1063/1.1345727.
- Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Combinatorics and geometry of circular gene networks models. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):188-192. DOI 10.18699/Letters2020-6-24.
- Gould S.J., Eldredge N. Punctuated equilibrium comes of age. *Nature*. 1993;366(6452):223-227. DOI 10.1038/366223a0.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Chaos and hyperchaos in simple gene network with negative feedback and time delays. *J. Bioinf. Comput. Biol.* 2017;15(2):1650042. DOI 10.1142/S0219720016500426
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Likhoshvai V.A. On the dynamical aspects of local translation at the activated synapse. *BMC Bioinf.* 2020;21:258. DOI 10.1186/s12859-020-03597-0.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Trifonova E.A., Likhoshvai V.A. Dynamic landscape of the local translation at activated synapses. *Mol. Psych.* 2018;23(1):107-114. DOI 10.1038/mp.2017.245.
- Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Persister cells – a plausible outcome of neutral coevolutionary drift. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14309. DOI 10.1038/s41598-018-32637-2.
- Kogai V.V., Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Multiple scenarios of transition to chaos in the alternative splicing model. *Int. J. Bifurcat. Chaos*. 2017;27(2):1730006. DOI 10.1142/S0218127417300063.
- Koonin E.V. The logics of chance. The nature and origin of biological evolution. New Jersey: FT Press Science, 2012.
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M. On the chaos in gene networks. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1):1340009. DOI 10.1142/S021972001340009X.
- Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Khlebodarova T.M. Limit cycles in models of circular gene networks regulated by negative feedbacks. *BMC Bioinformatics*. 2020;21:255. DOI 10.1186/s12859-020-03598-z.
- Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Mathematical modeling of bacterial cell cycle: The problem of coordinating genome replication with cell growth. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2014;12(3):1450009. DOI 10.1142/S0219720014500097.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015;13(1):1540003. DOI 10.1142/S021972001540003X.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Chaos and hyperchaos in a model of ribosome autocatalytic synthesis. *Sci. Rep.* 2016;6:38870. DOI 10.1038/srep38870.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Latent phenotype as adaptation reserve: a simplest model of cell evolution. Proc. of the II Inter. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure". Novosibirsk. 2000;1:195-198.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Sporadic emergence of latent phenotype during evolution. Bioinformatics of genome regulation and structure. Eds. Kolchanov N., Hofstaedt R. Kluwer Academic Publishers, 2004;231-243.
- Louros S.R., Osterweil E.K. Perturbed proteostasis in autism spectrum disorders. *J. Neurochem.* 2016;139:1081-1092. DOI 10.1111/jnc.13723.
- Onore C., Yang H., Van de Water J., Ashwood P. Dynamic Akt/mTOR signaling in children with autism spectrum disorder. *Front. Pediatr.* 2017;5:43. DOI 10.3389/fped.2017.00043.
- Pagel M., Venditti C., Meade A. Large punctuational contribution of speciation to evolutionary divergence at the molecular level. *Science*. 2006;314:119-121. DOI 10.1126/science.1129647.
- Palmer S.A., Clapham A.J., Rose P., Freitas F.O., Owen B.D., Beresford-Jones D., Moore J.D., Kitchen J.L., Allaby R.G. Archaeogenomic evidence of punctuated genome evolution in *Gossypium*. *Mol. Biol. Evol.* 2012;29(8):2031-2038. DOI 10.1093/molbev/mss070.
- Pramparo T., Pierce K., Lombardo M.V., Carter Barnes C., Marinero S., Ahrens-Barbeau C., Murray S.S., Lopez L., Xu R., Courchesne E. Prediction of autism by translation and immune/inflammation coexpressed genes in toddlers from pediatric community practice. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:386-394. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2014.3008.
- Voje K.L. Tempo does not correlate with mode in the fossil record. *Evolution*. 2016;70(12):2678-2689. DOI 10.1111/evo.13090.
- Voje K.L., Starrfelt J., Liow L.H. Model adequacy and microevolutionary explanations for stasis in the fossil record. *Am. Nat.* 2018;191:509-523. DOI: 10.1086/696265.
- Wolf Y.I., Viboud C., Holmes E.C., Koonin E.V., Lipman D.J. Long intervals of stasis punctuated by bursts of positive selection in the seasonal evolution of influenza A virus. *Biol. Direct*. 2006;1:34. DOI 10.1186/1745-6150-1-34.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.09.2020. После рецензирования 05.10.2020. Принята к публикации 05.10.2020

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-22

Обзор

В память о Виталии Александровиче Лихошвае, научном наставнике и учителе

А.В. Ратушный 

Аннотация: Очерк посвящен светлой памяти Виталия Александровича Лихошвае, выдающегося ученого, наставника и учителя. В тексте представлен краткий обзор научного сотрудничества автора с Виталием Александровичем Лихошваем и научного наследия Виталия Александровича в области теоретической биологии и математического моделирования биологических систем.

Ключевые слова: математическое моделирование; теоретическая биология; динамические системы; системная биология; молекулярно-генетические системы; обобщенные функции Хилла; теория генных сетей; теория молекулярного хаоса.

Для цитирования: Ратушный А.В. В память о Виталии Александровиче Лихошвае, научном наставнике и учителе. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22

Review

In memory of Vitaly A. Likhoshvai, scientific mentor and teacher

A.V. Ratushny 

Abstract: This essay is dedicated to the bright memory of Vitaly A. Likhoshvai, an outstanding scientist, mentor, and teacher. It is a brief overview of the scientific collaboration of the author with V.A. Likhoshvai and Likhoshvai's legacy in the field of theoretical biology and mathematical modeling of biological systems.

Key words: mathematical modeling; theoretical biology; dynamical systems; systems biology; molecular and genetic systems; generalized Hill functions; theory of gene networks; theory of molecular chaos.

For citation: Ratushny A.V. In memory of Vitaly A. Likhoshvai, scientific mentor and teacher. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22 (in Russian)

Мое знакомство с Виталием Александровичем Лихошваем состоялось осенью 1999 года в приемной кабинета заместителя директора Института цитологии и генетики СО РАН Николая Александровича Колчанова. Я был студентом кафедры физической химии Новосибирского государственного университета, проходил практику в Институте химической кинетики и горения СО РАН и был в поисках новой области, в которой я мог бы развиваться и делать научную карьеру. По счастливой случайности судьба привела меня в Институт цитологии и генетики, где я встретился с рядом научных сотрудников, в числе которых был и Виталий Александрович. Мы обсуждали целый спектр тематик и научных направлений, развиваемых в лаборатории теоретической биологии и секторе молекулярной эволюции ИЦиГ СО РАН, от биоинформатических методов анализа нуклеотидных по-

следовательностей и до математического моделирования молекулярно-генетических систем.

Тогда я впервые познакомился с обобщенным химико-кинетическим методом моделирования, разрабатываемым Виталием Александровичем и его коллегами в течение многих лет для детального описания динамики функционирования молекулярно-генетических систем. Это был метод моделирования, который позволял гибко описывать различных операторы преобразования информации: непрерывные, дискретные, арифметические, логические, стохастические и прочие (Likhoshvai et al., 2000). К тому времени на основе этого метода Виталием Александровичем и его коллегами был разработан ряд математических моделей, в том числе модели онтогенеза λ -фага (модель разработана и описана в кандидатской диссертации Виталия Александровича

Bristol Myers Squibb, Seattle, WA, USA
Бристол-Майерс Сквибб, Сиэтл, штат Вашингтон, США

 a.ratushny@gmail.com Ратушный А.В., 2020

в 1985 году и позже опубликована (Likhoshvai et al., 2000), одиночных циклов развития вируса гриппа (Бажан, Лихошвай, 1989) и а-вирусов в чувствительных клетках, индукции и противовирусного действия интерферонов (Бажан и др., 1993; Bazhan et al., 1995; Belova et al., 1995).

Это была увлекательная научная беседа, и для меня выбор показался очевидным, принимая во внимание мою специализацию в химической кинетике и небольшой опыт математического моделирования динамики атмосферных процессов. Вскоре я был принят на работу в Институт цитологии и генетики СО РАН и стал одним из первых учеников Виталия Александровича. Первые месяцы работы были очень напряженными, с достаточно крутой кривой обучаемости. Это время можно охарактеризовать одной из фраз, которую Виталий Александрович любил шутя повторять: «Заниматься наукой тяжело – это все равно, что плыть в серной кислоте». Несмотря на все трудности, связанные с освоением новой дисциплины, это было очень плодотворное время, раскрывшее многие горизонты для моей дальнейшей научной карьеры и привившее мне любовь к системному мышлению и математическому моделированию биологических систем.

Вскоре под руководством Виталия Александровича мною были разработаны математические модели молекулярно-генетических систем, контролирующих гомеостаз холестерина в клетках позвоночных (Ratushny et al., 2000a, 2003, 2004; Ратушный и др., 2002, 2003; Ananko et al., 2005) и дифференцировку и созревание эритроидной клетки (Ratushny et al., 2000b; Лихошвай и др., 2001a; Ananko et al., 2005). В 2000 году я защитил магистерскую дипломную работу, а в 2006 году кандидатскую диссертацию под руководством Виталия Александровича Лихошвае и Николая Александровича Колчанова. Обе работы были основаны на анализе и математическом моделировании различных аспектов динамики функционирования молекулярно-генетических систем в разнообразных клетках, тканях и органах.

Виталий Александрович был поистине предан своему делу и в то же время обладал незаменимыми и столь важными качествами настоящего научного наставника и учителя, с которым мне посчастливилось повстречаться и у которого я многому научился. Это был человек, которому можно было довериться на все 100%, посоветоваться и поdiscutировать на различные темы и который подставлял свое плечо во всех ситуациях, неважно, были ли они личного или профессионального характера. Виталий Александрович был спортивным человеком. Мы часто играли в теннис и иногда выбирались на природу, обсуждая интересные научные проблемы и новые веяния в области математической биологии. Это был человек с очень сильным внутренним нравственным стержнем, который ограждал себя от всяческой политики и всегда фокусировался на чистой науке. На собственном примере он пытался воспитывать те же качества в своих учениках.

Так, например, Виталий Александрович любил повторять: «Каждый математический модельер должен постоянно думать о своей модели, неважно, в каком месте он находится или чем занимается». Эта установка в свое вре-

мя предопределила и послужила импульсом для открытия в 2004 году обобщенных функций Хилла (Ратушный и др., 2005; Likhoshvai, Ratushny, 2007), нового класса функций для формального описания и моделирования молекулярно-генетических процессов, а также впоследствии более сложных клеточных, межклеточных, тканевых, организменных и межорганизменных систем, с нелинейными и часто неполностью охарактеризованными механизмами функционирования. В то время мы работали над множеством моделей метаболических процессов и генетической регуляции синтеза различных ферментов в клетке *Escherichia coli*. Многие из моделируемых процессов были настолько сложны и нелинейны, что не поддавались моделированию с помощью существующих алгоритмов и функций для описания скоростей реакций. Так, например, для некоторых ферментативных реакций, в том числе для реакции, катализируемой ДАГФ-синтазой (EC 2.5.1.54), в ходе анализа молекулярных данных и моделирования отдельных условий, мы выяснили, что величина коэффициента Хилла (безразмерного коэффициента, величина которого характеризует кооперативность связывания лиганда ферментом) нелинейно зависит от концентрации аллостерических факторов в окружающей среде (для ДАГФ-синтазы в клетке *E. coli* таким фактором является триптофан).

Вывод скоростей реакций для таких механистически сложных процессов с помощью существующих методов по составлению кинетических уравнений был практически невозможным в связи с отсутствием понимания полного ферментативного цикла этих процессов. Решение этой проблемы пришло после многонедельного мозгового штурма в совершенно случайном месте, когда мы с Виталием Александровичем переходили проспект Академика Лаврентьева между Институтом цитологии и генетики и Институтом ядерной физики, направляясь на обед в столовую ИЯФ. Я тогда воскликнул посреди проспекта и начал шумно объяснять и делиться с Виталием Александровичем внезапно пришедшей на ум идеей о внедрении в уравнения, описывающие скорости протекания молекулярных процессов, нелинейных функциональных зависимостей от других динамических переменных системы. Идея состояла в том, что такие функциональные зависимости можно было использовать вместо различных констант (в том числе и коэффициентов Хилла), а также констант самих функциональных зависимостей) уравнений скоростей процессов, описывая при этом поведение системы в различных условиях одним набором значений параметров модели. Так был открыт принцип обобщенных функций Хилла, которые по сути являются вложенными функциями, параметры которых, включая коэффициенты Хилла, сами представляют обобщенные функции Хилла.

Открытие этого класса функций позволило нам достаточно гибко и точно описывать зависимости скоростей процессов от различных динамических переменных в моделируемых биологических системах, включая сложные нелинейные процессы, упомянутые выше (Ananko et al., 2006; Khlebodarova et al., 2006; Mishchenko et al., 2006; Nedosekina, 2006; Nedosekina et al., 2006; Ratushny et al., 2006a, b; Ratushny, Bezmaternikh, 2006; Ratushny, Khlebodarova, 2006; Ratushny,

Nedosekina, 2006; Ratushny, Smirnova, 2006; Smirnova, Ratushny, 2006; Turnaev, 2006; Turnaev, Smirnova, 2006). Вскоре после дополнительной формализации, проработки некоторых нюансов мы опубликовали статью, дающую полное определение этому классу функций и описывающую применение данных функций для моделирования молекулярных процессов со сложными механизмами на нескольких примерах (Likhoshvai, Ratushny, 2007). Незадолго после этого открытия наши коллеги из Института математики СО РАН доказали теорему о полноте обобщенных функций Хилла (Я.В. Базайкин, В.П. Голубятников, К.В. Сторожук, 2004, частная переписка). Впоследствии этот класс функций множество раз использовался и продолжает использоваться для моделирования биологических процессов и систем нами и другими исследователями в данной и смежных областях (Лихошвай и др., 2007; Oshchepkova-Nedosekina, Likhoshvai, 2007; Ratushny et al., 2008, 2011a, b, 2012; Mironova et al., 2010; Pang et al., 2013; Mast et al., 2014; Wurtmann et al., 2014; Khlebodarova et al., 2016, 2017, 2018; Kazantsev et al., 2018).

Виталий Александрович был ученым широкого диапазона, системное мышление и труды которого повлияли на развитие методов и теории математического моделирования молекулярно-генетических систем, привели к открытиям в различных областях математической биологии и пролили свет на ряд вопросов, значительно улучшив теоретическое понимание функционирования биологических процессов в разнообразных живых организмах, синтетических конструкциях и потенциальных биоинженерных системах. В частности, работы Виталия Александровича были посвящены математическому моделированию жизненных циклов различных вирусов (Бажан, Лихошвай, 1989; Бажан и др., 1993, 2009; Bazhan et al., 1995; Belova et al., 1995; Likhoshvai et al., 2000, 2014; Bezmaternykh et al., 2006; Mishchenko et al., 2007; Ivanisenko et al., 2014; Ratushny et al., 2017), молекулярных путей передачи сигналов, регуляции экспрессии генов и метаболических процессов в прокариотических и эукариотических клетках и организмах (Лихошвай и др., 2001a; Ратушный и др., 2002, 2003, 2005; Ratushny et al., 2003; Ananko et al., 2005; Ratushny, Likhoshvai, 2006; Likhoshvai, Ratushny, 2007; Kazantsev et al., 2018; Хлебодарова, Лихошвай, 2019), процессов морфогенеза растений (Лихошвай и др., 2007; Mironova et al., 2010), эволюции и эволюционных процессов (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2002; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018; Хлебодарова, Лихошвай, 2019, 2020), теории генных сетей (Лихошвай и др., 2001b, 2003, 2004, 2008; Фадеев, Лихошвай, 2003; Лихошвай, Фадеев, 2003b; Демиденко и др., 2004; Golubyatnikov et al., 2004; Колчанов и др., 2004; Когай и др., 2005), оптимального контроля (Latypov et al., 2002a, b; Kolchanov et al., 2004) и молекулярного хаоса в биологических системах (Likhoshvai et al., 2013, 2015, 2016; Khlebodarova et al., 2017).

Своими работами и руководством студентами и аспирантами НГУ и Института цитологии и генетики СО РАН и руководством студентами и аспирантами Института математики СО РАН Виталий Александрович внес огромный вклад в развитие Новосибирской и Российской школы системной компьютерной биологии и математического моделирования молекулярно-генетических систем.

В последние годы мы периодически связывались по интернету с Виталием Александровичем. В своих письмах и во время разговоров через интернет, а также при редких личных встречах во время конференций в Академгородке, Институте цитологии и генетики, либо у Виталия Александровича дома, он живо интересовался успехами и с большим энтузиазмом делился новыми идеями, наработками и результатами своих работ. В декабре 2018 года – начале января 2019 года, незадолго до того, как Виталия Александровича не стало, мы с ним списывались. Он рассказывал, что задумал писать монографию с условным названием «Математическая биология гена: избранные вопросы». В этом был весь Виталий Александрович, целеустремленный, увлеченный и с полной самоотдачей науке, работе и своим ученикам. Светлая память светлому человеку.

Список литературы / References

- Бажан С.И., Лихошвай В.А. Математическая модель регуляции внутриклеточного онтогенеза вируса гриппа. Тез. докл. Всесоюз. конф. «Математическое моделирование системы иммунитета и инфекционного процесса». 1989;9-10.
- [Bazhan S.I., Likhoshvai V.A. Mathematical model of influenza virus intracellular ontogenesis regulation. Abstracts of All-Union conference reports. "Mathematical modeling of the immune system and infectious process". 1989;9-10. (in Russian)]
- Бажан С.И., Лихошвай В.А., Белова О.Е. Теоретический анализ возможных механизмов индукции интерферона при прайминге и блокинге. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1993;116(9):279-283.
- [Bazhan S.I., Likhoshvai V.A., Belova O.E. Theoretical analysis of the possible mechanisms of interferon induction during priming and blocking. *Bulletin Experimental Biology Medicine*. 1993;116(9):279-283. (in Russian)]
- Бажан С.И., Кашеварова Н.А., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А., Колчанов Н.А. Математическая модель внутриклеточного размножения вируса гриппа. *Биофизика*. 2009;54(6):1066-1080.
- [Bazhan S.I., Kashevarova N.A., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A., Kolchanov N.A. A mathematical model of the intracellular reproduction of the influenza virus. *Biofizika*. 2009;54(6):1066-1080. (in Russian)]
- Демиденко Г.В., Колчанов Н.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Математическое моделирование регулярных контуров генных сетей. *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* 2004;44(12):227-295.
- [Demidenko G.V., Kolchanov N.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Mathematical modeling of regular circuits of gene networks. *Comput. Math. Math. Phys.* 2004;44(12):2166-2183. (in Russian)]
- Когай В.В., Фадеев С.И., Лихошвай В.А. О численном исследовании автоколебаний в гипотетических генных сетях. *Журн. вычислительной техники*. 2005;10(3):56-71.
- [Kogai V.V., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. On the numerical study of self-oscillations in hypothetical gene networks. *Journal Computational Technol.* 2005;10(3):56-71. (in Russian)]
- Колчанов Н.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Математическое моделирование регулярных контуров генных сетей. *Журн. вычислительной математики и математической физики*. 2004;44(10):1921-1940.
- [Kolchanov N.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Mathematical modeling of regular circuits of gene networks. *Comput. Math. Math. Phys.* 2004;44(10):1921-1940. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В., Евдокимов А.А., Матвеева И.И., Фадеев С.И. Теория генных сетей. В: Системная компьютерная биология. Отв. ред.: Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай, В.А. Иванисенко. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008;397-480.
- [Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Demidenko G.V., Evdokimov A.A., Matveeva I.I., Fadeev S.I. Gene network theory. In:

- Systems computational biology. Resp. editors: N.A. Kolchanov, S.S. Goncharov, V.A. Likhoshvai, V.A. Ivanisenko. Novosibirsk: SB RAS, 2008;397-480. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Ратушный А.В., Ананько Е.А., Игнатъева Е.В., Подколodная О.В. Обобщенный химико-кинетический метод моделирования генных сетей. *Молекуляр. биология*. 2001a;35(6):1072-1079.
- [Likhoshvai V.A., Matushkin Iu.G., Ratushnyi A.V., Ananko E.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.V. Generalized chemical-kinetic method for modeling gene networks. *Mol. Biol. (Moscow)*. 2001a;35(6):1072-1079. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Задачи теории функционирования генных сетей. *Сиб. журн. индустр. матем.* 2003;6(2):64-80.
- [Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Problems of the gene network function theory. *Siberian Journal Industrial Mathem.* 2003;6(2):64-80. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. О связи графа генной сети с качественными режимами ее функционирования. *Молекуляр. биология*. 2001b;35(6):1080-1087.
- [Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. On connection of a graph of a gene network with qualitative modes of function. *Mol. Biol. (Mosk)*. 2001b;35(6):1080-1087. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Омелянчук Н.А., Миронова В.В., Фадеев С.И., Мелснесс Э.М., Колчанов Н.А. Математическая модель паттерна распределения ауксина в корне растения. *Онтогенез*. 2007;38(6):446-56.
- [Likhoshvai V.A., Omelyanchuk N.A., Mironova V.V., Fadeev S.I., Melsness E.M., Kolchanov N.A. Mathematical model of auxin distribution in the plant root. *Ontogenez*. 2007;38(6):446-56. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И. О гипотетических генных сетях. *Сиб. журн. индустриальной математики*. 2003b;6(3):134-153.
- [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I. On hypothetical gene networks. *Siberian Journal Industrial Mathem.* 2003b;6(3):134-153. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г. Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления. *Сиб. журн. индустр. мат.* 2004;7(1):73-94.
- [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin Yu.G. Modeling multi-stage synthesis without branching using a delay equation. *Siberian Journal Industrial Mathem.* 2004;7(1):73-94. (in Russian)]
- Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Ананько Е.А., Владимиров Н.В., Гунбин К.В., Лашин С.А., Недосекина Е.А., Николаев С.В., Омелянчук Л.В., Матушкин Ю.Г., Колчанов Н.А. Новосибирская школа системной компьютерной биологии: исторический экскурс и перспективы развития. *Вестник ВОГУС*. 2005;9(2):232-261.
- [Ratushny A.V., Likhoshvai V.A., Ananko E.A., Vladimirov N.V., Gunbin K.V., Lashin S.A., Nedosekina E.A., Nikolaev S.V., Omelyanchuk L.V.V. Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A. Novosibirsk School of Systems Computer Biology: Historical Excursion and Prospects. *Vestnik VOGIS*. 2005;9(2):232-261. (in Russian)]
- Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Игнатъева Е.В., Матушкин Ю.Г., Горянин И.И., Колчанов Н.А. Компьютерная модель генной сети регуляции биосинтеза холестерина в клетке: анализ влияния мутаций. *Докл. АН*. 2003;389(2):90-93.
- [Ratushnyi A.V., Likhoshvai V.A., Ignat'eva E.V., Matushkin Yu.G., Goryanin I.I., Kolchanov N.A. A computer model of the gene network of the cholesterol biosynthesis regulation in the cell: analysis of the effect of mutations. *Dokl Biochem Biophys.* 2003;389:90-93. (in Russian)]
- Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Игнатъева Е.В., Матушкин Ю.Г., Колчанов Н.А. Компьютерное моделирование генных сетей: исследование влияния мутаций. Молекулярная генетика, биофизика и медицина сегодня (Бреслеровские чтения). Ред. В.А. Ланцов. С.-Петербург, Гатчина: изд-во ПИЯФ РАН, 2002; 169-184.
- [Ratushny A.V., Likhoshvai V.A., Ignatieva E.V., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A. Computer Modeling of Gene Networks: A Study of the Impact of Mutations. *Molecular Genetics, Biophysics and Medicine Today (Breslerovskie Chteniya)*. Ed. V.A. Lantsov. St. Petersburg, Gatchina: PNPI RAN, 2002;169-184. (in Russian)]
- Фадеев С.И., Лихошвай В.А. О гипотетических генных сетях. *Сиб. журн. индустр. матем.* 2003;6(3):134-153.
- [Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. On hypothetical gene networks. *Siberian Journal Industrial Mathem.* 2003;6(3):134-153. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Молекулярные механизмы не наследуемой толерантности к антибиотикам у бактерий и архей. *Молекулярная биология*. 2019;53(4):531-540. DOI 10.1134/S0026898419040050.
- [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Molecular Mechanisms of Non-Inherited Antibiotic Tolerance in Bacteria and Archaea. *Mol. Biol. (Moscow)*. 2019;53(4):531-540. DOI 10.1134/S0026898419040050. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Причины глобальных вымираний в истории жизни: факты и гипотезы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(4):407-419. DOI 10.18699/VJ20.633.
- [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Causes of global extinctions in the history of life: facts and hypotheses. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(4):407-419. DOI 10.18699/VJ20.633]
- Ananko E.A., Podkolodny N.L., Stepanenko I.L., Podkolodnaya O.A., Rasskazov D.A., Miginsky D.S., Likhoshvai V.A., Ratushnyi A.V., Podkolodnaya N.N., Kolchanov N.A. GeneNet in 2005. *Nucleic. Acids Res.* 2005;1;33 Database Issue:D425-7. DOI 10.1093/nar/gki077.
- Ananko E.A., Ratushnyi A.V., Usuda Y., Matsui K. Aromatic amino acid biosynthesis in *Escherichia coli*: generalized Hill function model of the tryptophan-sensitive 3-deoxy-d-arabinoheptulosonate-7-phosphate synthase reaction demonstrate complicated mechanism. *Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure*. Novosibirsk. 2006;2:45-48.
- Bazhan S.I., Likhoshvai V.A., Belova O.E. Theoretical analysis of the regulation of interferon expression during priming and blocking. *J. Theor. Biol.* 1995;175:149-160.
- Belova O.E., Likhoshvai V.A., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. Computer system for investigation and integrated description of molecular-genetic system regulation of interferon induction and action. *CABIOS*. 1995;11(2):213-218.
- Bezmaternykh K.D., Mishchenko E.L., Ratushnyi A.V., Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Ivanisenko V.A. Mathematical Modeling of the Reproduction of the Hepatitis C Virus Replicon in Cell Culture. *Simulation of the Action of Potential Therapeutics. Biophysics*. 2006;51(1):70-74.
- Golubyatnikov V., Likhoshvai V., Ratushnyi A. Existence of Closed Trajectories in 3-D Gene Networks: *Journal Three Dimensional Images 3D Forum*. 2004.12;18(4):96-101.
- Ivanisenko N.V., Mishchenko E.L., Akberdin I.R., Demenkov P.S., Likhoshvai V.A., Kozlov K.N., Todorov D.I., Gursky V.V., Samsonova M.G., Samsonov A.M., Clausnitzer D., Kaderali L., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. A new stochastic model for subgenomic hepatitis C virus replication considers drug resistant mutants. *PLoS One*. 2014;18;9(3):e91502. DOI 10.1371/journal.pone.0091502.
- Kazantsev F., Akberdin I., Lashin S., Ree N., Timonov V., Ratushnyi A., Khlebodarova T., Likhoshvai V. MAMMOTH: A new database for curated mathematical models of biomolecular systems. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2018;16(1):1740010. DOI 10.1142/S0219720017400108.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Chaos and hyperchaos in simple gene network with negative feedback and time delays. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2017;15(2):1650042. DOI 10.1142/S0219720016500426.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Trifonova E.A., Likhoshvai V.A. Dynamic landscape of the local translation at activated synapses. *Mol Psychiatry*. 2018;23(1):107-114. DOI 10.1038/mp.2017.245.
- Khlebodarova T.M., Lashin S.A., Apasieva N.V. Gene network reconstruction and mathematical modeling of *E. coli* respiration: regulation of f0f1-atp synthase by metal ions *Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure*. Novosibirsk, 2006;2:55-60.

- Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Persister Cells – a Plausible Outcome of Neutral Coevolutionary Drift. *Sci. Rep.* 2018;25;8(1):14309. DOI 10.1038/s41598-018-32637-2.
- Khlebodarova T.M., Ree N.A., Likhoshvai V.A. On the control mechanisms of the nitrite level in *Escherichia coli* cells: the mathematical model. *BMC Microbiol.* 2016;27:16(Suppl 1):7. DOI 10.1186/s12866-015-0619-x.
- Kolchanov N.A., Latypov A.F., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Nikulichev Yu.V., Ratushnyi A.V. Optimal control problems in gene network dynamics and the methods for solving them. *J. Comput. Syst. Sci. Int.* 2004;43(6):862-872.
- Latypov A.F., Nikulichev Yu.V., Likhoshvai V.A., Ratushny A.V., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A. Problems of control of gene networks in space of stable states. Proc. of the 3rd Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2002a;2:195-198.
- Latypov A.F., Nikulichev Yu.V., Likhoshvai V.A., Ratushny A.V., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A. A method of solving problems of optimal control in dynamics of gene networks. Proc. of the 3rd Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2002b;2:199-202.
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M. On the chaos in gene networks. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1):1340009. DOI 10.1142/S021972001340009X.
- Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Bazhan S.I., Gainova I.A., Chereshnev V.A., Bocharov G.A. Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components. *BMC Genomics.* 2014;15(Suppl 12):S1. DOI 10.1186/1471-2164-15-S12-S1.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015;13(1):1540003. DOI 10.1142/S021972001540003X.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Chaos and Hyperchaos in a Model of Ribosome Autocatalytic Synthesis. *Sci. Rep.* 2016;12;6:38870. DOI 10.1038/srep38870.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Computer model for analysis of evolutionary drift of synonymous codons along mRNA. *Comput. Technol.* 2000;5(2):57-63.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Differentiation of single-cell organisms according to elongation stages crucial for gene expression efficacy. *FEBS Letters.* 2002;516:87-92.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Vatolin Yu.N., Bazhan S.I. A generalized chemical kinetic method for simulating complex biological systems. A computer model of λ phage ontogenesis. *Comput. Technol.* 2000;5(2):87-99.
- Likhoshvai V.A., Ratushny A.V. *In silico* cell I. Hierarchical approach and generalized Hill functions in modeling enzymatic reactions and gene expression regulation. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:13-18.
- Likhoshvai V., Ratushny A. Generalized Hill function method for modeling molecular processes. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007;5(2B):521-531. DOI 10.1142/s0219720007002837.
- Mast F.D., Ratushny A.V., Aitchison J.D. Systems cell biology. *J. Cell Biol.* 2014;206(6):695-706. DOI 10.1083/jcb.201405027.
- Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Yosiphon G., Fadeev S.I., Kolchanov N.A., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. A plausible mechanism for auxin patterning along the developing root. *BMC Syst. Biol.* 2010;21(4):98. DOI 10.1186/1752-0509-4-98.
- Mishchenko E.L., Bezmaternikh K.D., Likhoshvai V.A., Ratushny A.V., Khlebodarova N.M., Ivanisenko V.A., Kolchanov N.A. Mathematical model for suppression of subgenomic hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007;5(2b):593-609. DOI 10.1142/s0219720007002849.
- Mishchenko E.L., Lashin S.A., Usuda Y., Matsui K. Reconstruction and mathematical modeling of the gene network controlling cysteine biosynthesis in *Escherichia coli*: regulation of serine acetyltransferase activity. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:68-73.
- Nedosekina E.A. Mathematical modeling of regulation of *Escherichia coli* purine biosynthesis pathway enzymatic reactions Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:60-68.
- Nedosekina E.A., Usuda Y., Matsui K. Modeling of the effects of threonine, valine, isoleucine and pyridoxal 5'-monophosphate on biosynthetic threonine dehydratase reaction. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:30-35.
- Oshchepkova-Nedosekina E.A., Likhoshvai V.A. A mathematical model for the adenylosuccinate synthetase reaction involved in purine biosynthesis. *Theor. Biol. Medical. Model.* 2007;27;4:11. DOI 10.1186/1742-4682-4-11.
- Pang W.L., Kaur A., Ratushny A.V., Cvetkovic A., Kumar S., Pan M., Arkin A.P., Aitchison J.D., Adams M.W.W., Baliga N.S. Metallochaperones regulate intracellular copper levels. *PLoS Comput. Biol.* 2013;9(1):e1002880. DOI 10.1371/journal.pcbi.1002880.
- Ratushny A.V., Bezmaternikh K.D. Conserved properties of enzymatic systems: prenyltransferase kinetics. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:156-159.
- Ratushny A.V., De Leenheer P., Bazhan S.I., Bocharov G.A., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. On the potential for multiscale oscillatory behavior in HIV. *Global Virology II-HIV and NeuroAIDS.* Springer, New York, NY, 2017;897-924.
- Ratushny A.V., Ignatieva E.V., Likhoshvai V.A. Computer Dynamic Modeling of the Gene Network Controlling Intracellular Cholesterol Homeostasis. Bioinformatics of genome regulation and structure. Eds N. Kolchanov, R. Hofstaedt. Boston-Dordrecht-London: Kluwer Acad. Publ., 2004;293-300.
- Ratushny A.V., Ignatieva E.V., Matushkin Yu.G., Likhoshvai V.A. Mathematical model of cholesterol biosynthesis regulation in the cell. Proc. of the second international conference on bioinformatics or genome regulation and structure. 2000a;1:199-202.
- Ratushny A.V., Khlebodarova T.M. Mathematical modeling of regulation of cyoABCDE operon expression in *Escherichia coli*. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:49-54.
- Ratushny A.V., Likhoshvai V.A. Mathematical Modeling of Intracellular Membrane Transport: Receptor-Mediated Endocytosis and Degradation of Low-Density Lipoproteins. *Biophysics.* 2006;51(Suppl1);95-99.
- Ratushny A.V., Likhoshvai V.A., Ignatieva E.V., Kolchanov N.A. Resilience of cholesterol concentration to a wide range of mutations in the cell. *Complexus.* 2003;1:142-148.
- Ratushny A.V., Nedosekina E.A. Regulation of pyrimidine biosynthesis in *Escherichia coli*: gene network reconstruction and mathematical modeling. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:35-39.
- Ratushny A.V., Podkolodnaya O.A., Ananko E.A., Likhoshvai V.A. Mathematical model of erythroid cell differentiation regulation. Proc. of the 2nd Intern. Conf. on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. 2000b;1:203-206.
- Ratushny A.V., Ramsey S.A., Aitchison J.D. Mathematical modeling of biomolecular network dynamics. *Methods Mol. Biol.* 2011a;781:415-433. DOI 10.1007/978-1-61779-276-2_21.
- Ratushny A.V., Ramsey S.A., Roda O., Wan Y., Smith J.J., Aitchison J.D. Control of transcriptional variability by overlapping feed-forward regulatory motifs. *Biophys. J.* 2008;95(8):3715-3723. DOI 10.1529/biophysj.108.134064.
- Ratushny A.V., Saleem R.A., Sitko K., Ramsey S.A., Aitchison J.D. Asymmetric positive feedback loops reliably control biological responses. *Mol. Syst. Biol.* 2012;24;8:577. DOI 10.1038/msb.2012.10.
- Ratushny A.V., Shmulevich I., Aitchison J.D. Trade-off between responsiveness and noise suppression in biomolecular system responses to environmental cues. *PLoS Comput. Biol.* 2011b;7(6): e1002091. DOI 10.1371/journal.pcbi.1002091.
- Ratushny A.V., Smirnova O.G., Usuda Y., Matsui K. Regulation of the pentose phosphate pathway in *Escherichia coli*: gene network reconstruction and mathematical modeling of metabolic reactions. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006a;2:40-44.

- Ratushny A.V., Usuda Y., Matsui K., Podkolodnaya O.A. Mathematical modeling of elementary processes of the gene network controlling histidine biosynthesis in *Escherichia coli*. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006b;2:25-29.
- Smirnova O.G., Ratushny A.V. Gene network reconstruction and mathematical modeling of salvage pathways: regulation of adenine phosphoribosyltransferase activity by structurally similar substrates. Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:73-77.
- Turnaev I.I., Ibragimova S.S., Usuda Y., Matsui K. Mathematical modeling of serine and glycine biosynthesis regulation in *Escherichia coli* Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:78-84.
- Turnaev I.I., Smirnova O.G. Regulation of pyruvate biosynthesis in *Escherichia coli*: gene network reconstruction and mathematical modeling of enzymatic reactions of the pathway Proc. of the 5th Intern. Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk, 2006;2:84-89.
- Wurtmann E.J., Ratushny A.V., Pan M., Beer K.D., Aitchison J.D., Baliga N.S. An evolutionarily conserved RNase-based mechanism for repression of transcriptional positive autoregulation. *Mol. Microbiol.* 2014;92(2):369-382. DOI 10.1111/mmi.12564.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 02.09.2020. После рецензирования 25.09.2020. Принята к публикации 28.09.2020.

pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-23

Оригинальная статья

О новом методе решения одной биологической задачи большой размерности

Г.В. Демиденко 

Аннотация: Рассмотрена задача Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений большой размерности, моделирующей многостадийный синтез вещества. Предложен метод построения приближенного решения задачи Коши. Метод основан на использовании установленных связей между решениями рассматриваемой системы обыкновенных дифференциальных уравнений, уравнения с запаздывающим аргументом и уравнения с частными производными параболического типа.

Ключевые слова: система обыкновенных дифференциальных уравнений большой размерности; уравнение с запаздывающим аргументом; уравнение с частными производными.

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 18-29-10086.

Для цитирования: Демиденко Г.В. О новом методе решения одной биологической задачи большой размерности. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):185-187. DOI 10.18699/Letters2020-6-23

Original article

On a new method for solving a biological problem of high dimension

G.V. Demidenko 

Abstract: We consider the Cauchy problem for a system of ordinary differential equations of high dimension that models multistage substance synthesis. A method for constructing an approximate solution to the Cauchy problem is proposed. This method is based on the use of established relationships between solutions to the system of ordinary differential equations under consideration, a delay equation and a partial differential equation of parabolic type.

Key words: system of ordinary differential equations of high dimension; delay equation; partial differential equation.

For citation: Demidenko G.V. On a new method for solving a biological problem of high dimension. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):185-187. DOI 10.18699/Letters2020-6-23 (in Russian)

Памяти Виталия Лихошвая

В работе рассматривается проблема приближенного нахождения решения задачи Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений, моделирующей многостадийный синтез вещества

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -\frac{n-1}{\tau} x_1 + g(t, x_n), \\ \frac{dx_j}{dt} &= \frac{n-1}{\tau} (x_{j-1} - x_j), \quad j = 2, \dots, n-1, \\ \frac{dx_n}{dt} &= \frac{n-1}{\tau} x_{n-1} - \theta x_n, \\ x|_{t=0} &= a, \end{aligned} \quad (1)$$

где $x_i(t)$ – концентрация вещества на i -й стадии, $\tau > 0$ –

суммарное время протекания n стадий, $\theta \geq 0$ – параметр диссипации. Первое уравнение – закон инициации, последнее уравнение – закон утилизации, промежуточные уравнения описывают динамику процесса синтеза вещества.

Система (1) входит в класс систем дифференциальных уравнений, введенных в работе (Goodwin, 1965) при моделировании различных биологических процессов.

Отметим, что процесс синтеза вещества может иметь сотни тысяч промежуточных стадий. Поэтому при решении задачи (1) исследователь может столкнуться с серьезными трудностями, поскольку ввиду нелинейности функции $g(t, z)$ получение аналитических формул для решений, за

редким исключением, невозможно, а в силу огромной размерности непосредственное решение (1) на компьютере может быть нереально.

Мы сейчас расскажем о методе построения приближенного решения задачи Коши (1) при $n \gg 1$. Этот метод основан на установленных связях между решениями специальных классов систем обыкновенных дифференциальных уравнений большой размерности, решениями уравнений с запаздывающим аргументом и решениями некоторых уравнений с частными производными.

Вначале отметим, что в задаче синтеза вещества биологов прежде всего интересует концентрация конечного продукта. Поэтому, рассматривая систему (1), нужно уметь достаточно точно вычислять последнюю компоненту решения $x_n(t)$ при $n \gg 1$. Но из вида системы вытекает, что ни одним из ее уравнений пренебречь нельзя. Следовательно, при рассмотрении задачи Коши (1) для системы с очень большим числом уравнений возникает «проблема большой размерности»!

Проблема нахождения приближенных значений последней компоненты решения задачи (1) при $n \gg 1$ в случае нулевых начальных данных была решена в (Лихошвай и др., 2004). Ключевым моментом при решении «проблемы большой размерности» для этой системы послужила гипотеза, высказанная В.А. Лихошваем. Суть этой гипотезы заключается в том, что с биологической точки зрения концентрация получаемого вещества $x_n(t)$ при $n \gg 1$ приближенно должна описываться решением дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом

$$\frac{d}{dt}y(t) = -\theta y(t) + g(t - \tau, y(t - \tau)). \quad (2)$$

Расчеты, проведенные С.И. Фадеевым, подтверждали эту гипотезу. Аналитическое доказательство этой гипотезы было получено автором.

Напомним вкратце идею ее доказательства. Будем неограниченно увеличивать число уравнений системы (1) и при каждом n рассматривать только последнюю компоненту решения задачи Коши. Для простоты будем считать, что в (1) задаются нулевые начальные условия. Предположим, что

$$g(t, z) \in C(R_2), \quad |g(t, z)| \leq G, \\ |g(t, z_1) - g(t, z_2)| \leq L|z_1 - z_2|, \quad z_1, z_2 \in R.$$

Тогда при любом фиксированном n каждая задача (1) однозначно разрешима на полуоси, и мы получим последовательность функций $\{x_n^n(t)\}$, состоящую из последних компонент решений серии задач Коши (1) (верхний индекс означает число уравнений в системе, нижний – номер компоненты решения). Из работы (Лихошвай и др., 2004) вытекает следующее утверждение о сходимости $\{x_n^n(t)\}$.

Теорема. В случае нулевых начальных данных последовательность $\{x_n^n(t)\}$ равномерно сходится на любом отрезке $[0, T]$, $T > \tau$:

$$x_n^n(t) \rightarrow y(t), \quad n \rightarrow \infty.$$

Предельная функция $y(t)$ является решением начальной задачи для уравнения с запаздывающим аргументом (2):

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}y(t) &= -\theta y(t) + g(t - \tau, y(t - \tau)), & t > \tau, \\ y(t) &= 0, & 0 \leq t \leq \tau, \\ y(\tau + 0) &= 0, \end{aligned} \quad (3)$$

при этом имеет место оценка

$$\max_{t \in [0, T]} |x_n^n(t) - y(t)| \leq \frac{c}{n^{\frac{1}{\theta}}}, \quad n > n_0, \quad (4)$$

где константа $c > 0$ зависит от функции $g(t, z)$, величины T и параметров τ, θ .

Предельная теорема дает математическое обоснование для приближенного нахождения концентрации получаемого вещества $x_n(t)$ при $n \gg 1$ с использованием уравнения с запаздывающим аргументом (2). Именно для этого достаточно приближенно решить начальную задачу (3), при этом, учитывая скорость сходимости (4), можно оценить погрешность аппроксимации

$$x_n(t) \approx y(t), \quad n \gg 1.$$

Очевидно, чем большее количество стадий n требуется для получения конечного продукта синтеза, тем точнее можно получить результат, следуя этому методу. Отметим, что при не слишком больших значениях n (до порядка $10^4 - 10^6$) хорошие результаты можно получить, численно решая задачу Коши (1) с использованием стандартных математических пакетов.

Описанный метод приближенного нахождения концентрации конечного продукта можно обобщить на случай ненулевых начальных данных, но для этого нужно доказать соответствующие предельные теоремы. Можно показать (Демиденко, Мельник, 2010), что при рассмотрении серии задач Коши (1) с ненулевыми начальными условиями справедливы аналоги предельной теоремы. Однако в отличие от нулевых начальных условий здесь возникает интересная особенность, заключающаяся в том, что, вообще говоря, нет равномерной сходимости последовательности $\{x_n^n(t)\}$, но сходимость можно гарантировать в пространствах Лебега, при этом предельная функция $y(t)$ будет обобщенным решением дифференциального уравнения (2). Следовательно, вместо классических решений уравнения с запаздывающим аргументом (2) мы будем иметь дело с обобщенными решениями.

Рассмотрим теперь задачу синтеза вещества, связанную с наблюдениями за изменением концентрации вещества на промежуточных стадиях. Оказывается, опираясь на предельные теоремы, построение приближенных решений задачи Коши (1) при $n \gg 1$, можно свести к решению первой краевой задачи для уравнения с частными производными вида

$$tu_t + u_z - \frac{1}{2(n-1)}u_{zz} = 0, \quad t > 0, \quad z \in (0, 1). \quad (5)$$

Для простоты вновь ограничимся рассмотрением задачи Коши (1) при нулевых начальных условиях. Пусть

$$x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^T$$

ее решение. Рассмотрим гладкую функцию $u(t, z)$ в прямоугольнике

$$G = \{t > 0, \quad z \in (0,1)\},$$

непрерывную вплоть до границы. Предположим, что в узлах

$$z_k = \frac{k-1}{n-1}, \quad k = 1, 2, \dots, n,$$

имеет место равенство

$$u(t, z_k) = x_k(t). \quad (6)$$

Тогда

$$u(t, z_1) = u(t, 0) = x_1(t), \quad u(t, z_n) = u(t, 1) = x_n(t).$$

Заметим, что все промежуточные уравнения системы (1) можно записать в виде

$$\tau u_t(t, z_k) = (n-1) \left(u \left(t, z_k - \frac{1}{n-1} \right) - u(t, z_k) \right), \quad k = 2, \dots, n-1. \quad (7)$$

Действительно, учитывая (6), имеем

$$\begin{aligned} \tau u_t(t, z_k) &= \tau \frac{d}{dt} x_k(t), \\ u \left(t, z_k - \frac{1}{n-1} \right) - u(t, z_k) &= u \left(t, \frac{(k-1)-1}{n-1} \right) - u(t, z_k) \\ &= x_{k-1}(t) - x_k(t). \end{aligned}$$

Следовательно, k -е уравнение системы (1) имеет вид (7).

Используя определение псевдодифференциальных операторов, см., например (Маслов, 1973), уравнения (7) можно переписать в виде

$$\begin{aligned} \frac{1}{n-1} u_t(t, z) - i \sin \left(\frac{i}{n-1} D_z \right) u(t, z) + \\ 2 \sin^2 \left(\frac{i}{2(n-1)} D_z \right) u(t, z) = 0 \end{aligned} \quad (8)$$

при $z = z_k$.

Рассмотрим псевдодифференциальное уравнение (8) в прямоугольнике G и поставим для него краевую задачу таким образом, чтобы ее решение на прямых (t, z_k) при $k = 1, \dots, n$ совпадало бы с соответствующими компонентами решения задачи Коши (1).

Поскольку $a = 0$, то начальные условия, естественно, можно взять нулевыми

$$u(0, z) = 0. \quad (9)$$

Выпишем краевые условия при $z = 0$ и $z = 1$.

Из первого уравнения системы (1) имеем

$$x_1(t) = \int_0^t e^{-\frac{n-1}{\tau}(t-s)} g(s, x_n(s)) ds.$$

Поэтому

$$u(t, 0) = \int_0^t e^{-\frac{n-1}{\tau}(t-s)} g(s, u(s, 1)) ds. \quad (10)$$

Из последнего уравнения (1) имеем

$$x_n(t) = -\frac{n-1}{\tau} \int_0^t e^{-\theta(t-s)} x_{n-1}(s) ds.$$

Поэтому

$$u(t, 1) = -\frac{n-1}{\tau} \int_0^t e^{-\theta(t-s)} u \left(s, 1 - \frac{1}{n-1} \right) ds. \quad (11)$$

Учитывая уравнение (8), граничные условия (9)–(11), а также предельную теорему, можно указать краевую задачу, решение которой на прямых (t, z_k) , $k = 1, \dots, n$ при $n \gg 1$ можно рассматривать как приближенное значение соответствующих компонент решения задачи Коши (1).

Для этого рассмотрим приближения уравнения (8) при $n \rightarrow \infty$.

Первое приближение этого уравнения при $n \rightarrow \infty$, очевидно, имеет вид

$$\tau u_t(t, z) + u_z(t, z) = 0$$

Но смешанная краевая задача с условиями (9)–(11) для этого уравнения некорректна.

Выписывая второе приближение уравнения (8), при увеличении n получаем уравнение (5). Ясно, что смешанная краевая задача с условиями (9)–(11) для него корректна. Такую краевую задачу можно рассматривать как задачу, позволяющую строить приближенные решения задачи Коши при $n \gg 1$. Учитывая предельную теорему, в силу которой $x_n(t) \approx y(t)$, $n \gg 1$, где $y(t)$ – решение начальной задачи (3), условия (10), (11), очевидно, можно упростить. А полученная первая краевая задача для уравнения (5) легко решается, например, методом Фурье.

В заключение добавлю, что мой интерес к изучению классов систем дифференциальных уравнений, возникающих при моделировании биологических процессов, а также к уравнениям с запаздывающим аргументом возник благодаря кипучей деятельности Виталия Александровича Лихошвай в наших совместных интеграционных проектах. Я благодарен ему за это.

Список литературы / References

- Демиденко Г.В., Мельник И.А. Об одном способе аппроксимации решений дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. *Сиб. мат. журн.* 2010;51(3):528–546.
- [Demidenko G.V., Mel'nik I.A. On a method of approximation of solutions to delay differential equations. *Siberian Math. Journal.* 2010;51(3):419–434. DOI 10.1007/s11202-010-0043-2.]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г. Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления. *Сиб. журн. индустр. мат.* 2004;7(1):73–94.
- [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin Yu.G. Modeling multistage synthesis without branching by a delay equation. *Sibirskii Zhurnal Industrial'noi Matematiki.* 2004;7(1):73–94. (in Russian)]
- Маслов В.П. Операторные методы. М.: Наука, 1973.
- [Maslov V.P. Operational methods. Moscow: Mir Publishers, 1976.]
- Goodwin B.C. Oscillatory behavior of enzymatic control processes. *Adv. Enzyme Reg.* 1965;3:425–439. DOI 10.1016/0065-2571(65)90067-1.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 16.09.2020. После рецензирования 28.09.2020. Принята к публикации 28.09.2020.

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-24

Original article

Combinatorics and geometry of circular gene networks models

V.P. Golubyatnikov^{1,2}✉, L.S. Minushkina³

Abstract: We study combinatorial, topological, and geometric properties of phase portraits of nonlinear dynamical systems which simulate functioning of some simple circular gene networks. The principal aim of these studies in general is description of behavior of their trajectories in terms of qualitative theory of the ordinary differential equations in order to predict results of numerical experiments with gene networks models. Our main results concern detection and localization of periodic trajectories (or cycles), invariant domains, and invariant surfaces in these phase portraits by means of combinatorial decomposition of these portraits to elementary blocks and construction of corresponding oriented graphs, so called State Transition Diagrams. In some cases considered here and previously, these trajectories and surfaces are not stable, but they play an important role in geometry and topology of the phase portraits, as unstable equilibrium points do. In this paper, using general ideas of proof of the classical Perron–Frobenius theorem on characteristic polynomials of positive matrices, we find sufficient conditions of existence of an invariant two-dimensional surface in six-dimensional phase portrait of one dynamical system of this type. Actually, some of these conditions are necessary as well. Most of these geometric constructions and qualitative results arise from our previous joint publications with Vitaly A. Likhoshvai, see the reference list below.

Key words: dynamical systems; phase portraits; gene networks models; periodic trajectories; invariant surfaces; State Transitions Diagrams.

Acknowledgements: The work was supported by RFBR, grant No.18-01-00057. The authors express sincere gratitude for useful discussions to all our collaborators in the Project 11 of the First Workshop at the Mathematical Center in Akademgorodok, Novosibirsk, July – August 2020.

For citation: Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Combinatorics and geometry of circular gene networks models. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):188-192. DOI 10.18699/Letters2020-6-24

Оригинальная статья

Комбинаторная и геометрическая структуры моделей кольцевых генных сетей

В.П. Голубятников^{1,2}✉, Л.С. Минушкина³

Аннотация: Мы изучаем комбинаторные, топологические и геометрические свойства фазовых портретов нелинейных динамических систем, которые моделируют функционирование некоторых простейших кольцевых генных сетей. Основная задача этих исследований состоит в описании поведения траекторий таких систем в терминах качественной теории обыкновенных дифференциальных уравнений с целью предсказания результатов численных экспериментов с этими моделями генных сетей. Основные результаты работы состоят в отыскании и локализации периодических траекторий (или циклов), инвариантных областей и инвариантных поверхностей в рассматриваемых фазовых портретах. Один из основных методов наших исследований основан на разбиении фазовых портретов на элементарные блоки и конструировании ориентированных графов специального вида – Диаграмм Перехода. В некоторых случаях, рассматриваемых здесь и в предыдущих публикациях, эти траектории и поверхности неустойчивы, но они играют важную роль в описании геометрии и топологии фазовых портретов указанных динамических систем, такую же, как и неустойчивые положения равновесия. В настоящей работе, используя классическую теорему Фробениуса – Перрона о характеристических многочленах положительных матриц, мы находим достаточные условия существования инвариантной двумерной поверхности в шестимерном фазовом портрете одной динамической системы рас-

¹ Sobolev Institute of Mathematics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Yakovlev Military Institute, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

¹ Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский военный институт войск национальной гвардии им. И.К. Яковлева, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ Vladimir.Golubyatnikov1@fulbrightmail.org

© Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S., 2020

смаатриваемого типа. Некоторые из этих условий являются также и необходимыми. Основы большей части геометрических конструкций и результатов о качественном поведении траекторий таких динамических систем были заложены в наших совместных публикациях с Виталием Александровичем Лихошваем, см. список цитируемой литературы.

Ключевые слова: динамические системы; фазовые портреты; модели генных сетей; периодические траектории; инвариантные портреты; диаграммы переходов.

In memory of Vitaly A. Likhoshvai

Introduction

Modeling of gene networks functioning by means of nonlinear dynamical systems arising from the Mass Action Law and studies of qualitative properties of solutions of these systems are investigated in numerous publications during last 60 years (Hastings et al., 1977; Banks, Mahaffy, 1978; Glass, Pasternack, 1978; Baer et al., 2006). There were also many important mathematical results related to these topics (Abraham, Robbin, 1967; Hirsch, 1988; Dudkowski, 2016) etc. We list here just some of them, which we follow in our papers (Golubyatnikov et al., 2004; Gaidov et al., 2006; Gaidov, Golubyatnikov, 2014; Ayupova et al., 2017), see also references therein.

Our recent results were devoted to description of topological and combinatorial structures of phase portraits of the circular gene networks models, which were constructed in their simplest form in (Elowitz, Liebler, 2000). The main aim of our studies here consists of detection of periodic trajectories (cycles), determination of their locations in the phase portraits, and in finding conditions of existence, stability, uniqueness (or non-uniqueness) of these cycles. Importance of biological meaning of these questions is well-known (Kolchanov et al., 2008; Likhoshvai et al., 2020), and we shall restrict ourselves to mathematical problems which arise here naturally as well. In preparation of numerical experiments with gene networks models, one should estimate the values of their parameters. So, in our theorems we determine conditions which provide the desired qualitative and quantitative behavior of trajectories of these models.

Some of our results are connected with detection of invariant domains and invariant surfaces of phase portraits of dynamical systems which simulate gene networks functioning. Usually, these invariant domains allow to describe attractors of the dynamical systems. The invariant surfaces either are located in the boundaries of basins of attraction of these attractors, or allow to reduce the dimension of dynamical systems, and due to this reduction, the numerical experiments with the gene networks models can be simplified essentially, see (Bukharina et al., 2018; Golubyatnikov, Kirillova, 2020).

For example, following (Marnellos, Mjolsness, 1998; Furman, Bukharina, 2008), we have studied in (Akinshin et al., 2014; Ayupova, Golubyatnikov, 2017) mathematical models of interaction of two, respectively, three cells in the proneural cluster of *D. melanogaster* mechanoreceptor on early stage of its development. Phase portraits of these models contain invariant surfaces on boundaries of attraction basins of their stable equilibrium points, and for appropriate values of parameters of these models, these invariant surfaces contain unstable periodic trajectories of corresponding dynamical systems.

Dynamical systems and their phase portraits

The main aim of this paper is description of combinatorial and geometric structure of phase portrait of block-linear dynamical system

$$\begin{aligned}\frac{dm_1}{dt} &= L_1(p_3) - k_1 m_1; \\ \frac{dp_i}{dt} &= \Gamma_j(m_i) - l_j p_i; \\ \frac{dm_i}{dt} &= L_i(p_{i-1}) - k_i m_i.\end{aligned}\quad (1)$$

This is a simple version of a regulatory switch, see (Boczko et al., 2007; Chen et al., 2018).

Here and below, $j = 1, 2, 3$; $i = 2, 3$; all parameters, variables, and functions are non-negative, the monotonic step-functions $L_j(z)$, $\Gamma_j(z)$ are defined by $L_j(z) = a_j k_j$ for $0 \leq z \leq 1$; $L_j(z) = 0$ for $1 < z$; they correspond to negative feedbacks;

$\Gamma_j(z) = 0$ for $0 \leq z \leq 1$; $\Gamma_j(z) = b_j l_j$ for $1 < z$; these functions describe positive feedbacks, see (Golubyatnikov, Minushkina, 2019). We assume in our considerations that

$$a_j > 1; b_j > 1. \quad (2)$$

In smooth dimensionless symmetric case $L_j(z) = a(1 + z^V)^{-1} + \beta$; $\Gamma_j(z) = \mu z$; $k_j = 1$; $l_j = \mu$ for all j , this system appeared in (Elowitz, Liebler, 2000) as a model of one natural gene network with three different proteins TetR, λ cl, LacI, which have concentrations p_1 , p_2 , p_3 , respectively. The variables m_1 , m_2 , m_3 , denote concentrations of corresponding mRNAs. This symmetric smooth case of the system (1) was studied later in (Glyzin et al., 2016).

Since all these three proteins in the gene network are quite different, we consider here asymmetric version of the system (1): all the parameters k_j , l_j are different as well as the functions L_j and Γ_j .

Smooth asymmetric versions of the system (1) were examined in (Ayupova et al., 2017; Bukharina et al., 2018; Golubyatnikov, Kirillova, 2020) where conditions of existence of cycles were established.

Similar block-linear dynamical systems of different dimensions as models of gene networks functioning are considered in (Ayupova, Golubyatnikov, 2014; Golubyatnikov, Ivanov, 2018a), where the main questions concern detection of the cycles and localization of their positions in the phase portraits. The first step of these studies is determination of an invariant domain which contains the cycles, the equilibrium points, and other objects

of interest in these portraits. It was shown in (Golubyatnikov, Minushkina, 2019) that the parallelepiped $Q^6 = [0, a_1] \times [0, b_1] \times [0, a_2] \times [0, b_2] \times [0, a_3] \times [0, b_3]$ in R_+^6 is an invariant domain for the block-linear dynamical system (1), and for its smooth analogues, see (Ayupova et al., 2017), where the smooth functions L_j decrease monotonically (negative feedbacks), and the smooth functions Γ_j are monotonically increasing (positive feedbacks). Following results of these publications, we decompose Q^6 by six hyper-planes $m_j=1, p_j=1$, which contain the point $E = (1; 1; 1; 1; 1; 1)$ in Q^6 where right-hand sides of all equations of the system (1) have discontinuities. So, this domain Q^6 is decomposed to 64 blocks; each block B can be enumerated naturally by binary multi-index: $\{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6\}$ where

$$\begin{aligned} \varepsilon_{2j-1} &= 0 \text{ if } 0 \leq m_j \leq 1; \varepsilon_{2j-1} = 1 \text{ if } 1 \leq m_j \text{ for all points of } B; \\ \varepsilon_{2j} &= 0 \text{ if } 0 \leq p_j \leq 1; \varepsilon_{2j} = 1 \text{ if } 1 \leq p_j \text{ for all points of } B. \end{aligned} \quad (3)$$

Analogous decompositions of the invariant domains Q of quite different n -dimensional dynamical systems of the type (1), block-linear or smooth, with monotonic functions in right-hand sides of their equations were considered in (Bukharina et al., 2018; Golubyatnikov et al., 2010; Golubyatnikov, Ivanov, 2018a). Note, that for smooth systems of this type the role of the common point E of all 2^n blocks of the decomposition plays the equilibrium point of each of these systems. As it was shown in (Golubyatnikov et al., 2004, 2010; Golubyatnikov, Kirillova, 2020), this point does exist and is unique, and for any pair of incident blocks B_1, B_2 separated in Q^n by $(n-1)$ -dimensional hyper-face $F = B_1 \cap B_2$, trajectories of all points of this intersection transit either from B_1 to B_2 , i.e. $B_1 \rightarrow B_2$, or in the opposite direction from B_2 to B_1 , i.e., $B_2 \rightarrow B_1$.

Definition (Ayupova et al., 2017). The **valence** $V(B)$ of a block B is a number of its hyper-faces $\{F_S\}$ such that trajectories of the points of these hyper-faces leave the block B to the incident ones.

State Transition Diagrams

We have studied in (Golubyatnikov et al., 2004, 2005) different 3D versions of the system (1):

$$dx/dt = f_1(z) - k_1 x; \quad dy/dt = f_2(x) - k_2 y; \quad dz/dt = f_3(y) - k_3 z; \quad (4)$$

where the monotonically decreasing functions f_j are smooth or block-linear. It was shown there that the domain $Q^3 = [0, f_1(0)] \times [0, f_2(0)] \times [0, f_3(0)]$ in R_+^3 is an invariant domain of the system (4), and that in its decomposition to 8 blocks enumerated by multi-indices $\{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3\}$, the blocks $\{000\}$ and $\{111\}$ are 3-valent. The remaining 6 blocks are 1-valent and can be arranged to a circular diagram

$$\{001\} \rightarrow \{011\} \rightarrow \{010\} \rightarrow \{110\} \rightarrow \{100\} \rightarrow \{101\} \rightarrow \{001\} \rightarrow \dots \quad (5)$$

Here the arrows show the unique way for trajectories of the system (4) to leave these blocks and to travel in their union. For

some other classes of gene networks models, similar diagrams were used in description of attractors of trajectories, and were called *state transition diagrams* (Glass, Pasternack, 1978), or *state transition graphs* (Abou-Jaoudé et al., 2016).

Note, that if the functions f_j in the right-hand sides of the equations are not monotonic (even in the unimodal case), then trajectories of these higher-dimensional dynamical systems can exhibit chaotic behavior, see (Golubyatnikov et al., 2005; Likhoshvai et al., 2013, 2015). In the 3D case these trajectories are not so chaotic (Gaidov et al., 2010).

Now, in the case of the dynamical system (1) and its smooth analogues, all their 1-valent blocks can be arranged to the state transition diagram

$$\begin{array}{ccccccc} \{110011\} & \rightarrow & \{010011\} & \rightarrow & \{000011\} & \rightarrow & \{001011\} & \rightarrow & \{001111\} \\ & \uparrow & & & & & & & \downarrow \\ \{110010\} & & & & & & & & \{001101\} \\ & \uparrow & & & & & & & \downarrow \\ \{110000\} & \leftarrow & \{110100\} & \leftarrow & \{111100\} & \leftarrow & \{101100\} & \leftarrow & \{001100\} \end{array} \quad (6)$$

Figure 1. State transition diagram composed by 1-valent blocks of the system (1)

Let W_1 be their union. This is an invariant domain of the system (1). We have proved in (Golubyatnikov, Minushkina, 2019) that if $a_j > 1, b_j > 1$, see (2), then W_1 contains a cycle C which travels from block to block according to arrows of the diagram (6).

In the case of the system (4), it was shown in (Golubyatnikov, Ivanov, 2018b) that if $f_1(0), f_2(0), f_3(0) > 1$, then the union of the 1-valent blocks listed in (5) contain a unique cycle, and that this cycle is stable, see also (Ayupova, Golubyatnikov, 2014). Most of the steps of the proofs of these 3D results on uniqueness and stability of the cycle in the union of 1-valent blocks can be extended to higher-dimensional cases, for example to the system (1). Numerical experiments (Ayupova et al., 2017; Bukharina et al., 2018; Likhoshvai et al., 2020) also confirm the hypothesis that for any-dimensional systems of this type, the union of their 1-valent blocks, such as W_1 shown on the Figure 1, contains a unique cycle which is stable.

The invariant domain Q^6 contains also 40 blocks of the valence 3, and 12 blocks of the valence 5, which can be arranged to a diagram (7), see the Figure 2.

In contrast with W_1 , the union W_5 of all the 5-valent blocks listed in this diagram is not an invariant domain. For example, trajectories of the points of the block $\{111001\}$ can transit to the 5-valent block $\{011001\}$, as it is shown in the diagram (7), but they can pass also to four 3-valent blocks $\{110001\}$, $\{111101\}$, $\{111011\}$, and $\{111000\}$ which are not listed in the diagram (7).

$$\begin{array}{ccccccc} \{111001\} & \rightarrow & \{011001\} & \rightarrow & \{011000\} & \rightarrow & \{011010\} & \rightarrow & \{011110\} \\ & \uparrow & & & & & & & \downarrow \\ \{101001\} & & & & & & & & \{010110\} \\ & \uparrow & & & & & & & \downarrow \\ \{100001\} & \leftarrow & \{100101\} & \leftarrow & \{100111\} & \leftarrow & \{100110\} & \leftarrow & \{000110\} \end{array} \quad (7)$$

Figure 2. State transition diagram composed by 5-valent blocks of the system (1)

Theorem. If $a_j > 2$, $b_j > 3$ for all j , then the non-invariant domain W_5 contains an invariant piecewise linear 2-dimensional surface M . Trajectories of all points of this surface tend to the discontinuity point E in a spiral way.

This surface M is contained in the boundary of basin of attraction of the limit cycle C .

It was shown in (Golubyatnikov, Ivanov, 2018a) that if the inequalities (2) are not satisfied, then behavior of trajectories of the system (1) and its block-linear analogues is quite trivial, there are no limit cycles, just one stable equilibrium point.

If one represents the multi-indices $\{\varepsilon_1 \varepsilon_2 \varepsilon_3 \varepsilon_4 \varepsilon_5 \varepsilon_6\}$ in the diagrams (6), (7) by decimal numbers, then the arrows of these diagrams will correspond to addition of $\pm 2^m$ for $m=0, 1, 2, 3, 4$, or 5. Namely, these arrows describe changes of the decimal indices of blocks as follows:

for (6): $-32; -16; +8; +4; -2; -1; +32; +16; -8; -4; +2; +1$;
for (7): $-32; -1; +2; +4; -8; -16; +32; +1; -2; -4; +8; +16$. (8)

In both cases, we start from the left arrows in the top rows, up to signs we have here geometrical progressions.

Similar interpretation has the diagram (5), and analogues of all these diagrams constructed in (Golubyatnikov et al., 2010; Bukharina et al., 2018; Golubyatnikov, Kirillova, 2020).

Combinatorial structure of the union W_3 of the 3-valent blocks in the invariant domain Q^6 and its analogues in other dimensions is much more complicated than that of W_1 and W_5 . For example, for 5-dimensional dynamical system of the type (4), considered in (Golubyatnikov et al., 2010), transitions from 3-valent blocks to 3-valent blocks is not described by just geometrical progressions as in (8). However, we conjecture that for the system (1) the domain W_3 should contain at least one invariant surface as W_5 .

References

- Abou-Jaoudé W., Traynard P., Monteiro P.T., Saez-Rodriguez J., Helikar T., Thieffry D., Chaouiya C. Logical modeling and dynamical analysis of cellular networks. *Front. Genet.* 2016;7(94):01-20. DOI 10.3389/fgene.2016.00094
- Abraham R., Robbin J. Transversal mappings and flows. New York: W.A. Benjamin Inc., 1967.
- Akinshin A.A., Bukharina T.A., Furman D.P., Golubyatnikov V.P. Mathematical modeling of interaction of two cells in the proneural cluster of the wing imaging disk of *D. melanogaster*. *Siberian Journal Pure Appl. Math.* 2014;14(4):03-10. (in Russian)
- Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P. On the Uniqueness of a Cycle in an Asymmetric Three-Dimensional Model of a Molecular Repressilator. *J. Appl. Indust. Math.* 2014;8(2):153-157. DOI 10.1134/S199047891402001X.
- Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P. A three-cells model of the initial stage of development of a proneural cluster. *J. Appl. Ind. Math.* 2017;11(2): 1-7. DOI 10.1134/S1990478917020028.
- Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. On the existence of a cycle in an asymmetric model of molecular repressilator. *Numer. Anal. Appl.* 2017;10(2):101-107. DOI 10.1134/S199542391702001X.
- Baer S.M., Li B., Smith H.L. Multiple limit cycles in the standard model of three species competition for three essential resources. *J. Math. Biol.* 2006;52:745-60. DOI 10.1007/s00285-005-0367-x.
- Banks H.T., Mahaffy J.M. Stability of cyclic gene models for systems involving repression. *J. Theor. Biol.* 1978;74:323-334. DOI 10.1016/0022-5193(78)90079-6.
- Boczko E., Gedeon T., Mischaikow K. Dynamics of a simple regulatory switch. *J. Math. Biol.* 2007;55:679-719. DOI 10.1007/s00285-007-0102-x.
- Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P., Kazantsev M.V., Kirillova N.E. Mathematical and Numerical Models of Two Asymmetric Gene Networks. *Siberian Electron. Math. Rep.* 2018;15:1271-1283. DOI 10.17377/semi.2018.15.103.
- Chen H., Levo M., Barinov L., Fujioka M., Jaynes J.B., Gregor T. Dynamic interplay between enhancer-promoter topology and gene activity. *Nat. Genet.* 2018;50:1296-1303. DOI 10.1038/s41588-018-0175-z.
- Dudkowski D., Jafari S., Kapitaniak T., Kuznetsov N.V., Leonov G.A., Prasad A. Hidden attractors in dynamical systems. *Phys. Rep.* 2016;637:1-50. DOI 10.1016/j.physrep.2016.05.002.
- Elowitz M.B., Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature.* 2000;403:335-338.
- Furman D.P., Bukharina T.A. How *Drosophila melanogaster* Forms Its Mechanoreceptors. *Curr. Genomics.* 2008;8:312-323. DOI 10.2174/138920208785133271.
- Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P. On cycles and other geometric phenomena in phase portraits of some nonlinear dynamical systems. *Geometry Applications.* Springer, New York, 2014:225-233 (Springer Proc. Math. Stat.; V. 72). DOI 10.1007/978-3-319-04675-4_10.
- Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P., Kleshchev A.G., Volokitin E.P. Modeling of asymmetric gene networks functioning with different types of Regulation. *Biophysics.* 2006;51(suppl. 1):S61-S65. DOI 10.1134/S000635090607013X.
- Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P., Likhoshvai V.A. Some Nonlinear Dynamic Systems Modeling Asymmetric Gene Networks. Part 2. *Siberian Journal Pure Appl. Math.* 2010;10(1):18-28. (in Russian)
- Glass L., Pasternack J.S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems. *J. Math. Biol.* 1978;6:207-223.
- Glyzin S.D., Kolesov A.Yu., Rozov N.Kh. Buffering in Cyclic Gene Networks. *Theor. Math. Phys.* 2016;187(3):935-951. DOI 10.1134/S0040577916060106.
- Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V., Likhoshvai V.A. On the Existence and stability of cycles in five-dimensional Models of Gene Networks. *Numer. Anal. Appl.* 2010;3(4): 329-335. Novosibirsk, Russia 10.1134/S199542391004004X.
- Golubyatnikov V.P., Ivanov V.V. Cycles in odd-dimensional models of circular gene networks. *J. Appl. Ind. Math.* 2018a;12(4):648-657. DOI 10.1134/S1990478918040051.
- Golubyatnikov V.P., Ivanov V.V. Uniqueness and stability of a cycle in 3-dimensional block-linear circular gene network models (in Russ). *Siberian J. Pure Appl. Mathem.* 2018b;18(1):19-28. DOI 10.33048/pam.2018.18.402.
- Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E. On Cycles in Models of Functioning of Circular Gene Networks. *J. Math. Sci.* 2020;246(6): 779-787. DOI 10.1007/s10958-020-04780-7.
- Golubyatnikov V.P., Likhoshvai V.A., Gaidov Yu.A., Kleshchev A.G., Lashina E.A. Regular and chaotic dynamics in the gene network modeling. Proceedings of 8-th International conference "Human&Computers", Japan, Aizu-Wakamatsu. 2005;7-12.
- Golubyatnikov V.P., Likhoshvai V.A., Ratushny V.A. Existence of closed trajectories in 3-D gene networks. *Journal Three-Dimensional Images.* 2004;18(4):96-101.
- Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Monotonicity of the Poincaré mapping in some models of circular gene networks. *J. Appl. Ind. Math.* 2019;13(3):472-479. DOI 10.1134/S1990478919030086.
- Hastings S., Tyson J.J., Webster D. Existence of periodic solutions for negative feedbacks cellular control systems. *J. Differ. Equ.* 1977;25: 39-64.

- Hirsch M.W. Systems of differential equations which are competitive or cooperative: III. Competing species. *Nonlinearity*. 1988;1: 51-71.
- Kolchanov N.A., Goncharov S.S., Ivanisenko V.A., Likhoshvai V.A., eds. Computational Systems Biology. Novosibirsk, 2008.
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015;13(1):1540003-01-25. DOI 10.1142/S021972001540003X.
- Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Khlebodarova T.M. Limit cycles in models of circular gene networks regulated by negative feedback loops. *BMC Bioinform.* 2020;21(Suppl 11):255.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. On the chaos in gene networks. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1):1340009-01-1340009-25. DOI 10.1142/S021972001340009X.
- Marnellos G., Mjolsness E. A Gene Network Approach to Modeling Early Neurogenesis in *Drosophila*. *Pacific Symp. Biocomput.* 1998;30-41.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received August 27, 2020. Revised September 14, 2020. Accepted September 15, 2020.

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-25

Памяти Виталия Александровича Лихошвая: уроки, беседы и воспоминания

М.С. Савина¹ , Ф.В. Казанцев¹ , К.Д. Безматерных², Д.Н. Штокало^{3,4}, В.В. Миронова^{1,5} , И.Р. Акбердин^{1,5,6} 

Для цитирования: Савина М.С., Казанцев Ф.В., Безматерных К.Д., Штокало Д.Н., Миронова В.В., Акбердин И.Р. Памяти Виталия Александровича Лихошвая: уроки, беседы и воспоминания. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25

In memory of Vitaly A. Likhoshvai: lessons, conversations and memories

M.S. Savina¹ , F.V. Kazantsev¹ , K.D. Bezmaternykh², D.N. Shtokalo^{3,4}, V.V. Mironova^{1,5} , I.R. Akberdin^{1,5,6} 

For citation: Savina M.S., Kazantsev F.V., Bezmaternykh K.D., Shtokalo D.N., Mironova V.V., Akberdin I.R. In memory of Vitaly A. Likhoshvai: lessons, conversations and memories. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25 (in Russian)

10 февраля 2019 года не стало ведущего сотрудника Института цитологии и генетики СО РАН доктора биологических наук Виталия Александровича Лихошвая – выдающегося ученого в области математического моделирования биологических систем.

Научные идеи, гипотезы Виталия Александровича о структурно-функциональной организации и динамике функционирования молекулярно-генетических систем, разработанные им и в сотрудничестве с коллегами математические модели (Ратушный, 2020) не только улучшили наше понимание причинно-следственных связей между структурой генных сетей и фенотипическими признаками живых систем, функционирующих под их управлением, но и внесли неоценимый вклад в развитие школы математического моделирования биологических систем в Новосибирском Академгородке. Помимо созданного лекционного курса «Математические основы системной биологии: моделирование молекулярно-генетических систем» на кафедре

информационной биологии факультета естественных наук Новосибирского государственного университета под руководством Виталия Александровича успешно защищались как теоретические, так и экспериментально-теоретические дипломные работы, кандидатские диссертации, в каждой из которых чувствовались глубокая проработка проблемы и математическая изюминка, появлявшаяся только после длительных и увлекательных научно-образовательных бесед с интересным, неординарным, а иногда и горячо спорящим собеседником, учителем и наставником Виталием Александровичем Лихошваем. Нам, ученикам Виталия Александровича, кому посчастливилось работать под его руководством и совместно с ним в разные годы жизни, хотелось бы вспомнить уникальные моменты этих бесед и научных уроков, определившие ключевые принципы, которыми должен руководствоваться математический биолог при изучении загадочного мира живых систем.

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² ООО «Дойче Банк», Москва, Россия

³ Институт систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

⁴ ООО «АкадемДжин», Новосибирск, Россия

⁵ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

⁶ ООО «Биософт.ру», Новосибирск, Россия

¹ Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Deutsche Bank, Moscow, Russia

³ A.P. Ershov Institute of Informatics Systems of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴ AcademGene LLC, Novosibirsk, Russia

⁵ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

⁶ Biosoft.ru LLC, Novosibirsk, Russia

 kviki@bionet.nsc.ru, akberdinir@gmail.com

 Савина М.С., Казанцев Ф.В., Безматерных К.Д., Штокало Д.Н., Миронова В.В., Акбердин И.Р., 2020



Обсуждение научных задач с проф. Э.Д. Мелснесом (Калифорнийский университет в Ирвайне, США), Т.М. Хлебодаровой (ИЦИГ СО РАН), И.И. Матвеевой, Г.В. Демиденко (ИМ СО РАН) на международной конференции BGRS/SB-2012. Новосибирск. Академгородок. Дом ученых СО РАН, 2012

Беседы об универсальном¹

Виталий Александрович Лихошвай был моим научным руководителем во время прохождения преддипломной практики в Новосибирском государственном университете. Несмотря на то что основную часть моей практики фактически курировала его ученица, Миронова Виктория Владимировна, Виталий Александрович многому меня научил. При затруднениях с разработкой математической модели или анализом результатов моделирования одна только беседа с Виталием Александровичем порождала новый виток размышлений и в конечном итоге приводила к продвижению в исследовании. Этот человек не просто обладал знаниями и навыками, необходимыми для математического моделирования биологических процессов, но тонко чувствовал механизмы, лежащие в их основе, а главное – задавал правильные вопросы. Виталий Александрович умел выделять главное, не углубляясь в частности, что позволяло ему находить универсальные механизмы, лежащие в основе многих биологических процессов на разных уровнях организации живой материи. Разработанная им методика моделирования молекулярно-генетических систем путем сборки модели из отдельных модулей, описывающих элементарные события, универсальна и применима к любому биологическому процессу в любом организме на любом уровне организации: от молекулярного и клеточного до тканевого и организменного. Подходы к описанию взаимодействия элементов молекулярно-генетических систем с помощью функций Хилла (Likhoshvai, Ratushny, 2007), разработанные

¹Автор раздела Мария Савина.

Виталием Александровичем, его ученики до сих пор активно применяют в Институте цитологии и генетики СО РАН для моделирования различных аспектов жизнедеятельности живых организмов (Mironova et al., 2013; Hong et al., 2017; Akberdin et al., 2018; Kazantsev et al., 2018; Akberdin et al., 2020; Canher et al., 2020; Savina, Mironova, 2020).

Атмосфера научного творчества²

С Виталием Александровичем я познакомился в 2001 году будучи студентом Высшего колледжа информатики Новосибирского государственного университета первого набора по непонятной тогда специальности «Биоинформатика». В это время нужно было выбрать научных руководителей. Наша встреча произошла случайно. С назначенным мне куратором встреча сорвалась, и я за компанию с одноклассниками пошел к их руководителю. Так я попал в комнату, в которой находились Виталий Александрович Лихошвай, Александр Владимирович Ратушный и Юрий Георгиевич Матушкин. Нас, тогда еще совсем юных студентов, встретили тепло: мы рассказали, что уже умеем и чем бы хотели заниматься. С тех пор я стал частым гостем в этом кабинете, а руководителем на время студенчества стал Александр Владимирович. Атмосфера взаимного уважения и поддержки подвигла меня продолжить работу уже студентом университета и далее пойти к Виталию Александровичу в аспирантуру.

Мои уже окрепшие технические навыки были применены в автоматизации проверки математических моделей

²Автор раздела Федор Казанцев.



Возле морской лаборатории Уильяма Дж. Керкхоффа (Калифорнийский технологический институт) во время визита в рамках научного сотрудничества с лабораторией проф. Э.Д. Мелснеса (Калифорнийский университет в Ирвайне, США), 2007

в развиваемом Виталием Александровичем формализме обобщенного химико-кинетического метода моделирования (Бажан, 2020; Likhoshvai et al., 2000). Серия разработанных инструментов вошла в дипломную работу. Затем развитие этих идей, подходов и их использование в конкретных задачах перетекло в диссертацию. Так благодаря Виталию Александровичу я познакомился с большим количеством прекрасных людей – научных сотрудников, аспирантов и студентов. Одним я облегчил жизнь в использовании обобщенного химико-кинетического метода моделирования, с другими завязались теплые дружеские и рабочие отношения, которые вылились в серию интересных совместных работ (Mironova et al., 2012; Novoselova et al., 2013; Kazantsev et al., 2018).

Уроки моделирования для физика³

Мне повезло попасть в аспирантуру в лабораторию теоретической генетики Института цитологии и генетики СО РАН, где кроме прочих работали Юрий Георгиевич Матушкин и Виталий Александрович Лихошвай. Моим формальным руководителем был Юрий Георгиевич, а Виталий Александрович наблюдал за моими попытками построения математических моделей генетических систем и помогал изучать их свойства.

Специфика моей работы в лаборатории сводилась к задаче оптимального управления математическими моделя-

ми генетических систем, с которой нам помогали математики из Института теоретической и прикладной механики СО РАН: мы применяли их опыт и наработки в космической, авиационной и других сферах на математических моделях живых систем. Однако большую часть времени я все равно посвящал разработке моделей и налаживанию их работы (адаптации к известным экспериментальным данным). С Виталием Александровичем мы работали над разными математическими моделями, включая модель внутриклеточного подавления развития вируса гепатита С в клетке, внутриклеточную модель циркадного ритма млекопитающих и математическую модель распространения туберкулеза (Bezmaternykh et al., 2006; Mishchenko et al., 2007). На каждом этапе исследовательской работы Виталий Александрович требовал от нас знания объекта моделирования на уровне экспертов-биологов. Во время работы по созданию новой математической модели требовалось прочитать несколько сотен научных публикаций – от обзорных до узкоспециализированных, систематизировать все данные об объекте моделирования и выбрать наиболее значимые. Даже после этого фильтра оставалось очень большое количество публикаций по экспериментальной биологии. Прочитать и осмыслить их все было, наверное, самым главным испытанием для меня во время работы в лаборатории.

Виталий Александрович посвятил не одну научную публикацию обобщенным функциям Хилла и их применению

³Автор раздела Кирилл Безматерных.

в математическом моделировании генетических систем (Likhoshvai, Ratushny, 2007). Если честно, вначале это казалось мне какой-то магией – как легко метод позволял описывать зависимости концентраций веществ, участвующих в ферментативных реакциях. Помимо возможности обобщенных функций Хилла естественным образом описывать внутриклеточные реакции в условиях квазиравновесия меня поражала их универсальность: несмотря на недостаток знаний и данных о механизме реакции, скорости ее протекания, с помощью обобщенных функций Хилла все равно можно было построить математическую модель без лишнего количества свободных переменных, с одной стороны, и с другой – согласующуюся с имеющимися экспериментальными данными.

Отдельно стоит отметить процесс написания статей с Виталием Александровичем. Он заставлял меня переписывать текст несколько раз – пока не получится что-то сносное. «Меньше воды» или «Это все вода», – говорил он, проверяя мой очередной неудачный вариант. В мучениях, но постепенно и последовательно начинало что-то получаться, и в конце концов выкристаллизовывался текст, который можно было отправить в научный журнал или сборник тезисов конференции.

Красота – критерий истины⁴

Интерес к математической биологии разгорелся во мне именно благодаря Виталию Александровичу. Обучаясь на третьем курсе механико-математического факультета НГУ (2004), я жаждал применения знаний математики к чему-нибудь, к решению какой-нибудь «великой» проблемы. В это время Виталий Александрович активно работал с математиками Станиславом Ивановичем Фадеевым, Геннадием Владимировичем Демиденко, Владимиром Петровичем Голубятниковым. Как биологу и математику, Виталию Александровичу удавалось добиться невероятно красивых математических постановок биологических задач (Лихошвай и др., 2003, 2004). Проиллюстрированные примерами (Виталий Александрович был великолепный рассказчик) задачи выглядели многослойно и привлекали многих ученых: от амбициозных студентов до заслуженных профессоров. С каждой доказанной теоремой, численно проверенной гипотезой все больше математиков интересовалось «задачами Лихошвая» (Golubyatnikov, Minushkina, 2020). Виталий Александрович любил говорить, что «красота – критерий истины» и что «в каждой науке столько истины, сколько в ней математики». Успехи в решении сформулированных Виталием Александровичем биологических задач позволяли математикам чувствовать, что они помогают находить истину и красоту, что они причастны к большому делу. И это действительно так – я часто вижу за происходящими процессами в биологии, экономике и политике математические модели, которые мы изучали с Виталием Александровичем. Это позволяет ориентироваться и до какой-то степени просчитывать поведение живых систем. Многие задачи еще ждут своего решения.

⁴Автор раздела Дмитрий Штокало.

Уроки моделирования для биолога⁵

«Образовываться надо, глубже разбираться в математической теории», – раз за разом повторял мне Виталий Александрович. Мне, как биологу, это было не просто. Но как же я благодарна ему за эти советы и как сожалею, что не всегда их слушала...

К Виталию Александровичу на втором году обучения в аспирантуре меня привела Надежда Анатольевна Омелянчук. Основная тема моей научной работы застопорилась, и я, начитавшись научных статей, нашла кое-что интересное: гипотезу, которая бы объяснила механизм регенерации стволовых клеток растений. Проблема в том, что мне было очень сложно ее кому-то объяснить. Гипотеза подразумевала пространственно-временные динамические изменения, которые прекрасно согласовались у меня в голове, но не на бумаге и словах. Послушав нас с Надеждой Анатольевной, Виталий Александрович заключил: «Надо срочно делать математическую модель». Так он открыл для меня огромную область науки, которая оказалась именно тем, чем я всегда хотела заниматься, просто не знала об этом.

Виталий Александрович дал мне первую версию математической модели, состоящую из набора файлов с длинными именами и непонятными расширениями, написанную на языке, который он сам придумал. Справочной информации или руководства пользователя поначалу не было. Помню эти ощущения шпиона-дешифровщика, разбирающегося в чужом коде. На самом деле это был бесценный опыт. Он помог почувствовать, что такое математическое моделирование и отбил страх перед использованием нестандартных решений. Все решения были нестандартными.

Потребовалось почти пять лет, чтобы опубликовать наше нестандартное решение по исследованию поддержания ниши стволовых клеток в корне в зарубежном журнале (Mironova et al., 2010). Было сложно: к моменту, когда мы были готовы опубликовать первый вариант статьи, в Nature вышла работа, в которой исследовалась та же самая проблема с помощью методов математического моделирования. Она была о другом, но это уже никого не интересовало – работа в Nature предлагала простое (но не полное) решение. Еще три года ушло на то, чтобы убедить научное сообщество, что наше решение лучше и богаче. Действительно, эта работа стала базисом для многих последующих работ (Mironova et al., 2012; Hong et al., 2017; Canher et al., 2020), которых бы не было, если бы Виталий Александрович не принял меня в ученицы.

На защите моей диссертации в 2010 году директор нашего Института Н.А. Колчанов несколько раз назвал меня Викторией Витальевной (мое отчество Владимировна). Забавная оговорка, подумала я: Виталий Александрович действительно был моим отцом в науке.

Погружение в мир моделирования⁶

Виталий Александрович Лихошвай на протяжении всего времени нашего знакомства и совместной работы представлял для меня ярчайший пример настоящего ученого, чрезвычайно преданного «царице-науке», как часто он

⁵Автор раздела Виктория Миронова.

⁶Автор раздела Илья Акбердин.

сам замечал, и скрупулезно, детально разбирающегося в сути изучаемой проблемы или явления. Это понимание сложилось у меня с самого первого, скажем так, заочного знакомства с Виталием Александровичем. После защиты дипломной работы в 2005 году на кафедре цитологии и генетики факультета естественных наук Новосибирского государственного университета я начал определяться с новой темой исследования в рамках аспирантуры и знакомиться с текущими научными работами в лабораториях Института цитологии и генетики СО РАН. По совету Павла Михайловича Бородин, заведующего лабораторией рекомбинационного и сегрегационного анализа, в которой я выполнял дипломную работу, я встретился с руководителем лаборатории теоретической генетики профессором Николаем Александровичем Колчановым. После продолжительной беседы о моих навыках и, главное, дальнейших планах и научных интересах Николай Александрович сделал неожиданное предложение: «Знаете, у нас в лаборатории есть неординарный ученый, который даже во сне формулирует математические теоремы, имеющие существенное значение для понимания механизмов функционирования живых систем. Думаю, вам стоит встретиться с Лихошваем Виталием Александровичем». Через некоторое время я подробно узнал о сути этих совместных работ Виталия Александровича с коллегами из Института математики СО РАН, которые математически обосновали предельный переход от моделей генных сетей, явно учитывающих на стадии промежуточного синтеза конечных продуктов, к моделям с запаздывающими аргументами (Лихошвай и др., 2003, 2004; Демиденко, Лихошвай, 2005; Фадеев и др., 2005; Демиденко и др., 2006). С этого неожиданного на тот момент для меня факта и началась история моего знакомства с Виталием Александровичем. Наша первая очная встреча с Виталием Александровичем состоялась через несколько дней в кабинете на третьем этаже Института цитологии и генетики, где помимо него работали Александр Владимирович Ратушный и Юрий Георгиевич Матушкин. Виталий Александрович внимательно и с интересом выслушал результаты моей дипломной работы и с еще большим энтузиазмом, увлекательно рассказал об области своих исследований в биологии, предложив ознакомиться с несколькими публикациями по совершенно новой для меня тематике: теории генных сетей и применению методов математического моделирования в изучении механизмов и динамике функционирования молекулярно-генетических систем. Несколькими неделями позже мы встретились с Виталием Александровичем, чтобы обсудить, что мне удалось понять из этих работ, и попытаться сформулировать тему моей научной работы. В результате нашей беседы Виталий Александрович предложил приступить к математическому моделированию кинетики ферментативных реакций прокариотических организмов в «настоящем бою» – в то время в лаборатории заканчивался совместный проект с японской биотехнологической компанией «Аджиномото», в рамках которого должны были быть созданы базы математических моделей и кинетических данных о более 300 ферментативных реакциях, составляющих основу метаболизма *E. coli*. В процессе выполнения этого проекта сформировался сплоченный коллектив как опытных специалистов, научных

сотрудников Института, так и молодых студентов, аспирантов, только начинающих научную карьеру (Хлебодарова, 2020). С этого и началось мое погружение в мир математического моделирования живых систем под руководством Виталия Александровича.

Несмотря на то что моя диссертационная работа была посвящена теоретическому исследованию механизмов регуляции развития меристемы побега в эмбриогенезе растений, мы периодически с Виталием Александровичем проводили не один час в обсуждениях подходов создания «электронной клетки» – модельного прототипа живой клетки – одной из актуальных областей развития системной биологии и в настоящее время. Жаркие дискуссии по этой проблеме не ограничивались стенами Института – мы продолжали говорить об этом и за обедом в столовой, и в поездках на конференции, и даже во время игры в большой теннис, интерес к которому тоже привил Виталий Александрович. В процессе одной из таких бесед Виталий Александрович предложил написать обзорную статью по этой проблеме на русском языке, чтобы сформулировать собственное видение постановки задачи, ее важнейший фундаментальный характер и, конечно, прикладное значение. Помню, как начало работы над совместной статьей было очень напряженным и требовало полного погружения в проблему как в биологических, так и математических аспектах. Но настойчивость, тонкое чувство юмора и огонек в глазах Виталия Александровича от обсуждений разделов статьи всегда придавали уверенность в успешном исходе работы и стимулировали двигаться в этом вопросе. На протяжении нескольких месяцев упорной работы над публикацией с Виталием Александровичем и Тамарой Михайловной Хлебодаровой удалось сформулировать основные, с нашей точки зрения, проблемы создания «электронной клетки» и подходы к ее решению, в том числе разработанные и развиваемые в Институте цитологии и генетики СО РАН (Акбердин и др., 2013).

На одном из семинаров нашей группы моделирования молекулярно-генетических систем Виталий Александрович так охарактеризовал свой стиль научного руководства: «Я отношусь к тем руководителям, которые бросают человека и заставляют его плыть. Если не можешь плыть, то утонешь». Я, как, думаю, и многие ученики Виталия Александровича, до сих пор вспоминаю с теплом и огромной благодарностью эти удивительные «заплывы» и погружения в теоретические основы исследования живых систем с помощью математического моделирования.

Список литературы / References

- Акбердин И.Р., Казанцев Ф.В., Ермак Т.В., Тимонов В.С., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. «Электронная клетка»: проблемы и перспективы. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013;8(1):287-307.
[Akberdin I.R., Kazantsev F.V., Ermak T.V., Timonov V.S., Khlebodarov T.M., Likhoshvai V.A. "Electronic cell": challenges and prospects. *Math. Biol. Bioinform.* 2013;8(1):287-307. (in Russian)]
Бажан С.И. Виталий Александрович Лихошвай: первые шаги в науке. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):164-167. DOI 10.18699/Letters2020-6-20.
[Bazhan S.I. Vitaly A. Likhoshvai: the first steps in science. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii = Letters to Vavilov Journal*

- of Genetics and Breeding. 2020;6(4):164-167. DOI 10.18699/Letters2020-6-20.
- Демиденко Г.В., Лихошвай В.А. О дифференциальных уравнениях с запаздывающим аргументом. *Сибирский математический журнал*. 2005;46(3):538-552.
[Demidenko G.V., Likhoshvai V.A. On differential equations with retarded argument. *Siberian Math. J.* 2005;46(3):417-430]
- Демиденко Г.В., Лихошвай В.А., Котова Т.В., Хропова Ю.Е. Об одном классе систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. *Сибирский математический журнал*. 2006;47(16):58-68.
[Demidenko G.V., Likhoshvai V.A., Kotova T.V., Khropova Yu. E. On one class of systems of differential equations and on retarded equations. *Siberian Math. J.* 2006;47(1):45-54.]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Задачи теории функционирования генных сетей. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2003;6:64-80.
[Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Fadeev S.I. Problems in the theory of the functioning of genetic networks. *Sib. Zh. Ind. Math.* 2003;6:64-80. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г. Моделирование многостадийного синтеза вещества без ветвления уравнением с запаздывающим аргументом. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2004;7(1):73-94.
[Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin Yu.G. Modeling multistage synthesis without branching by a delay equation. *Sib. Zh. Ind. Math.* 2004;7(1):73-94. (in Russian)]
- Ратусный А.В. В память о Виталии Александровиче Лихошвае, научном наставнике и учителе. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22.
[Ratushny A.V. In memory of Vitaly A. Likhoshvai, scientific mentor and teacher. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22. (in Russian)]
- Фадеев С.И., Лихошвай В.А., Штокало Д.Н. Исследование модели синтеза линейных биомолекул с учетом обратимости процессов. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2005;8(3):149-162.
[Fadeev S.I., Likhoshvai V.A., Shtokalo D.N. Study of a model of linear biomolecular synthesis with reversible processes. *J. Appl. Industr. Math.* 2007;1(2):178-189.]
- Хлебодарова Т.М. О решенных и нерешенных проблемах биологии в исследованиях В.А. Лихошвая. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21.
[Khlebodarova T.M. On solved and unresolved biology problems in research of V.A. Likhoshvai. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21. (in Russian)]
- Акбердин И.Р., Омелянчук Н.А., Фадеев С.И., Лескова Н.Е., Ошчепкова Е.А., Казанцев Ф.В., Матушкин Ю.Г., Афонников Д.А., Колчанов Н.А. Pluripotency gene network dynamics: system views from parametric analysis. *PLOS One*. 2018;13(3):e0194464. DOI 10.1371/journal.pone.0194464.
- Акбердин И.Р., Вертышев А., Пинтус С.С., Попов Д.В., Колпак Ф.А. A mathematical model linking Ca²⁺-dependent signaling pathway and gene expression regulation in human skeletal muscle. *Math. Biol. Bioinform.* 2020;15(1):20-39. DOI 10.17537/2020.15.20.
- Bezmaternykh K.D., Mishchenko E.L., Ratushny A.V., Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Ivanisenko V.A. Mathematical modeling of the reproduction of the hepatitis C virus replicon in cell culture. Simulation of the action of potential therapeutics. *Biophysics*. 2006;51(1):70-74.
- Canher B., Heyman J., Savina M., Devendran A., Eekhout T., Vercauteren I., Prinsen E., Matosevich R., Xu J., Mironova V., De Veylder L. Rocks in the auxin stream: Wound-induced auxin accumulation and ERF115 expression synergistically drive stem cell regeneration. *Proceedings National Academy Sciences*. 2020;117(28):16667-16677.
- Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Combinatorics and geometry of circular gene networks models. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):188-192. DOI 10.18699/Letters2020-6-24.
- Hong J.H., Savina M., Du J., Devendran A., Ramakanth K.K., Tian X., Sim W.S., Mironova V.V., Xu J. A sacrifice-for-survival mechanism protects root stem cell niche from chilling stress. *Cell*. 2017;170(1):102-113.
- Kazantsev F., Akberdin I., Lashin S., Ree N., Timonov V., Ratushny A., Khlebodarova T., Likhoshvai V. MAMMOTH: a new database for curated mathematical models of biomolecular systems. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2018;16(1):e1740010. DOI 10.1142/S0219720017400108.
- Likhoshvai V., Ratushny A. Generalized Hill function method for modeling molecular processes. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007;5(2B):521-531. DOI 10.1142/S0219720007002837.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Vatolin Yu.N., Bazhan S.I. A generalized chemical kinetic method for simulating complex biological systems. A computer model of λ phage ontogenesis. *Computat. Technol.* 2000;5(2):87-99.
- Mironova V.V., Novoselova E.S., Doroshkov A.V., Kazantsev F.V., Omelyanchuk N.A., Kochetov A.V., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. Combined *in silico/in vivo* analysis of mechanisms providing for root apical meristem self-organization and maintenance. *Ann. Bot.* 2012;110(2):349-360. DOI 10.1093/aob/mcs069.
- Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Savina M.S., Ponomarenko P.M., Ponomarenko M.P., Likhoshvai V.A., Kolchanov N.A. How multiple auxin responsive elements may interact in plant promoters: a reverse problem solution. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(01):1340011.
- Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Yosiphon G., Fadeev S.I., Kolchanov N.A., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. A plausible mechanism for auxin patterning along the developing root. *BMC Syst. Biol.* 2010;4:98. DOI 10.1186/1752-0509-4-98.
- Mishchenko E.L., Bezmaternykh K.D., Likhoshvai V.A., Ratushny A.V., Khlebodarova T.M., Sournina N.Yu., Ivanisenko V.A., Kolchanov N.A. Mathematical model for suppression of subgenomic hepatitis C virus RNA replication in cell culture. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007;5(02b):593-609.
- Novoselova E.S., Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Kazantsev F.V., Likhoshvai V.A. Mathematical modeling of auxin transport in protoxylem and protophloem of *Arabidopsis thaliana* root tips. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1):1340010. DOI 10.1142/S0219720013400106.
- Savina M.S., Mironova V.V. PlantLayout pipeline to model tissue patterning. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(1):102-107. DOI 10.18699/VJ20.590.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 07.09.2020. После доработки 14.10.2020. Принята к публикации 15.10.2020.

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-26

В.А. Лихошвай: учитель, ученый, собеседник

А.И. Клименко ✉

Аннотация: Статья, в основу которой положены личный опыт и воспоминания автора, рассказывает о значении В.А. Лихошвая как педагога, одного из основателей Сибирской школы математической биологии, его характере и роли по отношению к студентам.

Ключевые слова: Виталий Александрович Лихошвай; Институт цитологии и генетики СО РАН; Сибирская школа математической биологии; преподавание математической биологии и биоинформатики.

Благодарности: Автор выражает благодарность редакции «Писем в Вавиловский журнал генетики и селекции» за встречный энтузиазм, способствовавший написанию и публикации данной работы.

Для цитирования: Клименко А.И. В.А. Лихошвай: учитель, ученый, собеседник. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):199-200. DOI 10.18699/Letters2020-6-26

V.A. Likhoshvai as an educator, a scientist, an interlocutor

A.I. Klimenko ✉

Abstract: The article presents a short character sketch dedicated to the credit of V.A. Likhoshvai as an educator, one of the founding figures of the Siberian school of mathematical biology, and describes his academic temper and attitude towards his students. The article is based on the recollections of the personal experience of the author.

Key words: Vitaly A. Likhoshvai; Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; Siberian school of mathematical biology; mathematical biology and bioinformatics in higher education.

For citation: Klimenko A.I. V.A. Likhoshvai as an educator, a scientist, an interlocutor. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):199-200. DOI 10.18699/Letters2020-6-26 (in Russian)

Мое знакомство с Виталием Александровичем Лихошваем началось в 2012 году, когда я, только поступив в магистратуру факультета естественных наук НГУ, начала посещать его курс по моделированию генных сетей. Несмотря на то что область была довольно новой для меня – ведь я пришла в системную биологию из компьютерных наук – меня сразу захватила тематика и, не в последнюю очередь, благодаря лекциям Виталия Александровича, которые он неизменно читал увлеченно и в свойственной ему живой манере. Мало что может сравниться в этом мире с радостью слушать человека, глубоко и искренне погруженного в свою тему, а потому способного рассказывать о ней чистой, ясной речью и с горящими глазами. Таким был В.А. Лихошвай – ученым, учителем, собеседником.

В то время в студенческой среде курс Лихошвая слыл предметом хотя и интересным, но местами излишне фундаментальным, уделяющим внимание теоремам и предель-

ным основаниям математической биологии как науки. Однако в этом и было сердце подхода, практикуемого Виталием Александровичем – он стремился докопаться до самой сути моделируемых явлений и процессов, чтобы дать им максимально адекватное и твердо обоснованное математическое описание. Он верил, что математическая модель – это не просто полезный феноменологический инструмент, позволяющий экономить деньги и время на проведение экспериментов, но способ познания и осмысления реальности, форма синтеза разрозненных фактов об исследуемых биологических системах в интегрированное научное знание. И эту веру он передавал своим ученикам и ученицам.

Несмотря на то, что курс лекций, которые В.А. Лихошвай читал вместе со своими учениками на кафедре информационной биологии ФЕН НГУ, официально назывался «Математические основы системной биологии I: генные сети: математическое моделирование и анализ», сам Виталий

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
 Курчатовский геномный центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
 Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
 Kurchatov Genomic Center of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 klimenko@bionet.nsc.ru

 © Клименко А.И., 2020

Александрович неформально давал ему название «Математическая биология гена». В отличие от тех курсов, которые стремились дать актуальный срез современных исследований в области биоинформатики и системной биологии, курс Лихошвая действительно отличался историчностью, фундаментальностью и стремлением в четкой и ясной форме сформулировать и донести математические основания, на которые опираются используемые в нашей работе методы. Примеры постановки и решения фундаментальных проблем и практических задач, рассмотрение теории генных сетей давали нам образцы плодотворного взаимодействия математической строгости и биологической глубины соответствующих постановок. Благодаря этому курсу у меня и моих сокурсников была воспитана культура исследования молекулярно-генетических систем на основе достойных примеров работ представителей школы В.А. Лихошвая.

Я нередко задерживалась после пар, чтобы поговорить с Виталием Александровичем о волновавших тогда меня вопросах, имеющих отношение к математической биологии и естествознанию вообще. Это было время оживленных бесед на самые разные темы. Бывало, мы спорили, – например, о месте детерминизма в научной картине мира, – но даже в случае разногласий В.А. Лихошвай всегда придерживался интеллектуальной честности и уважения по отношению к собеседнику, проявляя цельность характера независимо от пространства научной дискуссии – будь то защита диссертационной работы или разговор о науке за чашкой чая.

Отдельно хотелось бы сказать о сторонах характера В.А. Лихошвая, которые он проявлял как экзаменатор. Мне не раз доводилось проходить испытания, сидя перед ним – как в рамках его курса, так и сдавая вступительные экзамены в аспирантуру, кандидатский минимум. Виталий Александрович на экзамене любил задавать дополнительные вопросы на понимание предмета и тем самым походил на глубоководного ныряльщика – он всегда пытался «нащупать дно» знаний студента по вопросу, на который тот отвечал, чтобы обозначить на карте ту самую черту понимания, за которой находится уже *terra incognita*. А такая черта по любому научному вопросу найдется у каждого из нас в силу хотя бы того факта, что за определенным количеством вопросов «Почему...?» и «А как...?» лежит то бездонное пространство океана тайн Природы, куда осторожно, оставляя за собой изведанное, пядь за пядью продвигается самая передовая современная наука. А студент... что студент? Конечно, переживает, конечно, достает из глубин своих знаний все, до последней капли, чтобы потом собрать максимально детальную картину по вопросу и представить ее Виталию Александровичу, который неизменно дополнит парой штрихов, чтобы она обрела некоторую целостность и доставила взаимное интеллектуальное удовольствие экзаменатору и экзаменуемому. Могло казаться, что Лихошвай тем самым вынимает душу, но на деле это развивало способность к самостоятельным рассуждениям и помогало раскрыть ис-

тинный потенциал испытуемых, помочь им нащупать точки дальнейшего роста. Лично я благодарна Виталию Александровичу за то, что он наряду с другими редкими преподавателями в моей жизни, подарил мне такой взгляд на возможности, которые открывает пространство экзамена.

Придя в биологический институт из области математики, В.А. Лихошвай всегда имел глубокое почтение к собственно биологии. Как преподаватель и участник научных семинаров, он проявлял это в особом отношении к студентам и аспирантам – выходцам из других базовых дисциплин. Лихошвай говорил, что в то время как биолог может позволить себе вольное обращение с предметной областью и устоявшимися биологическими представлениями, математические биологи, имеющие отличное от биологического базовое образование, должны избегать сенсационности, стоя на твердой почве биологического факта и придерживаясь тщательного подхода к обоснованию своих предположений. Тем самым Виталий Александрович, однако, несколько не отрицал вклада математической биологии в развитие биологии как науки в целом, но предостерегал молодых математических биологов от чрезмерно вольного и поверхностного обращения с предметной областью.

Тем не менее В.А. Лихошвай любил студентов, отличающихся свободным и бесстрашным взглядом на научные проблемы, и в глубине души верил, что при должном подходе в человеке можно пробудить исследовательскую мысль, отваживающуюся на рассмотрение «больших» проблем. Это достаточно ярко проявлялось, когда во время заседаний кафедры информационной биологии с заслушиванием работ студентов Виталий Александрович, вступая в обсуждение работы кого-то из выступающих, задавал ему или ей вопрос, требующий глубокого осмысления и известной интеллектуальной смелости. Чтобы не быть голословной, приведу один из таких вопросов, застрявших в моей памяти, когда Лихошвай спросил одного студента-математика после его выступления, можно ли считать биологические системы эргодическими. На фоне характерного для подобных отчетных мероприятий пристального внимания к морю частных подобных вопросов действовали на редкость отрезвляюще и оживляюще, напоминали всем участникам, ради чего все мы здесь собрались.

В целом, должна признать, что для меня оказалось большой честью попасть в орбиту влияния В.А. Лихошвая во времена его активной преподавательской деятельности. Глубина и цельность – вот качества Виталия Александровича, которые служили нам ориентиром, когда мы только входили в область математической биологии, созревали в ней и становились преподавателями сами. Пусть этот небольшой очерк, посвященный памяти В.А. Лихошвая, добавит к его образу выдающегося ученого, блестящего представителя сибирской школы математической биологии, несколько черт, характеризующих его как вдохновляющего учителя, внимательного коллегу и интересного собеседника.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.09.2020. После рецензирования 28.09.2020. Принята к публикации 28.09.2020.

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-27

Виталик в наших сердцах

В.А. Мордвинов✉

Для цитирования: Мордвинов В.А. Виталик в наших сердцах. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):201-204. DOI 10.18699/Letters2020-6-27

Vitalik in our hearts

V.A. Mordvinov✉

For citation: Mordvinov V.A. Vitalik in our hearts. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):201-204. DOI 10.18699/Letters2020-6-27 (in Russian)

Виталий Лихошвай есть и будет весьма заметной фигурой в отечественной математической биологии. Он много сделал для развития и укрепления школы математического моделирования в ИЦиГ СО РАН. В Институте продолжают работать его друзья, ученики и коллеги, продолжают выходить его статьи. Нет сомнения, что многие темы, предложенные Виталием, будут успешно развиваться.

Виталий был высокоэрудированным человеком. Профессиональный математик, он глубоко знал общую и молекулярную биологию, хорошо разбирался в биохимии, с ним всегда было интересно обсуждать проблемы биомедицины. Я уверен, что Виталий мог эффективно реализовать себя не только в математической биологии, но и во многих других науках.

Он родился ученым. Способность схватывать суть явлений и отделять главное от второстепенного, трудолюбие, интуиция и воображение – всем этим Виталий был наделен в полной мере. Легко принимал нестандартные решения, в его идеях всегда была научная смелость, всегда чувствовалось стремление к гармонии. Так почему же его специально стала именно математическая биология? Скорее всего, как и у многих, это тесно связано с цепочкой событий, происходивших с ним в юные и зрелые годы. Я хочу рассказать о некоторых эпизодах из жизни Виталия, которые, с моей точки зрения, серьезно повлияли на его научную судьбу.

Ближайшие родственники Виталия – жена, Ирина Орловская¹ и дочери, Ирина² и Татьяна³, с большой благодарностью отнеслись к идее посвятить Виталию один из выпусков «Писем в Вавиловский журнал генетики и селекции». Они приняли участие в подготовке этой рукописи, и я считаю их своими соавторами.

Виталий Лихошвай родился в Украине, в селе Терешки Полтавской области. В 1954 году его родители, Александр Ананьевич и Александра Емельяновна, вместе с шестимесячным Виталием уехали в Сибирь по комсомольской путевке. Их направили на стрелочный завод Первомайского района Новосибирска и дали жилье неподалеку. Через 5 лет у Виталия появился брат – Валера.

Отец Виталия умер рано, мама продолжала работать на заводе; семья была похожа на многие другие рабочие семьи. Мальчики учились в школе, расположенной рядом с их домом. Школа была самая обыкновенная, Виталий учился хорошо, но в начале учебы, как и большинство сверстников,

¹ Ирина Анатольевна Орловская, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунобиологии стволовой клетки Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН

² Ирина Витальевна Шевченко, начальник отдела единой регистратуры ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

³ Татьяна Витальевна Калымбетова, Dr. biol. hom., младший научный сотрудник лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест»

особой тяги к какому-либо предмету не проявлял. Не исключено, что он мог последовать примеру родителей и после окончания учебы пойти работать на завод, что и сделал его брат. Но произошло, в общем-то, неприятное событие, во многом счастливо определившее его дальнейшую жизнь.

В четвертом классе Виталий заболел, и для полного выздоровления ему пришлось на несколько месяцев отправиться в детский санаторий. Здесь тоже была школа, и дети продолжали учиться по стандартной программе. Виталий рассказывал, что в школе было много хороших преподавателей, но особенно он выделял учительницу математики. Именно она разбудила в нем интерес к этому предмету, и рассказы «как я стал математиком» Виталий всегда начинал со встречи с этой учительницей. Он очень ее ценил, поддерживал с ней связь долгие годы. К сожалению, я не запомнил имени любимой учительницы Виталия и не сумел найти знакомых, ее знавших.

После школы Виталий поступил на механико-математический факультет Новосибирского государственного университета. Он увлекся алгеброй и решил выполнить дипломную работу в отделе математической логики Института математики СО АН СССР. Его руководителем был лидер сибирской школы алгебры и логики, академик Юрий Леонидович Ершов. В 1976 году Виталий успешно защитил диплом и, вероятно, мог поступить в аспирантуру Института математики. Но он принял решение заняться математической биологией.

Думаю, на первых порах решение Виталия базировалось, в основном, на житейских соображениях. Незадолго до его выпуска из университета в Академгородке был официально открыт новый институт – ВНИИ молекулярной биологии, нынешний «Вектор». Молодость института выражалась в том числе и в отсутствии собственного кадрового резерва – дипломников и аспирантов. Служба ученого секретаря и отдел кадров ВНИИ МБ вели активный поиск потенциальных сотрудников среди выпускников НГУ. Высокая конкурентоспособность ВНИИ МБ в борьбе за талантливую молодежь с другими институтами Новосибирского научного центра достигалась обещаниями современных квартир и высоких зарплат. Кроме того, было известно, что молодые ученые ВНИИ МБ будут иметь возможность пройти годичную стажировку в лучших московских НИИ. Одним словом, новый институт был очень привлекательным местом работы, и его администрация имела возможность выбрать себе достойные научные кадры. По своей квалификации Виталий подходил для работы в только формирующемся отделе математического моделирования. Его пригласили на собеседование, а затем взяли в штат.

Начало работы Виталия в отделе математического моделирования ВНИИ МБ практически совпало с его знакомством с Сергеем Ивановичем Бажаном⁴. Эта встреча, на мой взгляд, стала одним из важнейших событий в жизни Виталия и имела множество позитивных последствий.

С.И. Бажан руководил лабораторией, в которую направили Виталия. Я уверен, именно он сумел так ввести Виталия

в математическую биологию, что эта наука стала для него главной. Сергей Иванович был научным руководителем кандидатской диссертации Виталия и остался для него навсегда одним из самых авторитетных ученых. Они были разными, но удивительно гармонично дополняли и усиливали друг друга. Спокойствие и уравновешенность Сергея Ивановича замечательно сочетались с порывистостью Виталия. Их объединяло огромное трудолюбие и любовь к научной работе. Определенно, они учились друг у друга, сами того не замечая. Биолог Бажан, прошедший школу ИЦиГ, и математик Лихошвай стали ведущими специалистами ВНИИ МБ в области математического моделирования биологических процессов. Инициированные ими работы по теоретическому анализу закономерностей функционирования живых систем во многом были пионерскими исследованиями. Так, математическая модель онтогенеза бактериофага лямбда, над которой Виталий продолжал работать долгое время и которая в контексте его исследований может считаться классикой, была выполнена во ВНИИ МБ в лаборатории С.И. Бажана.

Совместная работа переросла в крепкую мужскую дружбу, и Сергей Иванович оставался для Виталия очень близким человеком всю жизнь. Их дружба стала семейной, а позже перешла к молодому поколению Бажанов и Лихошваев. Такое нечастое явление очень украшает жизнь двух семейств.

В начале девяностых на ВНИИ МБ, как и на большинство исследовательских институтов, навалилось множество проблем. Финансирование науки резко сократилось, истощались резервы институтов по оборудованию, комплектующим и реактивам, зарплаты сотрудников на фоне невероятной инфляции становились мизерными. Для российских ученых это был период безденежья, массового отъезда за рубеж или перехода на другую работу. Жена Виталия работала в НИИ клинической иммунологии, страдавшем от недостатка финансирования не менее, чем ВНИИ МБ; в семье росли две маленькие девочки. Виталий не хотел уходить из института, но необходимость в буквальном смысле кормить семью вынудила его искать вторую работу.

Его пригласили в частную компанию, ориентированную на поставку товаров в Новосибирск из ближнего зарубежья. Дела в новой сфере деятельности складывались неплохо, дополнительная работа позволяла семье справляться с суровыми временами. Думаю, у Виталия была возможность закрепиться в этой или в какой-нибудь другой успешной коммерческой компании, а со временем стать и самостоятельным бизнесменом. Однако, я уверен, он никогда не собирался менять профессию и рассматривал коммерцию как временную необходимость.

Вторая работа отнимала много времени от занятий наукой. Тем не менее Виталий продолжал балансировать между занятием для души и деятельностью в коммерческой компании. Не думаю, что в таком положении можно чувствовать себя комфортно. В семье уже были как-то решены финансовые вопросы, можно было подумать о завершении работы в коммерции. Но это непростое решение, здесь часто бывает нужен дополнительный толчок, волна позитива, на которой оптимальное решение приходит само собой. Го-

⁴ Сергей Иванович Бажан, доктор биологических наук, профессор, заведующий теоретическим отделом Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»



Виталий Александрович Лихошвай с семьей во время путешествия по Австралии, 1996

ворят, нужно «поменять картинку за окном», освободиться от ежедневной рутины, забыть на время рабочие проблемы и окунуться в другую жизнь. Нужен был хороший отпуск с путешествиями и приключениями, после которого взгляд на жизнь наполняется оптимизмом и появляется энергия, не дающая этому оптимизму исчезнуть. К счастью, таким отпуском оказалась поездка всей семьи Виталия в Австралию, и об этом, в общем-то непродолжительном, путешествии я хочу рассказать подробнее.

Наши с Виталием жены – родные сестры, сохранившие нежную привязанность друг к другу до сего дня, и между нашими семьями всегда существовала тесная связь. В девятые я работал в университете Западной Австралии, и мы с женой жили в замечательном городе Перт. Через пару лет мы уже неплохо там освоились и смогли организовать приглашение провести отпуск в Австралии для Виталика (так мы в семье его звали), Ирины и дочерей. В 1996 году семейство Лихошваев, справившись со всеми формальностями, необходимыми для такой поездки, прибыло в Перт.

Атмосфера большого совместного отпуска была легкой и праздничной. Австралийские друзья и мои коллеги по работе знали о приезде наших родственников. Многим было любопытно пообщаться с большим семейством сибиряков, и нас часто приглашали в гости, на пикники или поездки по окрестностям Перта. Мы с удовольствием принимали приглашения, радовались гостеприимству друзей и тоже часто приглашали гостей.

Среди наших друзей и знакомых были биологи, врачи, геологи, строители, но математиков – не было. Это создавало Виталику некий ореол необычности и часто служило поводом для общения. Внимание австралийцев было ненавязчивым и, мне кажется, нравилось ему. Он подружился с Фридом, хозяином дома, в котором мы жили. Между прочим, Виталик помог ему сделать расчеты для строительства беседки и убедительнейшим образом проиллюстрировал их с помощью небольшой модели. Фрид построил беседку и потом всегда рассказывал, что идея этой легкой и изящной конструкции принадлежит русскому математику Виталию.

Значительную часть отпуска мы посвятили большому путешествию по Австралии, и во время этой поездки Виталик волею случая стал настоящей знаменитостью. Мы забрались довольно далеко на Север, где почти нет поселений, а заправочные станции разделяют большие расстояния. Там и порвалась шина у колеса прицепа, груженного вещами и припасами. Мы быстро поставили запаску, но буквально через 10 минут у прицепа лопнуло второе колесо, заменить которое было уже нечем. Перегрузить вещи в машину было нельзя: нас шесть человек, и багажник загружен под завязку. Оставить посреди пустыни прицеп с вещами было бо-язно. Виталик вызвался остаться и сторожить наше добро, пока я, с женами и детьми, смотаюсь за новым колесом. Мы спустили прицеп с дороги и оставили отца семейства в прериях, снабдив его большой соломенной шляпой для защиты от солнца.

До ближайшей заправки было 70 км, там я надеялся купить колесо и через полтора часа вернуться. Но подходящего колеса у них не оказалось. Мобильных телефонов у нас тогда еще не было, и позвонить Виталику мы не могли. Пришлось дожидаться машины, направлявшейся в его сторону: с ней мы отправили записку с предупреждением, что задерживаемся. Не было нужного колеса и на следующей заправке. Я пошел искать машину, чтобы передать Виталику вторую записку, и неожиданно услышал разговор. Обсуждали человека, разбившего лагерь на пустынном участке трассы рядом с дорогой: «Этот симпатичный парень вежливо отвечает на приветствия проезжающих, от предложений чем-нибудь помочь отказывается и говорит, что у него все в порядке».

...Поиски колеса затянулись; мы вернулись к Виталику только через шесть часов. За это время слух о нем распространился по ближним и дальним заправочным станциям.

Мои рассказы про лопнувшие колеса были забыты или перерваны, и многие готовы были сделать крюк километров эдак в 30–70, чтобы взглянуть на любителя пустыни, путешествующего на прицепе: будет о чем рассказать друзьям!

Надо отметить, что Виталику это маленькое приключение понравилось и он потом с удовольствием рассказывал о нем как об изюминке нашего путешествия по Северу Австралии, а может и австралийских каникул в целом.

Вскоре по приезду в Новосибирск Виталий поступил на работу в ИЦИГ и полностью погрузился в науку. Я думаю, путешествие было той самой волной позитива, которая помогла ему принять это важное решение и окончательно расставить жизненные приоритеты. Нельзя, конечно, помещать в один ряд австралийский отпуск и встречу Виталика с первой учительницей математики или дружбу с Сергеем Ивановичем Бажаном. Просто я очень рад, что это было в нашей общей с ним жизни.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 11.09.2020. После рецензирования 04.10.2020. Принята к публикации 06.10.2020.

«Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции» – сетевое научное издание открытого доступа. Основано в 2015 году (до 2019 года выходило под названием «Письма в Вавиловский журнал»). На страницах издания публикуются результаты экспериментальных, методических и теоретических исследований, аналитические обзоры по всем разделам генетики и селекции, а также по смежным областям биологических и сельскохозяйственных наук; материалы и документы по истории генетики и селекции; описания сортов растений и пород животных; рецензии; письма, адресованные редактору; персоналии и мемориальные статьи; хроника и информация из региональных отделений Вавиловского общества генетиков и селекционеров.

Всем статьям присваивается DOI.

Входит в РИНЦ и DOAJ.

Цель издания – донести новейшие результаты фундаментальных и прикладных исследований в области генетики растений, животных, человека, микроорганизмов, описание новых методов и селекционных достижений до наибольшего числа ученых, включая специалистов из смежных областей науки и техники, а также до преподавателей вузов, читающих курсы лекций по генетике и селекции.

Регистрационное свидетельство СМИ Эл № ФС77-75536 выдано 08 мая 2019 года Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Прием статей осуществляется через электронную почту редакции: pismavavilov@bionet.nsc.ru

Адрес издания в сети интернет: <http://pismavavilov.ru/>

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Учредитель и издатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики

Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Адрес учредителя и издателя: проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090

Адрес редакции: проспект Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, 630090

Телефон редакции: (383) 363 4963, доб. 5316

✉ Электронный адрес редакции: pismavavilov@bionet.nsc.ru

Выпуск подготовлен информационно-издательским отделом ИЦиГ СО РАН

Дата публикации: 10.12.2020