

 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 Seleksii = 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  $\lambda$ -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  $\alpha$ -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 оказался 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-генетической 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 повезло повстречаться и у которого я многому научился. Это был человек, которому можно было довериться на все 100%, посоветоваться и поdiscутировать 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., 20016, 2003, 2004, 2008; Фадеев, Лихошвай, 2003; Лихошвай, Фадеев, 20036; Демиденко и др., 2004; Golubyatnikov et al., 2004; Колчанов и др., 2004; Когай и др., 2005), оптимального контроля (Laturov 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. вычислительных технологий*. 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 Excursus 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 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 Selektzii = 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., Ratushny 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., Ratushny 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., 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.
- Golubyatnikov V., Likhoshvai V., Ratushny 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., Ratushny 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., Lihoshvaj 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  $\lambda$  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. Hofestaedt. 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. *Biophys. J.* 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.