S©MR ISSN 1813-3304

СИБИРСКИЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ
МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗВЕСТИЯ

Siberian Electronic Mathematical Reports
http://semr.math.nsc.ru

Том 1, стр. 64–75 (2004) УДК 519.65, 575.852.112, 575.852.113
MSC 65L10, 68N17

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАЦИОНАРНЫХ РЕШЕНИЙ В МОДЕЛЯХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ МЕТОДОМ ГОМОТОПИИ

С.И. ФАДЕЕВ, И.А. ГАЙНОВА, А.Ю. БЕРЕЗИН, А.В. РАТУШНЫЙ, Ю.Г. МАТУШКИН, В.А. ЛИХОШВАЙ

Abstract. Regarding gene networks as an object of computing and mathematical research we should note that its specific character expresses in very-large-scale systems. The foundation of these systems consists of biochemical processes and phenomena of passive and active transfer of substances and energy between the compartments. Therefore they can be represented as autonomous systems. It generates a need of development of theoretical and numerical methods for analyzing such systems. In this article the homotopy method is being developed for the construction of stationary solutions of dynamic models of gene networks.

1. Введение

Характерной особенностью генных сетей как объекта математического и компьютерного исследования является то, что они относятся к сверхбольшим системам. Основу функционирования генных сетей составляют биохимические процессы и явления пассивного и активного переноса веществ и энергии между

Fadeev, S.I., Gainova, I.A., Berezin, A.Yu., Ratushny, A.V., Matushkin, Yu.G., Likhoshvai, V.A., Study of stationary solutions in gene network models by the homotopy method.

Работа поддержана РФФИ (гранты 02-04-48802, 02-07-90359, 03-01-00328, 03-04-48506, 03-04-48829, 03-07-96833, 04-01-00458), Российским Министерством Промышленности, Науки и Техники (No.43.073.1.1.1501), Сибирским Отделением Российской Академии Наук, проект No 10.4 и Интеграционным проектом No 119, государственным контрактом No 10002-251/П-25/155-270/200404-082.

Поступила 20 октября 2004 г., опубликована 12 ноября 2004 г.

компартментами. Отсюда следует возможность моделирования процессов автономными системами обыкновенных дифференциальных уравнений и необходимость в развитии теоретических и численных методов анализа этих систем. Численное изучение стационарных решений моделей генных сетей на основе интегрирования задачи Коши и метода продолжения по параметру связано с многократным решением линейных систем алгебраических уравнений, определяемых матрицей производных правых частей на итерациях. При этом матрицы линейных систем имеют большую размерность и в то же время содержат много нулевых элементов, что в целях сокращения объема вычислений желательно учитывать.

Как известно, при исследовании автономных систем важную роль играют свойства ее стационарных решений. Одним из способов отыскания стационарных решений является интегрирование автономной системы. Предполагается, что при достаточно больших t решение становится практически не зависящим от t и, следовательно, будет давать приближенное решение нелинейной системы, определяющей стационарное решение. Достоверность этого результата повышается, если затем уточнить приближенное решение по методу Ньютона. Заметим, что этот подход может оказаться проблематичным, например, в случае, когда компоненты автономной системы разделяются на быстрые и медленные. Другая возможность отыскания стационарных решений, которая рассматривается в данной работе, состоит в использовании метода гомотопии [1-3]. При этом выбор оператора гомотопии должен учитывать специфику модели.

В работе были рассмотрены две математические модели, описывающие фрагменты генной сети регуляции внутриклеточного биосинтеза холестерина. Основные стадии биосинтеза холестерина описаны в базе данных GeneNet, разработанной в Институте цитологии и Генетики СО РАН. Эта база данных содержится на web-сайте: http://www.mgs.bionet.nsc.ru/systems/mgl/genenet/. На основе базы данных GeneNet осуществляется построение различных математических моделей генной сети регуляции внутриклеточного биосинтеза холестерина, благодаря обобщенному химико-кинетическому подходу, согласно которому исходная система расчленяется на элементарные подсистемы, описываемые независимо друг от друга [4,5].

2. Учет разреженности матрицы системы

Для того чтобы учесть разреженность матрицы Якоби правых частей моделируемых систем, в работе предлагается вариант алгоритма исключения Гаусса (приведение к верхней треугольной матрице с выбором главного элемента по всей матрице), ориентированный на разреженные системы и основанный, преимущественно, на идеях, изложенных в монографии Писсанецки [6]. В предлагаемом алгоритме исключается большая часть арифметических действий с очевидным результатом: "$a + 0 = a$", "$a \cdot 0 = 0$". Основные операции в методе Гаусса следующие: перестройка матрицы путем перестановок строк и столбцов с целью перемещения максимального по модулю (главного) элемента в левый верхний угол, умножение (деление) строки на число, вычитание строк. Приведем краткое описание организации этих операций.

Матрица системы описывается двумя одномерными массивами, разбитыми на фрагменты, соответствующие строкам матрицы. Один из них содержит ненулевые элементы, другой — индексы столбцов этих элементов. Фрагменты расположены в порядке возрастания строчных индексов, индексы столбцов в пределах каждого фрагмента могут располагаться в произвольном порядке. Перестановка строк осуществляется пересылкой элементов одного фрагмента в другой и наоборот. Перестановка столбцов делается так. Предположим, что индексы столбцов ненулевых элементов содержатся в массиве J, а перестановка определяется массивом T длины N (N — размерность системы). Например, если переставляются 1-й и 2-й столбцы, то $T = (2, 1, 3, \ldots, N)$. Проходя по массиву J, заменяем $J(i)$ на $T(J(i))$. Сами значения элементов не меняются.

При вычитании 2-х строк сначала производится так называемое слияние соответствующих фрагментов массива, в котором хранятся индексы столбцов, т. е. объединение их в единый фрагмент без повторных совпадающих индексов. Затем в массив, в котором будет храниться сумма и который вначале обнуляется, в позиции, соответствующие 1-й строке, заносится значение этой строки, а от содержания позиций, соответствующих 2-й строке, вычитаются элементы 2-й строки. Сделаем два замечания. Во-первых, данный способ позволяет обходить не только операции "$0 - 0 = 0$", но и (частично) операцию "$a + 0 = a$", $a \neq 0$. Во-вторых, не исключена ситуация "$a - a = 0$". Но поскольку вероятность полного совпадения ($a = a$) мала, то проверку на это производить нецелесообразно, так что в дальнейших преобразованиях некоторые, фактически нулевые, элементы будут фигурировать как ненулевые.

3. Применение метода гомотопии

Основу функционирования генных сетей составляют биохимические процессы, процессы пассивного и активного переноса веществ и энергии. В том случае, когда среда функционирования генной сети может быть разделена на области, в которых можно предполагать мгновенное перемешивание (однородность пространства), моделирование возможно проводить в терминах автономных систем обыкновенных дифференциальных уравнений вида [7]:

$$t > 0, \quad \frac{dx_i}{dt} = F_i(x) - x_i G_i(x), \quad i = 1, \ldots, n. \tag{1}$$

Здесь x — векторный аргумент с компонентами $x_1, \ldots, x_n$, $F_i(x)$ и $G_i(x)$ — рациональные функции, принимающие неотрицательные значения при неотрицательных значениях аргументов и параметров модели. Стационарные решения системы (1) определяются из системы

$$F_i(x) - x_i G_i(x) = 0, \quad i = 1, \ldots, n. \tag{2}$$

Примером автономной системы типа (1) может служить простейшая модель регуляции внутриклеточного биосинтеза холестерина [8], в которой

$$\begin{aligned}
&F_1(x) = k_{15} \cdot p_7 \cdot x_6/(k_{16} + p_7 + x_6),\\
&F_2(x) = k_1 \cdot p_5 \cdot x_1/(k_2 + p_5 + x_1),\\
&F_3(x) = k_3 \cdot p_1 \cdot x_2/(k_4 + p_1 + x_2) + 1790 \cdot k_7 \cdot x_5 \cdot x_4/(k_8 + x_5 + x_4)+\\
&\qquad (k_{19} + k_{20}) \cdot x_7 + k_{26} \cdot x_{10} \cdot p_8/(k_{27} + x_{10} + p_8),\\
&F_4(x) = k_5 \cdot p_6 \cdot x_1/(k_6 + p_6 + x_1),\\
&F_5(x) = k_{10} \cdot p_2,\\
&F_6(x) = k_{17} \cdot p_4 + k_{19} \cdot x_7,
\end{aligned}$$

$F_7(x) = k_{18} \cdot x_3 \cdot x_6,$
$F_8(x) = k_{28} \cdot p_3,$
$F_9(x) = k_{22} \cdot x_8 \cdot x_3/(k_{23} + x_8 + x_3),$
$F_{10}(x) = k_{24} \cdot x_3 \cdot x_9/(k_{25} + x_3 + x_9),$
$G_1(x) = k_9,$
$G_2(x) = k_{13},$
$G_3(x) = k_{14} + k_{18} \cdot x_6 + k_{24} \cdot x_9/(k_{25} + x_3 + x_9),$
$G_4(x) = k_{12},$
$G_5(x) = k_{11} + k_7 \cdot x_4/(k_8 + x_5 + x_4),$
$G_6(x) = k_{18} \cdot x_3 + k_{21},$
$G_7(x) = k_{19} + k_{20},$
$G_8(x) = k_{29} + k_{22} \cdot x_3/(k_{23} + x_8 + x_3),$
$G_9(x) = k_{30},$
$G_{10}(x) = p_8 + k_{31} + k_{26} \cdot p_8/(k_{27} + x_{10}).$

Компонентами вектора x являются:

x_1 – концентрация транскрипционного фактора SREBP (белка, связывающего стерол регулируемый элемент);

x_2 – концентрация фермента 3-гидроксиметилглутарил кофермент-A (HMG-CoA) редуктазы (EC 1.1.1.34);

x_3 – концентрация свободного холестерина;

x_4 – концентрация рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП);

x_5 – концентрация (ЛНП);

x_6 – концентрация доступного фермента SRP (стерол регулируемая протеаза);

x_7 – концентрация недоступного фермента SRP;

x_8 – концентрация неактивного фермента ацил кофермент-A холестерин ацилтрансферазы (ACAT; EC 2.3.1.26);

x_9 – концентрация активного фермента ACAT;

x_{10} – концентрация эфиров холестерина.

Смысл параметров модели, их значения и размерности приведены в таблице 1 (см. Приложение).

В дальнейшем способы нахождения стационарных решений (1) мы будем иллюстрировать результатами исследования этой модели. Применяя различные варианты метода гомотопии, были найдены решения системы (2), совпадающие со стационарным, полученным интегрированием задачи Коши. Результаты представлены на рис. 1–5.

Погрузим систему (2) в систему нелинейных уравнений с параметром λ следующего вида:

$$0 \le \lambda \le 1, \quad \lambda F_i(x) - x_i G_i(x) = 0, \quad i = 1, \ldots, n. \tag{3}$$

В этом случае система (3) при $\lambda = 0$ имеет точное решение $x = 0$. Таким образом, если существует решение (3) на отрезке $0 \le \lambda \le 1$, то, продолжив решение (3) по параметру λ до значения $\lambda = 1$, мы получаем решение системы (2) (см. рис. 1).

В другом варианте задания оператора гомотопии система нелинейных уравнений, содержащая параметр λ, имеет в качестве точного решения при $\lambda = 0$

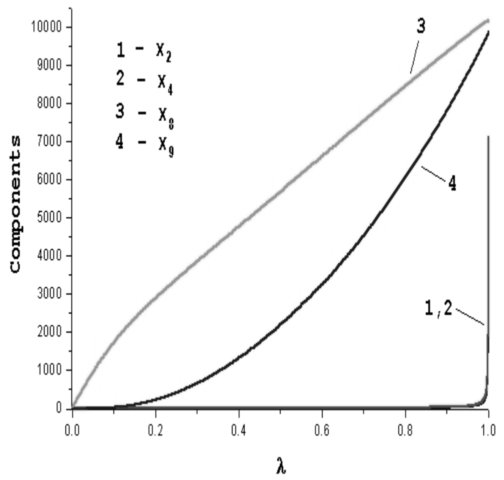

Рис. 1. Продолжение по параметру λ решений системы (3) с выходом на стационарное решение автономной системы (1) при $\lambda = 1$.

произвольный вектор x^0 с компонентами x_i^0, $i = 1, \ldots, n$. Определим векторный параметр ε с компонентами ε_i, $i = 1, \ldots, n$, из условий:

$$\varepsilon_i\, F_i(x^0) - x_i^0 G_i(x^0) \; = \; 0, \quad i = 1, \ldots, n. \tag{4}$$

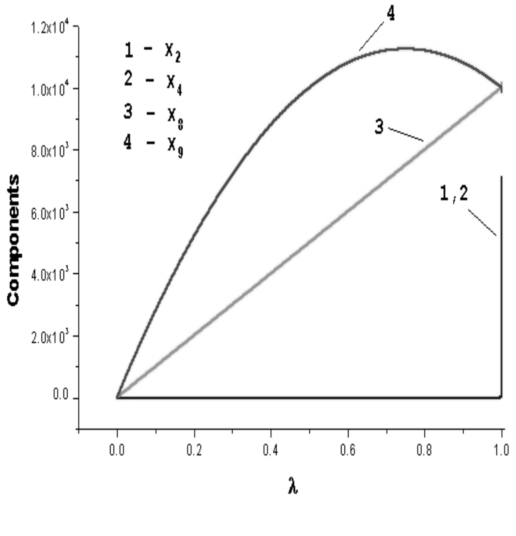

Рис. 2. Продолжение по параметру λ решений системы (5). В качестве стартового решения взят вектор, у которого все компоненты равны 1.

Легко заметить, что система нелинейных уравнений

(5) $$0 \le \lambda \le 1, \ \ [\lambda + (1-\lambda)\varepsilon_i]\, F_i(x) - x_i G_i(x) = 0, \quad i = 1, \ldots, n,$$

имеет точное решение $x = x^0$ при $\lambda = 0$. При $\lambda = 1$ системы (5) и (2) совпадают (см. рис. 2, 3). Прямые линии на рисунке 3 являются доказательством того, что с помощью оператора гомотопии действительно найдено стационарное решение.

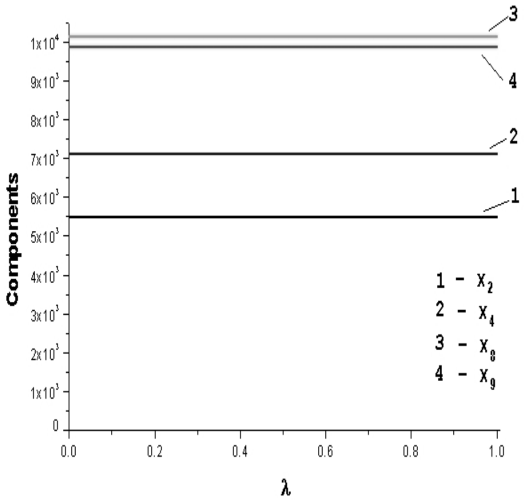

Рис. 3. Продолжение по параметру λ решений системы (5), где стартовое решение — приближенное стационарное решение, найденное интегрированием автономной системы.

Как показывают численные эксперименты, построение зависимости решения от параметра λ в окрестности $\lambda = 1$ иногда оказывается затруднительным. В этом случае полезно обратиться к другим вариантам оператора гомотопии. Например, вместо (3) использовать систему

(6) $$0 \le \lambda \le \infty, \ (1 - e^{-p\lambda}) F_i(x) - x_i G_i(x) = 0, \quad i = 1, \ldots, n,$$

где $p > 0$ — заданный параметр. Другая возможность — вместо (5) обратиться к системе

(7) $$0 \le \lambda \le \infty, \quad [1 - e^{-p\lambda} + e^{-q\lambda}\varepsilon_i]\, F_i(x) - x_i G_i(x) = 0, \quad i = 1, \ldots, n,$$

где $p > 0$, $q > 0$ – заданные параметры. Очевидно, решения систем (6) и (7) близки к решению системы (2) при достаточно больших значениях параметра λ (см. рис. 4).

Отметим, что применение операторов гомотопии (5) или (7) при произвольном задании стартового решения не всегда позволяет получить решение системы (2). В ходе продолжения по параметру λ, может встречаться особая точка

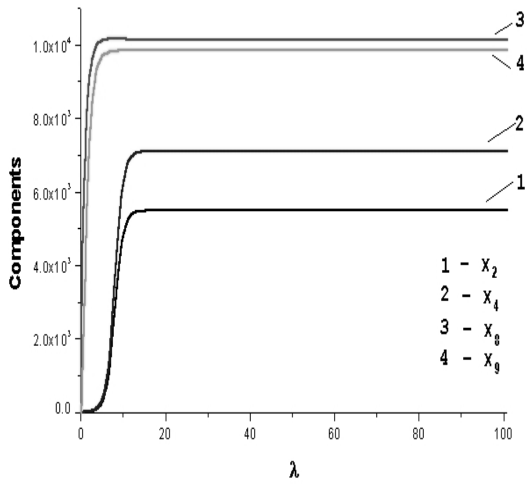

Рис. 4. Продолжение по параметру λ решений системы (6). За счет выбора оператора гомотопии удалось «растянуть» окрестность $\lambda = 1$, представленную на рис. 1.

типа «поворот». После прохождения точки «поворота»продолжение происходит в обратном направлении с возвращением к нулевому значению параметра λ. Это же явление может иметь место в процессе продолжения по параметру решения системы (3) (см. рис. 5).

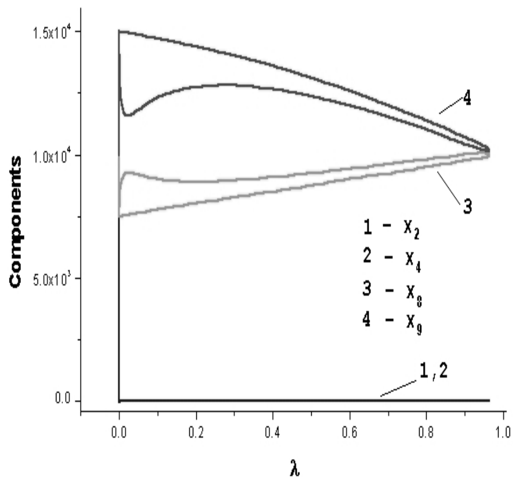

Рис. 5. Пример возникновения точек поворота в системе (5) при продолжении по параметру λ.

Применение метода гомотопии к системе (1) из 39 уравнений вида (2), представляющую более полную модель регуляции внутриклеточного биосинтеза холестерина [9], позволило, кроме известного, найти еще одно стационарное решение, которое оказалось неустойчивым. Интересно, что продолжение по параметру решения системы (6) для модели из 39 уравнений дало тот же результат, что и интегрирование задачи Коши, а продолжение по параметру решения системы (3) привело в итоге к новому стационарному решению.

На этой же модели была опробована процедура построения диаграммы стационарных решений на основе серии решений системы (5), в которой в качестве стартового решения задавалось решение, полученное на предыдущем шаге.

Для устойчивого стационарного решения на рис. 6 представлен график зависимостей стационарной концентрации свободного холестерина в клетке (в процентном отношении к концентрации холестерина в норме) от изменения относительно нормы значений различных параметров математической модели из 39 уравнений.

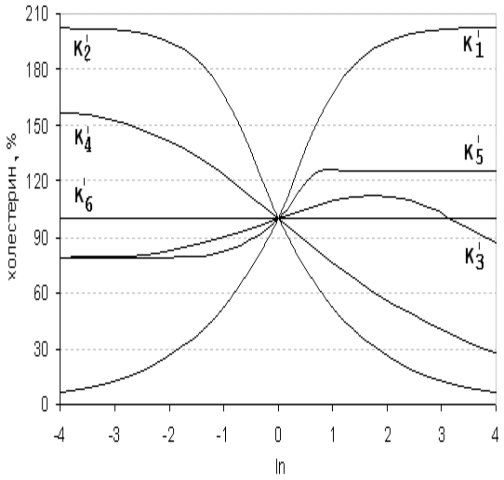

Рис. 6. Изменение содержания свободного холестерина в клетке в зависимости от мутационного изменения констант элементарных процессов $k_i^{'}$.

Здесь обозначено: $k_1^{'}$ – константа оборота фермента SRP; $k_2^{'}$ – константа Михаелиса-Ментен SRP; $k_3^{'}$ – константа Михаелиса-Ментен фермента ацетоацетил кофермента-А тиолазы; $k_4^{'}$ – константа обратной реакции димеризации SREBP; $k_5^{'}$ – константа образования ацетил кофермента-А; $k_6^{'}$ – константа оборота фермента ACAT.

Параметры модели в биологическом смысле являются A) константами скоростей реакций элементарных процессов, происходящих в клетке, и B) константами более сложной природы, которые, по сути, являются суперпозицией констант элементарных реакций (примером такой константы может служить константа Михаэлиса-Ментен в ферментативном катализе).

Из представленных на рис. 6 зависимостей следует, что мутационное варьирование скоростей процессов, для формального описания которых используются параметры $k_1^{'}$ и $k_2^{'}$, изменяет стационарную концентрацию холестерина в клетке в 2 раза, варьирование $k_4^{'}$ – на 65% - 70%, $k_3^{'}$, $k_5^{'}$ – на 25% - 30%, а варьирование параметра $k_6^{'}$ не оказывает существенного влияния. Это позволяет условно разделить все параметры на три основные группы по степеням влияния: 1) сильная; 2) слабая; 3) нейтральная. Таким образом, математическая модель позволяет исследовать возможные функциональные состояния генной сети, предсказывать последствия мутаций и определять оптимальные стратегии их коррекции.

4. Выводы

Генные сети, как открытые динамические системы, в процессе функционирования обязательно приходят в некоторую область фазового пространства, в которой устойчиво существуют, т. е. не выходят за ее пределы. Устанавливающийся при этом режим функционирования может относиться: либо к стационарному типу, в котором поддерживаются неизменные концентрации веществ, либо к колебательному, в котором группы веществ претерпевают существенные изменения в концентрациях. Колебания могут быть периодическими, квазипериодическими и даже хаотическими, не выходящими, тем не менее, за границы аттрактора. Особенностью генных сетей является также то, что у них могут существовать несколько альтернативных режимов функционирования, каждый из которых может реализоваться при определенных внешних условиях. Одной из проблем математического моделирования генных сетей является выявление всех режимов поведения и условий их реализации.

Как уже отмечалось, для поиска стационарных решений важно иметь набор методов. Одну из возможностей дает метод гомотопии. В работе рассмотрены четыре различных оператора гомотопии. В рассмотренных примерах хотя бы один из них приводил к выходу на стационарное решение независимо от его устойчивости.

Выбор нужного оператора гомотопии является существенным условием успешного решения проблемы. Дальнейшее развитие данного метода мы видим в следующем. Первое, создание банка операторов гомотопии для определенных классов систем уравнений, описывающих генные сети, и проверка их на конкретных моделях. Второе, развитие представленного метода до метода поиска всех стационарных решений системы (2). Здесь мы в первую очередь намерены развить метод выхода на решение системы (2) из задаваемой начальной стартовой точки, а также методы определения области стартовых решений, из которых достигаются решения системы (2). Третье, развить методы продолжения по параметру, позволяющие определить принадлежность найденных стационарных решений соответствующим диаграммам, чтобы в сочетании с устойчивостью иметь глобальное представление о свойствах стационарных решений.

Таким образом, при адекватном построении модели генной сети и удачном подборе оператора гомотопии, мы сможем находить и исследовать такие стационарные состояния реальных генных сетей, которые в эксперименте (и в жизни) проявляются крайне редко в силу редкой в них нужды, или быстротечности пребывания организма в этом состоянии в силу включения иных механизмов (например в процессе онтогенеза), или потому, что эти состояния маскируются для наблюдателя другими процессами, происходящими в организме – хозяине генной сети.

5. Приложение

Таблица 1. Параметры, использующиеся в модели

Параметр модели	*Смысл параметра*	*Значение*	*Размерность*
k_1	константа оборота фермента HMG-CoA редуктазы	1	c^{-1}
k_2	константа Михаелиса-Ментен HMG-CoA редуктазы	10^3	*мол./кл.*
k_3	константа оборота обобщенного фермента синтеза холестерина	10^3	c^{-1}
k_4	константа Михаелиса-Ментен обобщенного фермента синтеза холестерина	10^7	*мол./кл.*
k_5	константа скорости синтеза ЛНП рецепторов под влиянием SREBP	1	c^{-1}
k_6	константа эффективности влияния SREBP на скорость синтеза ЛНП рецепторов	10^3	*мол./кл.*
k_7	константа скорости поступления в клетку частиц ЛНП при участии ЛНП рецепторов	10^2	c^{-1}
k_8	константа эффективности функционирования ЛНП рецепторов	10^9	*мол./кл.*
k_9	константа утилизации SREBP	$5.1 \cdot 10^{-3}$	c^{-1}
k_{10}	константа скорости поступления ЛНП в плазму крови	$3.2 \cdot 10^{-2}$	c^{-1}
k_{11}	константа утилизации ЛНП	$3.21 \cdot 10^{-6}$	c^{-1}
k_{12}	константа утилизации ЛНП рецепторов	$7.72 \cdot 10^{-6}$	c^{-1}
k_{13}	константа утилизации HMG-CoA редуктазы	10^{-5}	c^{-1}
k_{14}	константа утилизации свободного холестерина в клетке	1	c^{-1}
k_{15}	константа оборота фермента SRP	$5.0 \cdot 10^4$	c^{-1}
k_{16}	константа Михаелиса-Ментен фермента SRP	10^8	*мол./кл.*
k_{17}	константа скорости образования SRP из своего предшественника	10	c^{-1}
k_{18}	обобщенная константа процесса перераспределения SRP между доступным и недоступным пулами под влиянием холестерина	10^{-1}	*(мол./кл.)*$^{-1}c^{-1}$

Продолжение таблицы 1: Параметры, использующиеся в модели

Параметр модели	*Смысл параметра*	*Значение*	*Размерность*
k_{19}	обобщенная константа процесса перераспределения SRP между доступным и недоступным пулами под влиянием холестерина	$5.0 \cdot 10^{-2}$	c^{-1}
k_{20}	константа утилизации SRP из неактивного пула	$2.5 \cdot 10^{-5}$	c^{-1}
k_{21}	константа утилизации SRP из активного пула	10^{-6}	c^{-1}
k_{22}	константа скорости образования ACAT из неактивной формы под влиянием холестерина	1	c^{-1}
k_{23}	константа эффективности влияния холестерина на процесс образования ACAT из неактивной формы	1	*мол./кл.*
k_{24}	константа оборота фермента ACAT	10^{2}	c^{-1}
k_{25}	константа Михаелиса-Ментен фермента ACAT	$2.0 \cdot 10^{6}$	*мол./кл.*
k_{26}	константа оборота фермента стерол эстеразы (EC 3.1.1.3)	$1.9 \cdot 10^{3}$	c^{-1}
k_{27}	константа Михаелиса-Ментен фермента стерол эстеразы	$2.3 \cdot 10^{8}$	*мол./кл.*
k_{28}	константа скорости образования неактивного фермента ACAT из предшественника	2	c^{-1}
k_{29}	константа утилизации неактивной формы фермента ACAT	1	c^{-1}
k_{30}	константа утилизации активной формы фермента ACAT	1	c^{-1}
k_{31}	константа утилизации эфиров холестерина	10^{-2}	c^{-1}
p_1	концентрация предшественника холестерина	10^{5}	*мол./кл.*
p_2	концентрация предшественника ЛНП	$5.0 \cdot 10^{3}$	*мол./кл.*
p_3	концентрация предшественника фермента ACAT	10^{4}	*мол./кл.*
p_4	концентрация предшественника фермента SRP	1	*мол./кл.*
p_5	копийность гена фермента HMGR	1	*мол./кл.*
p_6	копийность гена рецептора ЛНП	1	*мол./кл.*
p_7	концентрация предшественника транскрипционного фактора SREBP	10^{3}	*мол./кл.*
p_8	концентрация фермента стерол эстеразы	10^{5}	*мол./кл.*

Список литературы

[1] Дж. Оден, *Конечные элементы в нелинейной механике сплошных сред*, М.: Мир, (1976).
[2] М. Холодниок, А. Клич, М. Кубичек, М. Марек, *Методы анализа нелинейных динамических моделей*, М.: Мир, (1991).
[3] С. И. Фадеев, С. А. Покровская, А. Ю. Березин, И. А. Гайнова, *Пакет программ STEP для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида*, Новосибирск, Изд-во НГУ, (1998).
[4] S. I. Bazhan, V. A. Likhoshvai, O. E. Belova, *Theoretical analysis of the regulation of interferon expression during priming and blocking*, J. Theor. Biol., Jul 12, 175 (1995), 149–160.
[5] O. E. Belova, V. A. Likhoshvai, S. I. Bazhan, V. A. Kulichkov, *A computer system for analysis and integrated description of regulation of the molecular-genetic system of interferon induction and action*, Comput Appl Biosci., Apr. 11 (1995), 213–218.
[6] С. Писсанецки, *Технология разреженных матриц*, М.: Мир, (1988).
[7] В. А. Лихошвай, Ю. Г. Матушкин, С. И. Фадеев, *Задачи теории функционирования генных сетей*, Сибирский журнал индустриальной математики, **4**:14 (2003), 64–80.
[8] A. F. Latypov, Yu. V. Nikulichev, V. A. Likhoshvai, A. V. Ratushny, Yu. G. Matushkin, N. A. Kolchanov, *Problems of Control of Gene Networks in a Space of Stable States*, Proc. IFAC Workshop "Modelling and Analysis of Logic Controlled Dynamic Systems", Irkutsk, Russia, (2003), 251–266.
[9] A. V. Ratushny, E. V. Ignatieva, Yu. G. Matushkin, V. A. Likhoshvai, *Mathematical model of cholesterol biosynthesis regulation in the cell*, Proc. of the II Intern. Conf. on Bioinformatics or Genome Regulation and Structure, Novosibirsk, **1**, (2000), 199–202.

Станислав Иванович Фадеев
Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,
пр. академика Коптюга 4,
630090, Новосибирск, Россия
E-mail address: `fadeev@math.nsc.ru`

Ирина Алексеевна Гайнова
Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,
пр. академика Коптюга 4,
630090, Новосибирск, Россия

Александр Юрьевич Березин
Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,
пр. академика Коптюга 4,
630090, Новосибирск, Россия

Александр Владимирович Ратушный
Институт цитологии и генетики СО РАН,
пр. академика Лаврентьева 10,
630090, Новосибирск, Россия

Юрий Георгиевич Матушкин
Институт цитологии и генетики СО РАН,
пр. академика Лаврентьева 10,
630090, Новосибирск, Россия

Виталий Александрович Лихошвай
Институт цитологии и генетики СО РАН,
пр. академика Лаврентьева 10,
630090, Новосибирск, Россия;
Югорский НИИ информационных технологий,
ул. Мира 151,
628011, Ханты-Мансийск, Россия
E-mail address: `likho@bionet.nsc.ru`