

На правах рукописи



Сенотрусова Софья Дмитриевна

**Математическое моделирование функционирования
системы биомаркеров дегенеративных заболеваний**

Специальность 05.13.18 —
«математическое моделирование, численные методы
и комплексы программ»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Новосибирск — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий» (ФИЦ ИВТ), г. Новосибирск.

Научный руководитель: доктор физико-математических наук
Воропаева Ольга Фалалеевна

Официальные оппоненты: **Чупахин Александр Павлович,**
доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией дифференциальных уравнений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института гидродинамики им. М. А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Лаппа Александр Владимирович,
доктор физико-математических наук, профессор кафедры теоретической физики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет», г. Челябинск

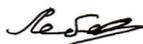
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита состоится 21 апреля 2022 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 999.141.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института динамики систем и теории управления им. В. М. Матросова Сибирского отделения Российской академии наук, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет телекоммуникаций и информатики» по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 6, конференц-зал ФИЦ ИВТ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий»:
<http://www.ict.nsc.ru/ru/structure/discouncil/senotrusova-sd>

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
кандидат физико-математических наук, доцент



Лебедев А. С.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. За последние десятилетия накоплен значительный массив объективных данных о возможности использования белков в качестве молекулярно-генетических маркеров при решении широкого круга задач биологии и медицины. Изучение молекулярных биомаркеров дегенеративных заболеваний – рака, деменций, фиброзов и др. – может существенно облегчить задачу ранней диагностики, контроля течения и эффективности терапии, а также помогает раскрыть терапевтический потенциал самих биомаркеров, особенно в пациент-ориентированных стратегиях лечения. К наиболее перспективным биомаркерам относят белок p53, обеспечивающий стабильность генома и генетическую однородность клеток¹. Он подавляется в клетках большинства видов рака, а для многих уже развившихся нейродегенеративных заболеваний гиперактивация p53 не только сигнализирует о возможной патологии, но и является отягощающим фактором, приводящим к дегенерации органа-мишени. Часто такие состояния p53 сопровождаются нарушениями функции его основных негативных регуляторов (далее – ингибиторов, подавляющих p53 или его активности, в том числе путем различных регуляторных модификаций p53). Открытием последнего времени стали микроРНК (miR), связанные с p53 прямой или обратной положительной связью. Многие из таких микроРНК имеют те же показатели в поврежденных тканях, что и p53, и поэтому претендуют на роль более доступных, чем p53, биомаркеров дегенеративных заболеваний, но остаются малоизученными.

Высокая значимость p53, его ингибиторов и p53-зависимых микроРНК в патогенезе дегенеративных заболеваний обусловлена тем, что они образуют ключевой сегмент сложнейшего молекулярно-генетического сигнального пути, благодаря которому p53 не только получает биохимические сигналы об отклонении от оптимума во внутри- и внеклеточных процессах, но и обеспечивает хорошо скоординированные клеточные ответы для коррекции этих процессов или запуска генетических программ (схем поведения) старения или самоуничтожения клеток с сильными повреждениями ДНК¹. Действуя таким образом, p53 препятствует накоплению отклонений в отдельных клетках и в тканях, предотвращает возникновение связанных с ними патологий. Повышенный интерес к сигнальному пути p53 привел к высоким темпам накопления экспериментальной информации, требующей систематизации и формализации, в том числе с помощью технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента, которая сформулирована в работах А. Н. Колмогорова, А. Н. Тихонова, А. А. Самарского, Г. И. Марчука, О. М. Белоцерковского, Н. Н. Яненко, С. К. Годунова, Л. Берта-ланфи, Д. С. Чернавского, их учеников и коллег.

Анализ публикаций показывает, что при создании математических моделей сигнального пути p53 наиболее востребованным остается классический биокинетический подход, в рамках которого разработано уже несколько десятков математических моделей разной степени детализации, обладающих определенными прогностическими свойствами. Тематика проводимых с их помощью исследований

¹ Чумаков П. М. // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.

достаточно разнообразна, но она практически не затрагивает тему использования р53-зависимых микроРНК в качестве биомаркеров дегенеративных заболеваний. Можно отметить также, что проблемы валидации моделей и оценки области их применения остаются одними из самых острых, в частности, из-за чрезвычайной сложности исследуемой молекулярно-генетической системы и дефицита достаточно полных лабораторных измерений.

Процессы, связанные с функционированием р53, крайне сложны, они характеризуются многообразием известных р53-зависимых микроРНК с одним и тем же типом связей с р53 и наличием по крайней мере нескольких ключевых белков-ингибиторов р53. Одним из эффективных способов анализа таких систем является системно-биологический подход и лежащие в его основе минимальные (малоразмерные) математические модели, предназначенные для описания наиболее общих закономерностей функционирования сигнального пути р53 и реализующие тот же уровень идеализации биологической системы, что и значительная часть лабораторных моделей, на которых проводятся количественные оценки соответствующих биокинетических процессов. В настоящее время такой подход не используется в полной мере, особенно в сочетании с широким кругом экспериментальных данных, определяющих кинетику и характерные состояния сигнального пути р53, интересные для клинической практики. При рассмотрении минимальных математических моделей, основанных на уравнениях с запаздыванием, не анализируется их гипотетическая связь с многостадийным процессом функционирования сигнального пути р53. Можно отметить также, что в известных математических моделях, использующих биокинетический подход, крайне редко применяются кинетические модели из семейства функций Гольдбетера–Кошланда, отсутствуют соответствующие базовые модели.

Цель работы заключается

- в разработке в рамках системно-биологического подхода новой базовой минимальной математической модели функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний р53–белок-ингибитор–микроРНК (отрицательная обратная связь р53–белок-ингибитор и положительная обратная связь р53–микроРНК, реализующаяся через воздействие микроРНК на белок-ингибитор) и создании на ее основе иерархии более полных математических моделей, описывающих широкий круг состояний биологической системы и экспериментальных данных;
- в создании численных моделей, проведении комплексного исследования механизмов и наиболее общих закономерностей функционирования системы типа р53–белок-ингибитор–микроРНК в норме и при дегенеративных заболеваниях, анализе терапевтического и диагностического потенциала р53-зависимых микроРНК (в рамках принятого подхода к моделированию).

Основные задачи исследования, которые требуется решить:

- разработка и реализация в виде программного комплекса эффективных численных алгоритмов решения прямых и обратных коэффициентных задач для нелинейных систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием и систем ОДУ высокой размерности;

- разработка новой базовой модели функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний p53–белок-ингибитор–микроРНК; тестирование, калибровка и валидация модели на основе экспериментальных данных, численный анализ качественных свойств решений, анализ чувствительности модели к малым изменениям параметров и оценка границ ее применимости;
- численный анализ связи минимальных моделей, основанных на использовании функционально-дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами, с моделями в виде систем ОДУ высокой размерности, описывающими явно многостадийный процесс передачи биохимического сигнала в системе типа p53–белок-ингибитор–микроРНК (для систем с положительной прямой связью p53–микроРНК);
- использование базовой модели и широкого круга экспериментальных данных для создания более полных математических моделей, комплексного исследования конкретных механизмов и общих закономерностей функционирования систем типа p53–белок-ингибитор–микроРНК, уточнения роли микроРНК в патогенезе дегенеративных заболеваний, при реализации гипотетических терапевтических стратегий (для систем с положительной обратной связью p53–микроРНК) и как диагностического биомаркера.

На защиту выносятся следующие положения, соответствующие пунктам 1 («Разработка новых математических методов моделирования объектов и явлений»), 3 («Разработка, обоснование и тестирование эффективных вычислительных методов с применением современных компьютерных технологий»), 4 («Реализация эффективных численных методов и алгоритмов в виде комплексов проблемно-ориентированных программ для проведения вычислительного эксперимента»), 5 («Комплексные исследования научных и технических проблем с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента»):

1. новая базовая модель функционирования системы p53–белок-ингибитор–микроРНК (отрицательная обратная связь p53–белок-ингибитор и положительная обратная связь p53–микроРНК, реализующаяся через воздействие микроРНК на белок-ингибитор), а также разработанная на ее основе иерархия математических моделей функционирования ряда ключевых сегментов проапоптозного сигнального пути p53;
2. разработанные и реализованные в виде комплекса программ численные алгоритмы, ориентированные на решение прямых и обратных задач для нелинейных систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами и систем ОДУ высокой размерности ($n \gg 10$);
3. результаты численного анализа связи решений систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием и соответствующих им систем ОДУ высокой размерности в разработанных математических моделях функционирования систем типа p53–белок-ингибитор и p53–белок-ингибитор–микроРНК (для систем с положительной прямой связью p53–микроРНК);
4. результаты численного моделирования функционирования конкретных сегментов проапоптозного сигнального пути p53, включающих p53, белки-ингибиторы Mdm2, Wip1 или Sirt1, белки-мишени p21 и Bax, одно или несколько

известных семейств р53-зависимых микроРНК, при дегенеративных заболеваниях, стрессовых воздействиях облучением и химиопрепаратами;

5. полученные с привлечением иерархии математических моделей и широкого круга экспериментальных данных результаты численного анализа общих закономерностей функционирования системы вида р53–белок-ингибитор–микроРНК, определяющих особую роль и значение р53-зависимых микроРНК как диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней при дегенеративных заболеваниях.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что в ней

1. разработаны, реализованы в виде программного комплекса и применены к решению широкого круга задач, связанных с моделированием биохимических процессов и гипотетических генных сетей, эффективные численные алгоритмы решения прямых и обратных коэффициентных задач. Для численного решения задачи Коши для системы ОДУ высокой размерности разработана неявная схема 1-го порядка, которая сводит решение нелинейной системы ОДУ специального вида к аналитическому решению трех СЛАУ и решению нелинейного алгебраического уравнения. Разработанные алгоритмы демонстрируют высокую работоспособность как при решении начальных задач для нелинейных систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами и систем ОДУ 1-го порядка размерности $n \gg 1000$, так и при решении обратных коэффициентных задач, в том числе в условиях структурной неопределенности уравнений;
2. в рамках системно-биологического подхода разработана новая базовая минимальная математическая модель функционирования системы р53–белок-ингибитор–микроРНК (положительная обратная связь р53–микроРНК, реализующаяся через регуляторное воздействие микроРНК на белок-ингибитор р53). Выполнены тестирование, калибровка и валидация модели на основе экспериментальных данных, численный анализ качественных свойств решений, анализ чувствительности модели к малым возмущениям параметров. Показано, что модель, в которой взаимосвязь белок–ингибитор и белок–микроРНК аппроксимируется кинетической функцией типа Гольдбетера–Кошланда, обеспечивает описание широкого спектра состояний биологической системы и наблюдаемого в экспериментах механизма «бимодального» переключения системы из нормального состояния в состояния риска рака или массовой гибели клеток;
3. для ряда упрощенных математических моделей функционирования системы р53–белок-ингибитор и системы р53–белок-ингибитор–микроРНК, основанных на функционально-дифференциальных уравнениях с запаздыванием, численно показана связь с моделями в виде системы ОДУ высокой размерности, которые явно описывают функционирование той же самой системы как многостадийный процесс с линейным представлением промежуточных стадий. Впервые показано, что в численных экспериментах с ростом числа промежуточных стадий «предельный» переход от решения системы ОДУ к решению уравнения с запаздыванием характеризуется асимптотическим степенным законом n^{-q} (где $q > 0$), согласующимся с известной теоретической оценкой,

только если $h \leq C\tau/n$, где n – количество промежуточных стадий, τ – параметр запаздывания, h – шаг расчетной сетки;

4. с привлечением базовой модели выполнено комплексное исследование функционирования ряда наиболее важных сегментов сигнального пути p53, которое включает в себя разработку иерархии новых более полных моделей и численное моделирование функционирования систем при терапевтических воздействиях на раковые клетки и при дегенеративных заболеваниях, сопровождающихся оксидативным стрессом;
5. с привлечением иерархии математических моделей и широкого круга лабораторных экспериментов выполнен численный анализ общих закономерностей функционирования системы p53–белок-ингибитор–микроРНК, определяющих диагностический и терапевтический потенциал p53, его ингибиторов и p53-зависимых микроРНК. Показана особая роль p53-зависимых микроРНК, которая состоит в обеспечении синергического эффекта гиперактивации петли положительной обратной связи p53–микроРНК в условиях стрессового или терапевтического воздействия на клетки-мишени. Продемонстрирован аддитивный эффект гиперактивации p53 несколькими микроРНК (включая miR-34a), важный с точки зрения повышения точности микроРНК-диагностики и эффективности возможных терапевтических воздействий при дегенеративных заболеваниях. Выполнена оценка вероятности расхождения результатов микроРНК-диагностики дегенеративных заболеваний с результатами диагностики, основанной на анализе уровня p53. Результаты анализа согласуются с данными лабораторных исследований.

Научная и практическая значимость. Разработанная новая базовая математическая модель и основанная на ней иерархия моделей, а также результаты численного анализа представляют интерес в связи с решением актуальных задач исследования механизмов функционирования проапоптозного сигнального пути p53 и регуляторной функции p53-зависимых микроРНК при широком круге дегенеративных заболеваний. Установленные в ходе моделирования базовые закономерности дают теоретическое обоснование важной роли p53-зависимых микроРНК как регулятора p53-зависимых процессов, диагностического маркера и терапевтической мишени при дегенеративных заболеваниях. Предложенные математические модели и результаты могут применяться при проведении исследований функционирования больших систем с высоким уровнем неопределенностей в биологии, медицине, химии, экологии и др.

Отдельные этапы работы выполнялись в рамках программы Президиума РАН № 2016-PRAS-0014 «Математическое моделирование функционирования сети онкомаркеров» (2016–2017г.), поддерживались грантом Президента РФ для государственной поддержки ведущей научной школы академика Ю. И. Шокина № НШ-7214.2016.9 (2016–2017), стипендиальными программами Правительства РФ (2019–2020, приказ Минобрнауки РФ № 661 от 30.08.19) и международной технологической компании Baker Hughes (2017, 2018), отмечались стипендией им. академика Н. Н. Яненко (2016).

Методы исследования. При разработке математических моделей биомедицинских систем, характеризующихся высоким уровнем неопределенностей, привлекаются элементы теории систем и системного анализа, известные биокинетические модели, методы анализа чувствительности моделей. Используется общепринятая методология математического моделирования и вычислительного эксперимента. Основу алгоритмов составляют метод последовательного интегрирования (метод шагов) дифференциальных уравнений с запаздыванием и конечно-разностные методы численного решения задач Коши для нелинейных систем ОДУ, в том числе предназначенные для систем ОДУ сверхвысокой размерности. Для решения обратных коэффициентных задач применяется стохастический генетический алгоритм BGA и классический инструментарий математической статистики. Численные эксперименты проводились с использованием программного комплекса, разработанного автором.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается привлечением иерархии математических моделей, детальным тестированием и проведением больших серий методических расчетов, контролем сходимости решений на последовательности сеток, сопоставлением численных решений с известными экспериментальными данными, аналитическими решениями и расчетами других авторов.

Представление работы. Результаты, вошедшие в диссертационную работу, были представлены и обсуждались на семинарах ИГиЛ СО РАН «Прикладная гидродинамика» под руководством член-корр. РАН д.ф.-м.н. В. В. Пухначева и «Гемодинамика» под руководством д.ф.-м.н. А. П. Чупахина, на объединенном научном семинаре ФИЦ ИВТ «Информационно-вычислительные технологии (численные методы механики сплошной среды)» под руководством академика РАН Ю. И. Шокина и д.ф.-м.н. В. М. Ковени, а также на Международной научно-технической конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики» (Воронеж, 2015, 2016, 2018–2020), Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика» (Пушино, 2016, 2020), Международной научно-технической конференции «Информационные технологии и математическое моделирование систем» (Одинцово, 2016), Международной научной студенческой конференции (Новосибирск, 2016–2018), Всероссийской конференции молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям (Новосибирск, 2016, 2019–2021), Международной конференции «Марчуковские научные чтения» (Новосибирск, 2017, 2019, 2020), Международной школе молодых ученых «Systems biology and bioinformatics» (Ялта, 2017), Всероссийской конференции «Распределенные информационно-вычислительные ресурсы. Наука – цифровой экономике» (Новосибирск, 2017, 2019), Международной научной конференции «Актуальные проблемы прикладной математики» (Нальчик – Эльбрус, 2018, 2021), The 11-th International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology — BGRS/SB-2018 (Новосибирск, 2018), International Conference on the Methods of Aerophysical Research (Новосибирск, 2018), 27th EADV Congress (France, Paris, 2018), Школе молодых ученых MolMod-2018 (Новосибирск, 2018), Международной

конференции «Актуальные проблемы вычислительной и прикладной математики» (Новосибирск, 2019), Международной научно-практической конференции «Computational and Information Technologies in Science, Engineering and Education (CITech-2020)» (Казахстан, Алматы, 2020).

Личный вклад. Во всех опубликованных работах автор принимал непосредственное участие в обсуждении постановок задач, разработке и реализации в виде программного комплекса численных алгоритмов, проведении численных экспериментов, анализе полученных результатов, в подготовке и представлении статей и докладов в части, касающейся исследований динамики системы p53–микроРНК. В совместной работе [1] А. О. Козлова участвовала в подготовительной фазе численных экспериментов.

Публикации. По теме диссертации в изданиях, индексируемых в базах данных РИНЦ, WoS или Scopus, опубликовано 40 печатных работ, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 17 тезисов докладов, 15 статей в трудах международных и всероссийских конференций, 1 свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав и заключения. Полный объем диссертации составляет 206 страниц с 72 рисунками, 7 таблицами и списком литературы из 250 наименований.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность темы исследований, представлен обзор литературы, формулируются цель, задачи, научная новизна работы и положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена основным вопросам методологии математического моделирования функционирования системы общего вида p53–белок-ингибитор–микроРНК, для которой такие системы как p53–Mdm2, p53–Wip1, p53–Sirt1–miR-34a и другие являются частными случаями. Задача рассматривается в упрощенной постановке: в системе действует петля отрицательной обратной связи p53–белок-ингибитор, а микроРНК являются лишь пассивной мишенью p53 (прямая положительная связь). Согласно лабораторным данным, для целого ряда микроРНК, включая наиболее изученное семейство miR-34a/b/c, указанный вид связи может быть принят как достоверный или как модельный.

В **параграфе 1.1** в рамках достаточно общего подхода формулируется минимальная математическая модель:

$$\frac{dy_1}{dt} = a_1 - a_2 f(y_1(t), y_2(t), k_f) - a_3 y_1(t), \quad (1)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 g(y_1(t - \tau_1), y_2(t - \tau_1), k_g, k_f) - b_2 y_2(t), \quad (2)$$

$$\frac{dy_3}{dt} = c_1 + c_2 y_1(t - \tau_2) - c_3 y_3(t). \quad (3)$$

Здесь и далее y_1, y_2, y_3 – уровни белка p53, белка-ингибитора p53 (или их активных форм) и микроРНК соответственно; t – время; a_1 и c_1 – константы скорости

генерации белка p53 и микроРНК; a_2 – константа скорости деградации p53 под влиянием белка-ингибитора; a_3, b_2, c_3 – константы скорости деградации p53, белка-ингибитора и микроРНК; b_1 и c_2 – константы скорости p53-зависимой генерации белка-ингибитора и микроРНК; параметрам k_f и k_g отводится роль регуляторов, обеспечивающих «тонкую настройку» уровней взаимосвязи участников сети; параметры τ_1 и τ_2 определяют время запаздывания ответа элемента системы на воздействие. Каждое уравнение представляет собой балансное соотношение, отражающее вклад в кинетику белков и микроРНК механизмов генерации и деградации (эти термины подразумевают как конститутивные процессы, так и процессы, обусловленные влиянием каких-либо не описанных явно участников сигнального пути p53). Особо выделяются процессы взаимодействия элементов системы – p53-зависимая генерация/активация белка-ингибитора и микроРНК и деградация/инактивация p53 под влиянием белка-ингибитора). Их математическое описание основано на использовании функции f , принадлежащей классу биокинетических моделей Гольдбегера–Кошланда²:

$$f(u, v, k) = \frac{1}{2} \left(u + u + k - \sqrt{(u + v + k)^2 - 4uv} \right), \quad (4)$$

$$g(u, v, k_g, k_f) = \frac{u - f(u, v, k_f)}{u + k_g - f(u, v, k_f)}. \quad (5)$$

Начальные данные для системы (1)–(3) задаются в виде: $y_q(t) = \varphi_q(t), q = 1, 2, 3, t \in [-\tau, 0], \tau = \max(\tau_1, \tau_2)$. При обезразмеривании системы (1)–(5) выбор масштаба времени определяется условиями конкретного моделируемого процесса. Масштабы уровней белков и микроРНК полагаются согласованными друг с другом и с принятыми в цикле экспериментальных исследований, выполненных в Гарвардской медицинской школе, включая работу³. Отметим, что уравнения (1)–(2) заимствованы из работы², а уравнение (3) – из работы⁴, где они используются для описания системы p53–Mdm2 и динамики miR-34a соответственно.

Численные алгоритмы решения прямой и обратной коэффициентной задачи для нелинейных систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием представлены в параграфе 1.2. В основе алгоритма решения прямой задачи лежит метод последовательного интегрирования (метод шагов). Это позволяет рассматривать основную начальную задачу⁵ как задачу Коши и использовать для ее решения как стандартные численные методы из семейств Адамса, Гира и Рунге–Кутты, так и одну из модификаций последнего⁶, предназначенную для решения уравнений с запаздыванием. В силу нелинейности системы (1)–(5) при ее численном решении реализуется идея метода Зейделя.

Для решения обратных коэффициентных задач привлекается стохастический генетический алгоритм BGA⁷ с функционалом, определяющим меру близости (в смысле наименьших квадратов) решения прямой задачи к экспериментальным

² Tiana G. et al. // Eur. Phys. J. B. – 2002. – V. 29. – P. 135–140.

³ Batchelor E. et al. // Molecular Cell. – 2008. – V. 30. – № 3. – P. 277–289.

⁴ Lai X. et al. // Methods Mol. Biol. – 2012 – V. 880. – P. 87–108.

⁵ Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. – М.: Наука, 1971. – 296 с.

⁶ Бельх Л. Н. Анализ математических моделей в иммунологии. – М.: Наука, 1988. – 192 с.

⁷ Muhlenbein H., Schlierkamp-Voosen D. // Evolutionary Computation. – 1993. – V. 1. – № 1. – P. 25–49.

данным. Алгоритм решения задачи заключается в многократном запуске BGA и определении оптимального набора параметров из центральных 50% индивидуумов достаточно представительной выборки с учетом соображений адекватности биологии процесса. Общая стратегия параметрической идентификации моделей состоит в оптимальном сочетании данных из литературных источников (предпочтение отдается оценкам, основанным на экспериментальных данных) и решений обратных коэффициентных задач, в том числе полученных на предыдущих этапах моделирования условий разных лабораторных экспериментов. Разработанные численные алгоритмы реализованы в виде комплекса программ.

В параграфе 1.3 представлены методические расчеты. Как и в работе², а) рассматривается модельная задача о функционировании петли отрицательной обратной связи p53–Mdm2 в норме и при гипотетическом стрессовом воздействии, выводящем систему из состояния равновесия; б) дострессовое состояние системы (условная норма) определено базальным набором параметров уравнений (1)–(2), принятым на основе экспериментальных оценок; в) реакция системы на стресс в виде периодических колебаний моделируется изменением одного или нескольких параметров из этого набора. Значения параметров уравнения (3) оценивались из соображений соответствия наблюдаемой в лабораторных экспериментах реакции микроРНК на изменение p53. Получено согласие численного решения с аналитическим стационарным решением и с численными решениями других авторов. Выполнен численный анализ решений на последовательности конечно-разностных сеток и сопоставительный анализ численных методов решения задачи Коши при $\tau_1 = \tau_2 = 0$ и с учетом запаздывания. Отмечено, что методы типа предиктор-корректор решения задачи Коши, основанные на методах из семейства Адамса, оказались более предпочтительными для рассматриваемого класса задач. Показано, что, не нарушая общности, начальные условия могут задаваться как функции «истории», тождественно равные нулю, если задача не требует их согласования с экспериментальными данными.

В параграфе 1.4 представлены численные решения ряда задач, в которых модель (1)–(5) применяется к описанию лабораторных данных. Результаты расчетов используются для параметрической настройки упрощенной базовой модели функционирования системы общего вида p53–белок-ингибитор–микроРНК.

С использованием модели (1)–(2), (4)–(5) выполнено численное моделирование и получено согласие с экспериментальными данными⁸ о кинетике p53 и Mdm2 в раковых клетках линии U2OS с p53 дикого типа при относительно слабом и сильном воздействии противоопухолевого препарата (рис. 1а). Показано, что относительно малая доза этопозиды (1 мкмоль/л) вызывает слабый монотонный рост уровня p53 или импульсный режим с одним или несколькими пиками, а при повышении дозы (до 100 мкмоль/л) наблюдается резкий рост уровня p53 на фоне снижения регуляторной функции Mdm2. Таким образом, впервые с привлечением экспериментальных данных показано, что модель (1)–(2), (4)–(5) описывает фундаментальный механизм «бимодального» переключения системы со сценария нормального функционирования и реагирования на слабый стресс на сценарий с высоким риском запуска генетической программы смерти раковых клеток. На

⁸ Chen X. et al. // BMC Biology. – 2013. – V. 11. – Article No. 73.

примере этой задачи наиболее подробно представлены результаты методических исследований эффективности работы алгоритма BGA.

С точки зрения поставленных в настоящей главе задач наиболее важное место отводится результатам применения модели (1)–(2), (4)–(5) к описанию экспериментальных данных³. В работе³ продемонстрирован наиболее широкий диапазон состояний биологической системы p53–Wip1 в раковых клетках с p53 дикого типа при воздействии гамма-облучением. В численных экспериментах показано (рис. 1б), что стационарные и периодические решения (неподвижные предельные точки и предельные циклы в фазовом пространстве ($p53$, $Wip1$)) согласуются с данными³, имея тот же диапазон изменения фазовых переменных (уровней белков). При этом все состояния были получены в расчетах в окрестности значений параметров из обезразмеренного базального набора, согласованного с определенным ранее² для системы p53–Mdm2.

С применением модели (1)–(5) выполнено численное моделирование функционирования системы p53–Sirt1–miR-34a. Получено согласие с экспериментальными данными⁹ по кинетике p53, Sirt1, miR-34a при фиброзе печени у крыс (in vivo). Результаты моделирования находятся в полном согласии с ранее описанными тенденциями изменения уровней p53 и его белков-ингибиторов, сигнализирующими о риске массовой гибели клеток. С использованием лабораторных данных¹⁰ показано, что модель (1)–(5) адекватно описывает наблюдаемый in vitro отклик miR-34a на принудительную активацию p53.

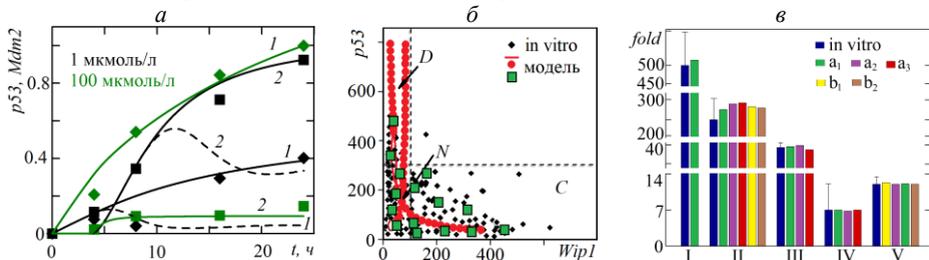


Рис. 1. Сопоставление экспериментальных измерений^{3,8,10,11} и расчетных данных: а – кинетика p53 (линии 1) и Mdm2 (линии 2); б – состояния системы p53–Wip1; в – относительное изменение уровней miR-34a (I–IV) и miR-145 (V) при активации p53.

Сопоставительный анализ результатов моделирования позволил выявить общность в значениях параметров (с точностью до принятых при обезразмеривании масштабов) и установить набор параметров базовой модели (1)–(5), определяющий усредненное базальное состояние системы. Исходя из этого и учитывая статистические оценки экспериментальных данных³, в трехмерном фазовом пространстве состояний удалось выделить область условной нормы N (от *normal*) с относительно низкими уровнями p53, микроРНК и ингибитора p53 и две области, определяющие критические состояния системы. Область состояний C (от *cancer*) с высоким риском развития рака характеризуется относительно низким уровнем p53 и микроРНК при высоком уровне ингибитора, а область состояний D (от

⁹ Tian X.-F. et al. // PLoS ONE. – 2016. – V. 11. – Article No. e0158657.

¹⁰ Bisio A. et al. // BMC Cancer. – 2013. – V. 13. – Article No. 552.

degeneration) с риском массовой гибели клеток – достаточно высоким уровнем p53 и микроРНК при низком уровне ингибитора. В окрестности базальных значений параметров (соответствующих состоянию условной нормы) для системы (1)–(5) выполнен анализ чувствительности модели к малым возмущениям параметров, численно получены линии нейтральности и карты динамических режимов в плоскости параметров (τ_1, k_f) и (τ_1, k_g) .

Разработанная и откалиброванная модель общего вида (1)–(5) применялась для анализа состояний систем p53–miR-34a, miR-34b, miR-34c или miR-145 в клеточных линиях разных форм рака и в клетках мозга с признаками болезни Альцгеймера, а также для анализа отклика микроРНК на активацию p53^{10,11}, которая рассматривается как способ запуска программы апоптоза раковых клеток. По этим показателям получено хорошее согласие с экспериментальными наблюдениями (рис. 1в). Показано, что модель (1)–(5) может быть использована как инструмент для оценки диагностического потенциала микроРНК при широком круге дегенеративных заболеваний, а также для анализа эффективности механизма p53-зависимой активации микроРНК как терапевтического фактора при онкологических заболеваниях.

В **главе 2** исследуется важный вопрос о связи разработанных в главе 1 минимальных моделей p53–ингибитор и p53–ингибитор–микроРНК, основанных на использовании функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием, с моделями в виде систем ОДУ высокой размерности, описывающими функционирование этих систем как процесс с множеством быстропротекающих стадий передачи биохимического сигнала. В **параграфах 2.1–2.3** рассматривается базовая минимальная модель биологической системы p53–ингибитор. Общий вид системы (1)–(2) позволяет воспользоваться предельной теоремой¹² при построении многостадийной модели на основе известной идеи гипотетических генных сетей с линейным представлением промежуточных стадий:

$$\frac{d\tilde{y}_1}{dt} = a_1 - a_2 f(\tilde{y}_1, x_n, k_f) - a_3 \tilde{y}_1, \quad (6)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = b_1 g(\tilde{y}_1, x_n, k_g, k_f) - \frac{n-1}{\tau_1} x_1, \quad (7)$$

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{n-1}{\tau_1} (x_{j-1} - x_j), \quad (j = 2, \dots, n-1) \quad (8)$$

$$\frac{dx_n}{dt} = \frac{n-1}{\tau_1} x_{n-1} - b_2 x_n, \quad (9)$$

где $x_1(t), \dots, x_n(t)$ – дополнительные переменные, описывающие кинетику гипотетических промежуточных стадий функционирования системы p53–белок–ингибитор, n – количество стадий. В согласии с предельной теоремой¹² предполагается, что при нулевых начальных условиях последовательности функций $\{\tilde{y}_1^n(t)\}$ и $\{x_n^n(t)\}$ (верхний индекс указывает общее количество стадий, нижний – номер компоненты решения при конкретном n), при $n \rightarrow \infty$ сходятся равномерно к компонентам решения $y_1(t)$ и $y_2(t)$ системы уравнений с запаздыванием (1)–(2): $|\tilde{y}_1(t) - y_1(t)| \rightarrow 0$ и $|x_n(t) - y_2(t)| \rightarrow 0$.

¹¹ Sachdeva M. et al. // PNAS. – 2009. – V. 106. – № 9. – P. 3207–3212.

¹² Лихошвай В. А. и др. // Сиб. журн. индустр. математики. – 2004. – Т. 7. – № 1 (17). – С. 73–94.

При численной реализации процесса сходимости и связанного с ним решения задачи Коши для систем ОДУ высокой размерности повышаются требования к методу ее решения. В ходе численных экспериментов, демонстрирующих связь двух постановок задач, решалась последовательность задач Коши для системы (6)–(9), в которой число промежуточных стадий n наращивалось от 4 до $4 \cdot 10^5$. Представленный ранее численный алгоритм и методы показали свою достаточно высокую эффективность на всем рассмотренном интервале значений n . Дополнительно на основе идеи полуявной разностной схемы 1-го порядка, предложенной в работе¹³ в качестве эффективного инструмента численного решения автономных систем дифференциальных уравнений большой размерности ($n \gg 10$), разработана новая разностная схема. Она сводит решение нелинейной системы ОДУ вида (6)–(9) к аналитическому решению трех СЛАУ и численному решению системы двух нелинейных алгебраических уравнений. Расчеты показали, что схема имеет 1-й порядок точности, дает определенные преимущества по точности при $n > 1000$ и полностью подтверждает результаты анализа решений, полученные с привлечением других численных методов.

С привлечением ряда численных методов реализована известная вычислительная схема анализа¹³, которая предполагает не только контроль выполнения условий предельной теоремы (при конечных n и h), но и углубленную проверку общности качественных свойств решений – сходимость линий нейтральности, разделяющих плоскости параметров (τ_1, k_f) и (τ_1, k_g) на область, в которой стационарное решение асимптотически устойчиво, и область периодических колебаний решений, при достаточно больших n . При этом впервые показано, что в численных экспериментах с ростом n погрешность «предельного» перехода убывает по степенному закону n^{-q} ($q \in [0.5, 1]$), согласующемуся с теоретической оценкой¹², при условии $h \leq C\tau/n$, где τ – параметр запаздывания, h – шаг конечно-разностной сетки, значение C близко к 1. Невыполнение условия приводит к нарушению сходимости процесса «предельного» перехода вследствие дисбаланса между погрешностями разного происхождения, из которых складывается общая погрешность «предельного» перехода при конечных значениях шага сетки. В численных экспериментах показано, что полученное условие согласуется с известными результатами анализа «предельного» перехода для математической модели многостадийного процесса синтеза вещества¹², где в расчетах принималась близкая к оптимальной стратегия с переменным шагом сетки $h = \tau/n$.

Уточненная вычислительная схема анализа «предельного» перехода от модели (6)–(9) к модели (1)–(2) реализована также в задаче о функционировании системы p53–Mdm2 в раковых клетках при описании экспериментальных данных⁸. Результаты анализа подтверждают выводы, полученные для откалиброванной модели общего вида. Дополнительно выполнено численное решение обратной коэффицентной задачи для системы ОДУ (6)–(9), причем параметры модели и количество промежуточных стадий n подлежали определению. Алгоритм BGA продемонстрировал хорошую работоспособность, а его результаты указывают на близость (в смысле наименьших квадратов) численного решения к экспериментальным данным⁸ уже при $n \approx 24$. В параграфе 2.4 для двух вариантов моделей

¹³ Фадеев С. И. и др. // Сиб. электронные матем. изв. – 2010. – Т. 7. – С. 467–475.

системы типа р53–белок-ингибитор–микроРНК с запаздыванием предложены многостадийные модели в виде системы ОДУ высокой размерности и численно показана их связь с моделями, основанными на дифференциальных уравнениях с запаздывающими аргументами, при нулевых начальных условиях.

Сформулированные в главе 2 задачи можно рассматривать как моделирование многостадийного процесса на макро- (модели с запаздыванием) и микроуровнях (модели на основе ОДУ, учитывающие быстро протекающие промежуточные стадии) с одинаковыми конечными состояниями, а установленные в ходе анализа связи моделей – как отражение того факта, что при определенных условиях для адекватного моделирования процессов на макроуровне не требуется полного знания механизмов функционирования системы на ее микроуровнях¹⁴.

Глава 3 посвящена разработке новой базовой модели функционирования системы р53–белок-ингибитор–микроРНК с положительной обратной связью с р53–микроРНК, которая реализуется через воздействие микроРНК на белок-ингибитор. В **параграфе 3.1** представлена иерархия четырех математических моделей функционирования системы р53–белок-ингибитор–микроРНК (включая базовую модель главы 1), различающихся видом кинетических моделей взаимодействия р53–микроРНК, а также наличием или отсутствием обратной связи микроРНК–р53. В **параграфах 3.2–3.3** выполнена их калибровка, численный анализ качественных свойств и анализ чувствительности. При сопоставлении с достаточно широким набором экспериментальных данных все модели показали свою адекватность и достаточно высокую эффективность. Однако наиболее полный набор состояний системы р53–микроРНК, наблюдаемых *in vitro*, удалось описать лишь с привлечением следующей системы уравнений, которая принята в качестве новой базовой модели функционирования системы р53–ингибитор–микроРНК:

$$\frac{dy_1}{dt} = a_1 - a_2 f(y_1(t), y_2(t), k_f) - a_3 y_1(t), \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \frac{dy_2}{dt} = & b_1 g(y_1(t - \tau_1), y_2(t - \tau_1), k_g, k_f) - b_2 y_2(t) \\ & - b_3 f(y_2(t - \tau_3), y_3(t - \tau_3), k_m), \end{aligned} \quad (11)$$

$$\frac{dy_3}{dt} = c_1 + c_2 f(y_1(t - \tau_2), (y_3(t - \tau_2), k_p) - c_3 y_3(t). \quad (12)$$

где b_3 – константа скорости микроРНК-зависимого подавления генерации/активации белка-ингибитора, τ_3 – время запаздывания реакции белка-ингибитора на изменение состояния микроРНК; k_p и k_m обеспечивают регуляцию уровня взаимосвязи элементов системы; остальные обозначения остаются прежними. Численно показано, что функционирование петли положительной обратной связи может приводить к возникновению периодических и квазипериодических колебаний, найдены соответствующие линии нейтральности. Минимальность модели (10)–(12) (по отношению к рассматриваемой иерархии моделей) и предпочтительность функции типа Гольдбетера–Кошланда для описания взаимодействий р53–микроРНК и микроРНК–ингибитор наиболее ярко иллюстрируют результаты сопоставления с данными лабораторных экспериментов¹⁵.

¹⁴ Демиденко Г. В. и др. // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. – 2004. – Т. 44. – № 12. – С. 2276–2295.

¹⁵ Fornari F. et al. // Molecular Cancer Research. – 2014. – V. 12. – P. 203–216.

В параграфе 3.4 новая базовая модель применяется для анализа общих закономерностей функционирования системы p53–ингибитор–микроРНК. В центре внимания оказались воздействия на систему, представляющие интерес с точки зрения гипотетических вариантов противораковой терапии. Показана потенциально высокая эффективность подавления белка-ингибитора p53 одновременно с двух сторон – сдерживанием положительного влияния p53 и усилением регуляторной функции микроРНК. Показано, что такое воздействие гипотетически может приводить к синергическому эффекту гиперактивации петли положительной обратной связи p53–микроРНК. Это подтверждается рядом экспериментальных исследований. Отметим также, что синергический эффект является фундаментальным свойством больших систем (в широком смысле), особенно систем с петлей положительной обратной связи, поэтому наличие такого свойства у базовой минимальной модели является ее позитивной характеристикой.

Глава 4 посвящена применению базовой модели и широкого круга экспериментальных данных для исследования закономерностей функционирования системы p53–белок-ингибитор–микроРНК и уточнения роли и значимости микроРНК. В параграфе 4.1 приведена исходная постановка задачи.

При моделировании рассматриваются две группы экспериментальных исследований. Для первой из них основной задачей является анализ вариантов противораковых терапевтических стратегий, состоящих в принудительной активации сигнального пути p53 для запуска терминальных программ клеточного старения и апоптоза. Результаты численного анализа представлены в параграфах 4.2–4.3.

В параграфе 4.2 с привлечением экспериментальных данных¹⁶ исследуется механизм реагирования системы p53–Wip1–miR-16 в раковых клетках на повреждение ДНК, вызванного ионизирующим облучением, которое применяется при радиотерапии. Известно, что микроРНК связываются с белком как напрямую, так и через мРНК этого белка. Предложена модификация базовой модели, учитывающая влияние miR-16 на белок через мРНК Wip1. Сопоставление решений базовой модели (сплошные линии на рис. 2а) и ее модификации (маркированные линии), с данными *in vitro*¹⁶ позволяет сделать вывод об адекватности подхода, принятого в базовой модели. Результаты численного анализа подтверждают экспериментальные данные о сверхэкспрессии микроРНК как способе подавления Wip1. Продемонстрирован синергический эффект, связанный с функцией miR-16 как регулятора Wip1 и его способностью запустить гиперактивацию петли положительной обратной связи p53–микроРНК.

В параграфе 4.3 с применением базовой модели разработана новая модель и выполнено численное моделирование функционирования системы p53–Mdm2–miR-34a–miR-192–miR-194–miR-215–p21 в норме и в условиях стресса. Показано (рис. 2б), что модель и генетический алгоритм ВГА достаточно хорошо выявляют особенности кинетики белков и одновременно нескольких микроРНК, наблюдаемой в лабораторных экспериментах¹⁷ при воздействии противоопухолевым препаратом нутлин на клетки множественной миеломы. Продемонстрирован сложный механизм функционирования системы p53–ингибитор–микроРНК, который

¹⁶ Zhang X. et al. // Cancer Research. – 2010. – V. 70. – P. 7176–7186.

¹⁷ Pichiorri F. et al. // Cancer Cell. – 2010. – V. 18. – P. 367–381.

включает в себя, с одной стороны – способность к синергическому эффекту гиперактивации петли положительной обратной связи p53–микроРНК посредством подавления функции ингибитора p53, а с другой – аддитивный эффект гиперактивации p53 одновременно несколькими микроРНК, включая miR-34 (это нашло подтверждение в *in vitro* экспериментах¹⁸). Значимость свойства аддитивности состоит в том, что, в определенной мере, оно дает теоретическое обоснование уже воспринятой на практике перспективе использования сразу нескольких p53-зависимых микроРНК для повышения точности диагностики или для возможного усиления терапевтического воздействия при дегенеративных заболеваниях. Показана неравноправность участия разных микроРНК в аддитивном эффекте.

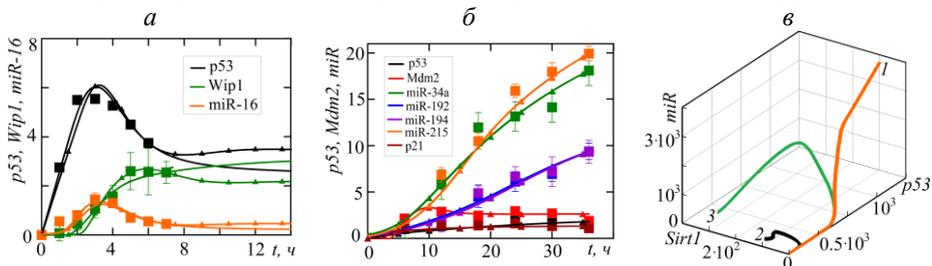


Рис. 2. Кинетика p53, ингибиторов и микроРНК: (а) в клетках U2OS остеосаркомы человека; (б) в клетках множественной миеломы при воздействии нутлина; (в) при фиброзе печени у крыс (1 – синергический эффект гиперактивации p53 и микроРНК, 2 – отсутствие оксидативного стресса, 3 – ослабление влияния miR-34a на Sirt1). *Маркеры* – экспериментальные данные^{16,17}, *линии* – модели.

Вторая группа рассматриваемых экспериментальных данных направлена на изучение патологических механизмов активации p53 под влиянием оксидативного стресса, которая характерна для многих дегенеративных процессов и является причиной массовой гибели нормальных клеток. Предложена модификация базовой модели, в которой уровень оксидативного стресса вводится в модель как параметр состояния системы, находящийся в положительной обратной связи с уровнем активного p53. В параграфах 4.4–4.5 проведено численное моделирование функционирования системы p53–Sirt1–miR-34a в условиях оксидативного стресса в эпителиальных клетках бронхов человека (BEAS2B)¹⁹, а также в гепатоцитах крыс после введения препарата, инициирующего оксидативный стресс и фиброз печени⁹. В параграфе 4.6 выполнено численное исследование функционирования системы p53–Sirt1–miR–Bax в клетках мозга трансгенных мышей линии Ts65Dn²⁰ (лабораторной модели синдрома Дауна у человека). Численные эксперименты показывают, что синергический эффект гиперактивации петли положительной обратной связи p53–микроРНК, который обусловлен одновременным воздействием оксидативного стресса и отрицательного влияния микроРНК на белок Sirt1 (линия 1 на рис. 2в), является одним из ключевых факторов патогенеза дегенеративных заболеваний. Отсюда следует, что ингибирование регуляторной

¹⁸ Mansoori B. et al. // Genes. – 2021. – V. 12. – Iss. 2. – Article No. 267.

¹⁹ Baker J. R. et al. // Scientific Reports. – 2016. – V. 6. – Article No. 35871.

²⁰ Tramutola A. et al. // J. Alzheimer's Dis. – 2016. – V. 52. – № 1. – P. 359–371.

функции микроРНК может быть эффективным способом предотвращения фиброзного поражения легких и печени или снижения когнитивных потерь из-за повышенной склонности нейронов к самоликвидации через механизм р53-зависимого апоптоза при синдроме Дауна.

В результате проведенного в параграфах 4.2–4.6 численного исследования кинетики системы р53–белок-ингибитор–микроРНК в норме и под влиянием ионизирующего облучения, противоракового препарата или оксидативного стресса получены данные, которые явно демонстрируют действие механизма «бимодального» переключения сценария нормального функционирования на сценарий гиперактивации р53 и микроРНК в условиях стресса. Полученные оптимальные наборы параметров согласуются с базальным набором, принятым для базовой модели, а изменения их значений в каждом эксперименте в достаточной мере соответствуют моделируемым воздействиям.

В параграфе 4.7 на основе анализа экспериментальных данных и всех результатов моделирования сначала уточняются принятые в главе 1 границы условной нормы для системы р53–микроРНК, а затем они используются для приближенной оценки вероятности рассогласования в диагностике дегенеративных заболеваний на основе р53 и р53-зависимых микроРНК.

В заключении сформулированы основные результаты настоящей работы:

1. Разработаны, реализованы в виде комплекса программ и применены к решению широкого круга задач эффективные численные алгоритмы, ориентированные на решение прямых и/или обратных коэффициентных задач для нелинейных систем функционально-дифференциальных уравнений с запаздыванием и систем ОДУ высокой размерности, возникающих при математическом моделировании биокинетических процессов и гипотетических генных сетей.
2. Разработана новая минимальная базовая математическая модель функционирования биологической системы общего вида р53–белок-ингибитор–микроРНК (отрицательная обратная связь р53–белок-ингибитор и положительная обратная связь р53–микроРНК, реализующаяся через воздействие микроРНК на белок-ингибитор), основанная на известной биокинетической модели типа Гольдбетера–Кошланда и функционально-дифференциальных уравнениях с запаздывающими аргументами.
3. Для упрощенного варианта биологической системы и ряда ее моделей, основанных на использовании дифференциальных уравнений с запаздыванием, численно показана связь с моделями в виде системы ОДУ высокой размерности, которые описывают функционирование системы как многостадийный процесс передачи биохимических сигналов. Получено согласие с результатами известных теоретических исследований. Уточнена известная вычислительная схема анализа предельного перехода от системы ОДУ высокой размерности к уравнению с запаздыванием.
4. Разработана иерархия математических моделей и выполнено численное моделирование функционирования ряда наиболее важных сегментов проапоптозного сигнального пути р53 с характерным типом связей – отрицательной обратной связью р53–белок-ингибитор и положительной обратной связью р53–микроРНК, реализующейся через воздействие микроРНК на белок-ингибитор

- при дегенеративных заболеваниях, стрессовых воздействиях облучением и химиопрепаратами.
5. С привлечением разработанной иерархии математических моделей и широкого круга экспериментальных данных исследованы общие закономерности функционирования систем вида p53–белок-ингибитор–микроРНК, определяющие особую роль и значение p53-зависимых микроРНК как диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней при дегенеративных заболеваниях. На основе результатов этих исследований даны реалистичные оценки надежности микроРНК-диагностики нормы и дегенеративных заболеваний.

Основные публикации по теме работы

Публикации в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Воропаева, О. Ф. Численный анализ перехода от уравнения с запаздыванием к системе ОДУ в математической модели сети онкомаркеров / О. Ф. Воропаева, А. О. Козлова, С. Д. Сенотрусова // Вычислительные технологии. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 12–25.
2. Воропаева, О. Ф. Дерегуляция p53-зависимых микроРНК: результаты математического моделирования / О. Ф. Воропаева, С. Д. Сенотрусова, Ю. И. Шокин // Матем. биология и биоинформатика. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 151–175.
3. Воропаева, О. Ф. Переход от уравнения с запаздыванием к системе обыкновенных дифференциальных уравнений в модели сети онкомаркеров / О. Ф. Воропаева, С. Д. Сенотрусова // Математическое моделирование. – 2017. – Т. 29. – № 9. – С. 135–154.
4. Voropaeva, O. F. Numerical investigation of diagnostic properties of p53-dependent microRNAs / O. F. Voropaeva, S. D. Senotrusova, Y. I. Shokin // RJNAMM. – 2017. – Vol. 32. – No. 3. – P. 203–213.
5. Сенотрусова, С. Д. Математическое моделирование функционирования положительной связи в системе онкомаркеров p53–микроРНК / С. Д. Сенотрусова, О. Ф. Воропаева // СибЖВМ. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 325–344.
6. Воропаева, О. Ф. Гиперактивация сигнального пути p53–микроРНК: математическое моделирование вариантов противоопухолевой терапии / О. Ф. Воропаева, П. Д. Лисачев, С. Д. Сенотрусова, Ю. И. Шокин // Матем. биология и биоинформатика. – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 355–372.
7. Воропаева, О. Ф. Применение минимальных математических моделей динамики сигнального пути белка p53–микроРНК к анализу лабораторных данных / О. Ф. Воропаева, С. Д. Сенотрусова, Ю. И. Шокин // Вычислительные технологии. – 2020. – Т. 25. – № 6. – С. 4–49.

Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ:

8. Сенотрусова, С. Д. Программа для расчета динамики онкомаркеров p53 и Mdm2 и оценки реакции p53-зависимых микроРНК на стрессовые воздействия / С. Д. Сенотрусова, О. Ф. Воропаева. – Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018612326 от 15.02.2018 г.

Публикации в трудах международных и всероссийских конференций:

9. Сенотрусова, С. Д. Численное моделирование динамики сети онкомаркеров p53–микроРНК / С. Д. Сенотрусова // Труды международной научно-технической

- конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики». – Воронеж, 2016. – С. 278–281.
10. Воропаева, О. Ф. Численный анализ диагностических свойств p53-зависимых микроРНК / О. Ф. Воропаева, С. Д. Сенотрусова // Труды международной конференции «Марчуковские научные чтения–2017». – Новосибирск, 2017. – С. 795–802.
11. Voropaeva, O. F. Mathematical modeling of degenerative diseases / O. F. Voropaeva, T. V. Bayadilov, S. V. Leontiev, S. D. Senotrusova, Ch. A. Tsgoev, Yu. I. Shokin // 19th Internat. Conf. Methods of Aerophysical Research / AIP Conference Proceedings. – Novosibirsk, 2018. – Vol. 2027. – P. 030075-1–030075-6.
12. Воропаева, О. Ф. Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний / О. Ф. Воропаева, К. С. Гаврилова, С. Д. Сенотрусова // Труды международной конференции «Марчуковские научные чтения–2019». – Новосибирск, 2019. – С. 86–91.
13. Сенотрусова, С. Д. Влияние дерегуляции p53-зависимых микроРНК на диагностику дегенеративных заболеваний: результаты математического моделирования / С. Д. Сенотрусова // Труды международной научной конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики». – Воронеж, 2020. – С. 1069–1073.
14. Сенотрусова, С. Д. Численный анализ терапевтического потенциала p53-зависимых микроРНК на основе лабораторных данных и минимальных математических моделей / С. Д. Сенотрусова, О. Ф. Воропаева // Труды VIII Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика». – Пущино, 2020. – Статья № e20. 6 с.