

**ВЫЯВЛЕНИЕ УСТОЙЧИВЫХ СОСТОЯНИЙ И
ПЕРЕХОДНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭВОЛЮЦИИ СЛОЖНЫХ
ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ПРИМЕРЕ РЯДОВ
ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ РАЗЛИЧНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Антонов Кирилл Николаевич

Студент

Факультет ВМК МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: prosto-kirich@mail.ru

Научный руководитель — Смирнов Сергей Николаевич

В качестве динамической системы, подвергнутой анализу, был выбран процесс, называемый эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП). Он играет одну из ключевых ролей в клеточной биологии и в значительной мере определяет развитие рака. Любой биологический процесс можно представить в виде набора состояний и переходных процессов между ними; в клеточной биологии это утверждение иллюстрирует ландшафт Уоддингтона [1]. ЭМП представляет собой сегмент ландшафта Уоддингтона. В нём присутствуют два устойчивых терминальных состояния клеток: эпителий и мезенхима. Переход между этими состояниями осуществляется через ряд промежуточных состояний. Количество этих промежуточных состояний неизвестно и, как следствие, мы не можем эффективно управлять этим переходом.

Цель работы — выяснить, сколько состояний имеет клетка в процессе ЭМП. Для решения поставленной задачи необходимо было найти или разработать высокоточный метод, который позволяет обнаруживать состояния многомерной нелинейной динамической системы.

Проведённое исследование делится на два последовательных этапа: теоретический и экспериментальный. Теоретический этап содержит взятую из литературы регуляторную сеть и систему нелинейных дифференциальных уравнений, соответствующую этой сети [2].

$$F_i = \dot{x}_i = \frac{dx_i}{dt} = \sum_{j \in A_i} \frac{a_{ji} x_j^n}{s_{ji}^n + x_j^n} + \sum_{j \in B_i} \frac{b_{ji} s_{ji}^n}{s_{ji}^n + x_j^n} - k_i x_i. \quad (1)$$

На основе системы дифференциальных уравнений (1) были порождены траектории, сечения которых по времени использовались как входные векторы самоорганизующихся карт Кохонена (СОК) [3].

СОК — нейронная сеть без учителя, предназначенная для визуализации многомерных данных и решения задач кластеризации.

Экспериментальный этап был связан с динамическими данными, взятыми из базы Gene Expression Omnibus. На экспериментальных данных я попытался подтвердить методами машинного обучения, что количество выявленных кластеров совпадает с результатами теоретического этапа. Для изучения нелинейной динамики экспериментальных временных рядов был выбран метод рекуррентных диаграмм. С помощью метода скользящего окна на основе рекуррентной диаграммы, построенной по экспериментальным рядам генной экспрессии, был подсчитан набор метрик [4]. Эти метрики характеризуют нелинейную динамику системы. Временные срезы новых рядов (из метрик, описывающих динамические свойства системы) были кластеризованы методом k -ближайших соседей при разном числе кластеров. Наибольшая точность была достигнута при кластеризации на 6 классов. Таким образом, получено совпадение результатов теоретического подхода и анализа экспериментальных данных.

По итогам проведенного исследования было выделено 6 состояний в динамике регуляторной сети, в отличие от литературы, где количество состояний варьируется от 2 до 7. Таким образом, был найден ответ на важный биологический вопрос.

Литература

1. Ladewig J., Koch P., Brüstle O. Leveling Waddington: the emergence of direct programming and the loss of cell fate hierarchies // *Molecular Cell Biology*. 2013. Vol. 14. P. 225–235.
2. Lang J., Nie Q., Li C. Landscape and kinetic path quantify critical transitions in epithelial–mesenchymal transition // *Biophysical Journal*. 2021. Vol. 120. P. 4484–4500.
3. Kohonen T. Self-organized formation of topologically correct feature maps // *Biological Cybernetics*. 1982. Vol. 43. P. 59–69.
4. Webber Jr C. L., Zbilut J. P. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems // *Tutorials in Contemporary Nonlinear Methods for the Behavioral Sciences*. 2005. Vol. 94. P. 26–94.