

Маркус Коверт

# МОДЕЛИРОВАНИЕ --- ЖИВОЙ



# КЛЕТКИ

*Создав работающую компьютерную модель  
одноклеточного микроорганизма, мы получили  
новый инструмент, позволяющий проникнуть  
во внутренний мир клетки*





## ОБ АВТОРЕ

**Маркус Коверт** (Markus Covert) — биоинженер, доцент Стэнфордского университета, заведующий лабораторией системной биологии.



**К**огда в день св. Валентина в 2008 г. я ехал на велосипеде с работы, мне в голову пришла замечательная идея. Пока я крутил педали, мой мозг неотступно возвращался к проблеме, волновавшей меня и многих других ученых уже более десяти лет: можно ли построить компьютерную модель живого организма — со всеми его неисчислимыми, чрезвычайно сложными биохимическими процессами?

Работающая компьютерная модель живой клетки, пусть даже несовершенная, стала бы для биологов чрезвычайно полезным инструментом. С ее помощью можно проверять гипотезы еще до постановки экспериментов, экономя время и деньги, или осуществлять быстрый поиск новых антибиотиков, тестируя способность различных веществ связываться с молекулами бактериальных клеток, существенными для их функционирования. Биоинженеры, к числу которых я отношусь, могли бы встраивать виртуальные гены в виртуальные же микроорганизмы, создавая новые штаммы с заданными свойствами, например начинающие светиться, когда в них проникает вирус, или способные экстрагировать газообразный водород из нефти. А когда мы научимся строить модели, достаточно сложные для имитации клеток человека, это позволит проводить исследования, неосуществимые в реальности, поскольку многие такие клетки невозможно культивировать.

Но все это так и останется мечтой, если мы не распутаем сеть связанных между собой биохимических реакций и физических взаимодействий, составляющих основу жизни. Все предыдущие попытки сделать это — как моей лаборатории в Стэнфордском университете, так и других — заходили в тупик.

В тот зимний вечер, не спеша проезжая по дорожкам кампуса, я вспомнил о своих недавних попытках получить фотографии и снять видео отдельных живых клеток. И тут меня осенило: чтобы построить близкую к реальности работающую модель, нужно начать с какого-нибудь простейшего одноклеточного микроорганизма, например бактерии *Mycoplasma genitalium*. Тогда мы

сможем охватить все мельчайшие подробности биологии микроба, известные на текущий момент: раскручивание каждого витка двойной спирали ДНК во время транскрипции, получение РНК-копий каждого гена, синтез каждого фермента и других белков в соответствии с информацией, заключенной в этих РНК, взаимодействие между всеми участниками процессов, лежащих в основе функционирования клетки и в конечном счете деления ее пополам, на две дочерние.

Предыдущие попытки всегда состояли в моделировании поведения целой популяции клеток, поэтому почти вся информация о единичных клетках основывалась на изучении их ансамблей. Прогрессом в исследовании отдельных клеток мы обязаны развитию био- и компьютерных технологий. Я вдруг осознал, что сегодня у нас есть все необходимое для реализации другого подхода.

Голова у меня пошла кругом. Приехав домой, я немедленно начал обдумывать план моделирования, а наутро занялся изложением программы, имитирующей всего два из многих-многих процессов, протекающих в микроорганизме. За неделю я сконструировал несколько модулей, каждый из которых моделировал конкретный внутриклеточный процесс. В совокупности модули составляли нечто очень близкое к реальности.

Я показал плоды своих трудов нескольким коллегам. Большинство сочли мое занятие пустой затеей, но я чувствовал, что нащупал нечто важное. А два смельчака — дипломники Джонатан Карп (Jonathan R. Karr) и Джайодита Сангхви (Jayodita C. Sanghvi) — сочли мой подход достаточно перспективным и согласились участвовать в проекте.

Для того чтобы построить окончательную модель, нужно создать множество таких модулей, просмотрев предварительно тысячи статей в поисках нужных биохимических данных, а затем заняться подгонкой тысяч параметров, например прочности связей между ферментами и субстратами или частотой последовательного присоединения специфических белков к ДНК. По моим оценкам, даже при сотрудничестве с коллегами и при

## ! ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Создание компьютерных моделей живых клеток, имитирующих функционирование каждого гена и биомолекулы, коренным образом изменит наши подходы к исследованию устройства и поведения биологических систем.
- Имитация работы простейшей патогенной бактерии, пусть даже несовершенная, уже привела к неожиданным результатам.
- Предпринимаются попытки построения моделей более сложных организмов. Заветная мечта биоинженеров — моделирование работы клеток и органов человека.

помощи дипломников проект удастся завершить лишь через несколько лет, но меня воодушевляла уверенность в успехе. Другого способа увидеть, чем все закончится, кроме как начать работать, не было.

### Серьезный вызов

Придя к решению взяться за столь трудное дело, мы подумали, что неплохо бы было «получить благословение» тех, кто когда-то начинал заниматься подобными вещами. Одним из первых был Харолд Моровиц (Harold Morovitz), тогда работавший в Йельском университете. В 1984 г. он пришел к выводу, что оптимальный объект для моделирования — простейшая свободноживущая бактерия из тех, которые легко культивировать, а именно *Mycoplasma*. Кроме того, этот микроорганизм интересен тем, что два его вида вызывают инфекционные заболевания у человека. *M. genitalium*, передаваемая половым путем, поражает мочеполовую систему, а *M. pneumoniae* — легкие. Создание модели любого из этих видов было бы очень ценно и с медицинской точки зрения.

Первым шагом, по мнению Моровица, должно стать определение нуклеотидной последовательности микробной ДНК. В 1995 г. Крейг Вентер (J. Craig Venter) с коллегами из Института геномных исследований (TIGR) секвенировали геном *M. genitalium*. В нем оказалось всего 525 генов. (Геном человека содержит более 20 тыс. генов.) в 1999 г., когда я был дипломником Калифорнийского университета в Сан-Диего, эта же группа из TIGR показала, что жизненно важны лишь 400 из них (если микроорганизм растет в богатой культуральной среде). Вентер с коллегами решили основать биотехнологическую компанию (она была названа *Celera*), с тем чтобы вступить в соревнование с государственными институтами за первенство в секвенировании генома человека, — и преуспели. Они синтезировали также ключевые гены одного из видов *Mycoplasma* и продемонстрировали их функциональность в клетке.

По мнению Клайда Хатчинсона (Clyde Hutchinson), одного из членов группы Вентера, ключевым тестом на понимание того, как функционирует живая клетка, было бы построение ее работающей компьютерной модели. Реальную клетку можно создать в лаборатории из отдельных компонентов, не зная во всех деталях, как они взаимодействуют друг с другом. Для компьютерного моделирования это не годится.

Моровиц тоже ратовал за построение клеточного симулятора, основанного на данных о геноме *Mycoplasma*. «Любой эксперимент, поставленный в лаборатории, — говорил он, — можно воссоздать на компьютере. Соответствие [между их результатами] будет служить показателем полноты основной парадигмы молекулярной биологии», представляемой схематично в виде «ДНК → РНК → белок». Иными словами, соединив кусочки биологического пазла, мы сразу увидим, какие компоненты и какие взаимодействия мы в своей модели упустили.

Появление сверхскоростных секвенаторов и роботизированного лабораторного оборудования существенно ускорили поиск упущенных элементов, однако обилие

получаемых при этом данных о нуклеотидных последовательностях и активности разнообразных генов не помогло разобраться с тем, как элементы komponуются. Известный генетик Сидни Бреннер (Sydney Brenner) назвал такую ситуацию *low-input, throughput, no-output* (в вольном переводе: «много шума — и ничего»). Слишком часто эксперименты проводились, можно сказать, вслепую, и их результаты мало что говорили о поведении более крупных систем, обеспечивающих работу организма.

Отчасти это объясняет, почему, несмотря на регулярные сообщения об идентификации новых генов, связанных с развитием тех или иных онкологических заболеваний, ожирением или диабетом, борьба с такими серьезными недугами ведется не слишком успешно. По-видимому, излечение станет возможным только при учете десятков, а возможно, и сотен взаимосвязанных факторов.

**Я показал плоды своих трудов коллегам; большинство сочли мое занятие пустой затеей, но я чувствовал, что нащупал нечто важное**

Пионеры клеточного моделирования понимали, что создание компьютерной модели целых клеток, которая включала бы все клеточные компоненты и учитывала все взаимодействия между ними, помогло бы осмыслить разрозненные отрывочные данные. По самой своей природе клеточный симулятор должен трансформировать многочисленные гипотезы о происходящем в клетке в математические алгоритмы. Схемы типа «фактор X регулирует работу гена Y каким-то образом» даже в первом приближении не годятся для написания компьютерной программы. Программисты должны иметь возможность представлять все подобные процессы в виде уравнений типа  $Y = ax + b$ , даже если значения коэффициентов  $a$  и  $b$  имеют оценочный (но обоснованный) характер. Данное условие позволяет в конце концов определить, какие лабораторные эксперименты нужно провести, чтобы восполнить недостаток знаний о скоростях реакций и других параметрах.

Если модель будет адекватно отражать действительность, она поможет оценивать значимость планируемых экспериментов и проводить лишь те из них, которые дадут ответы на вопросы, неразрешимые одним только моделированием. А компьютерные эксперименты, дающие не ожидаемые результаты, позволят экспериментаторам ранжировать свои исследования с точки зрения приоритетности и быстрее продвигаться вперед. Построение таких моделей-ускорителей, позволяющих быстро устанавливать причинно-следственные связи, Масару Томита (Masaru Tomita) из Университета Кейо в Японии назвал «одним из самых серьезных вызовов XXI в.».

Еще будучи студентом-дипломником, я был так поражен результатами, полученными ведущими специалистами в области клеточного моделирования, что этот

вызов стал моей навязчивой идеей. И даже когда я основал собственную лабораторию и сосредоточился на разработке методов визуализации отдельных клеток, мысль о реализации данной идеи не покидала меня. И в тот февральский вечер, когда я ехал на велосипеде с работы, я понял, с чего мне следует начать, чтобы воплотить мечту в реальность.

## Два подхода

Было ясно, что построить модель жизненного цикла любого микроорганизма, имитирующую поведение последнего во всей его сложности, невозможно, не разрешив три проблемы. Во-первых, необходимо найти алгоритм для каждого жизненно важного процесса — от превращения энергии, питательных веществ и продуктов биохимических реакций (всего, что составляет метаболизм) до синтеза и распада молекул ДНК, РНК и белков, а также действия мириад ферментов. Во-вторых, перейти на следующий уровень, построив основу для интеграции всех этих функций. И, наконец, самое трудное: установить верхний и нижний пределы значений каждого из более чем 1,7 тыс. параметров модели так, чтобы они имели биологический смысл — или по крайней мере были корректными по порядку величины.

Я понимал, что, сколько бы статей о *M. genitalium* мы ни проработали в поисках значений нужных параметров (у меня вместе с Карром и Сангхви ушло на прочтение 900 публикаций два года), нам придется в каких-то случаях прибегать к разумным ограничениям либо использовать результаты экспериментов на бактериях совершенно другого типа, например *Escherichia coli*. Только с их помощью мы сможем, например, узнать, сколько времени проходит с момента образования РНК-транскрипторов до их распада и повторного использования рибонуклеотидов.

Решить данные проблемы можно, только если объектом моделирования будет единичная клетка, а не клеточная популяция. Рассмотрим, например, процессы роста и деления. Численность крупной популяции увеличивается с каждым раундом репликации; деление индивидуальной клетки или ее гибель мало что меняют. Другое дело единичная клетка: для нее деление — поистине драматическое событие. Прежде чем разделиться пополам, она должна удвоить свою массу, и не просто суммарную. Удваиваются содержание ДНК, размеры клеточной мембраны, количество белков каждого типа. Если объектом моделирования становится единичная клетка, то с помощью компьютера можно подсчитать число молекул каждого типа на любой стадии жизненного цикла и выяснить, когда создаются условия, обеспечивающие деление.

Частота деления одноклеточных организмов более или менее известна. Так, *M. genitalium* обычно делится каждые девять-десять часов. Нижний предел редко когда составляет шесть часов, а верхний — 15. Условие удвоения клеточного материала перед делением позволяет выбрать разумные пределы для многих переменных. Не будь его, мы бы не знали, например, когда начинается репликация ДНК.

Я сформировал команду из физиков, биологов, программистов (среди последних — бывший инженер-программист компании Google), и мы обсудили, какой математический подход выбрать. Майкл Шулер (Michael Shuler), специалист по биомедицинской инженерии из Корнеллского университета, построил весьма интересную модель, используя обычные дифференциальные уравнения. Бернхард Палссон (Bernhard Palsson), под чьим руководством я делал диплом в Сан-Диего, разработал математический аппарат, хорошо описывающий метаболизм. Другие считали, что важную роль в процессе транскрипции играет элемент случайности, а клеточному делению предшествует изменение геометрии клеточной мембраны, которое ни одна из двух упомянутых моделей не учитывает. Еще студентом я понял, что никакой метод сам по себе не может смоделировать все внутриклеточные процессы, и в своей диссертации показал, как, объединив две разные математические модели, получить единый симулятор.

Исходя из всего этого, мы решили строить модель в виде совокупности 28 модулей, каждый из которых использует алгоритм, наилучшим образом представляющий определенный биологический процесс и учитывающий все, что мы о нем знаем. Получаемый в результате набор математических моделей нужно будет объединить в единое целое.

Нечто подобное я уже делал, когда, будучи студентом, проходил практику на химическом заводе. Нашей группе нужно было построить блок-схему работы большой нефтеперерабатывающей установки. Для этого мы использовали целый пакет программ под названием HYSYS. Он был устроен так, что каждую реакцию можно было имитировать по отдельности, как если бы она протекала в изолированном сосуде. С помощью трубок выход каждого предыдущего сосуда соединялся с входом следующего. Такая схема объединяла множество разнородных химических процессов в упорядоченную систему с предсказуемым поведением.

Аналогичный подход к некоторым модификациям можно было бы использовать в нашем случае, сделав одно важное упрощающее допущение: несмотря на то что все описываемые биологические процессы протекают в клетке одновременно, их ход за период менее секунды независим. Тогда мы можем разделить жизнь клетки на протекающие в течение секунды события, сверяя все 28 модулей на каждом этапе, чтобы уточнить значения всех параметров. Наша модель учитывала все взаимосвязи биохимических процессов, например зависимость транскрипции и синтеза ДНК от энергии и наличия нуклеотидов, образуемых в ходе метаболизма, — но во временном масштабе более одной секунды.

Теоретических обоснований работы такой модели у нас не было, но мы надеялись на лучшее.

Конструируя нашу виртуальную клетку, мы использовали сенсорные программы, чтобы контролировать внутриклеточные процессы. Каждый раунд симуляции, охватывающий весь жизненный цикл клетки, генерировал



Хронология событий

# ОСНОВНЫЕ ВЕХИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЖИВОЙ КЛЕТКИ

Долгая дорога к созданию работающей компьютерной модели простейшего одноклеточного микроорганизма, *Mycoplasma genitalium*, вымощена трудами молекулярных биологов, биохимиков, генетиков, программистов, теоретиков разных направлений. Построение аналогичной модели клетки человека — гораздо более трудная задача, поскольку она устроена несравнимо сложнее. Так, ее ДНК содержит почти в 40 раз больше генов, чем бактериальная ДНК; она упакована в хромосомы — замысловатые структуры с совершенно иной, чем у бактерий, системой распределения информации. Ниже перечислены некоторые наиболее важные этапы на пути построения модели живой клетки.

1967

Фрэнсис Крик и Сидни Бреннер выступили с планом реализации проекта *The Complete Solution of E. coli*. Это была одна из попыток описания устройства самой распространенной кишечной бактерии, включающего детали ее генетики, процессов превращения энергии и воспроизведения.

1984

Харолд Моровиц из Йельского университета описал в общих чертах процедуру моделирования бактерии *Mycoplasma*. Группа ученых, возглавляемая Майклом Шулером из Корнеллского университета, представила компьютерную модель на основе дифференциальных уравнений, учитывающую большую часть биологических процессов, опосредующих рост и воспроизведение *Escherichia coli*. Те из них, которые протекали на уровне генов, не рассматривались, поскольку в то время геном этого микроорганизма еще не был секвенирован.

1989–1990

Бернхард Палссон из Мичиганского университета разработал математический аппарат, хорошо описывающий метаболизм эритроцитов человека с учетом влияния на него pH и дефицита глюкозы.

1995

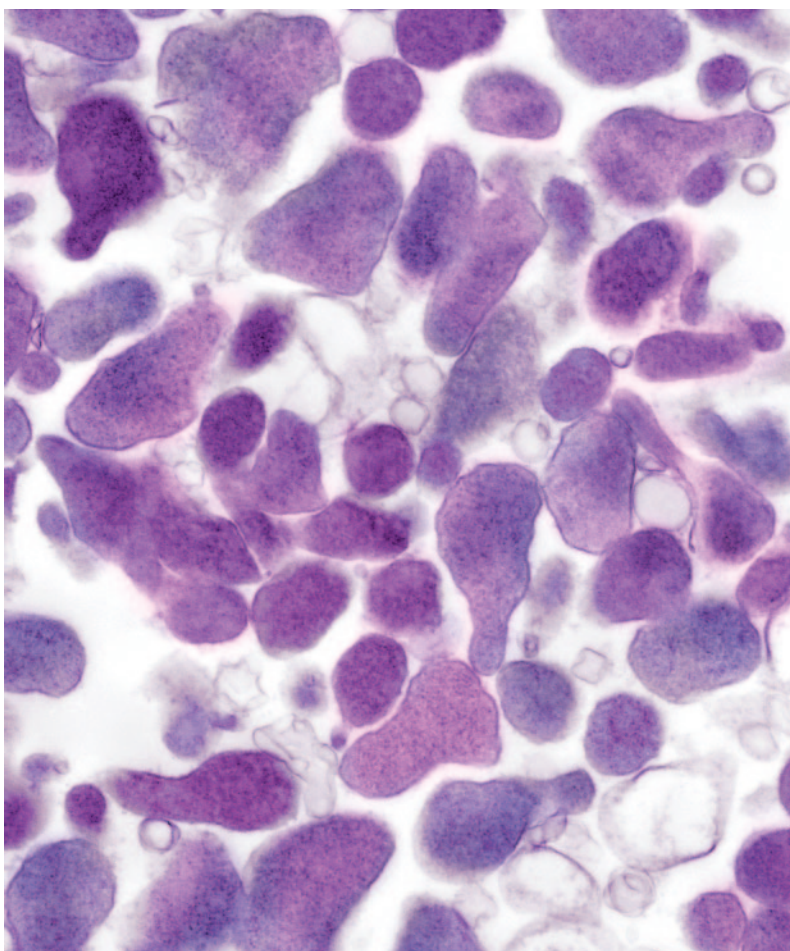
Крейг Вентер, создатель компании *Celera*, секвенировал геном *M. Genitalium*.

1999

Масару Томита из Университета Кейо и члены его группы разработали имитирующую систему *E-Cell* на основе дифференциальных уравнений, описывающих регуляцию работы 127 генов, в основном генов *M. genitalium*.

2002

Международный консорциум *Alliance* приступил к реализации амбициозного проекта бюджетом в \$10 млн, рассчитанного на десять лет,



Одноклеточная бактерия *Mycoplasma genitalium* (тельца фиолетового цвета) — простейший микроорганизм, однако создание его модели стоило больших трудов

цель которого — построение компьютерной модели В-клеток иммунной системы и клеток сердечной мышцы. Участники проекта уже получили весьма интересные результаты, но столкнулись с трудностями манипуляции В-клетками в культуре.

Бернхард Палссон, Джордж Черч из Гарвардского университета и Маркус Коверт в сотрудничестве с рядом других исследователей завершили моделирование метаболизма *Helicobacter pylori*, бактерии, причастной к развитию язвы и рака желудка у человека.

2004

Палссон и Коверт в соавторстве с другими сообщили о создании компьютерной модели, имитирующей функционирование всех 10<sup>6</sup> генов, причастных к регуляции метаболизма и транскрипции ДНК у *E. coli*. Модель с высокой точностью прогнозировала результаты лабораторных экспериментов на живых клетках *E. coli*.

2012

Коверт с коллегами построили модель функционирования *M. genitalium*, имитирующую

работу всех генов и известные на тот момент биологические процессы.

2013

Коверт с коллегами показали, что их модель с достаточно высокой точностью имитирует функционирование некоторых ферментов.

## Что дальше

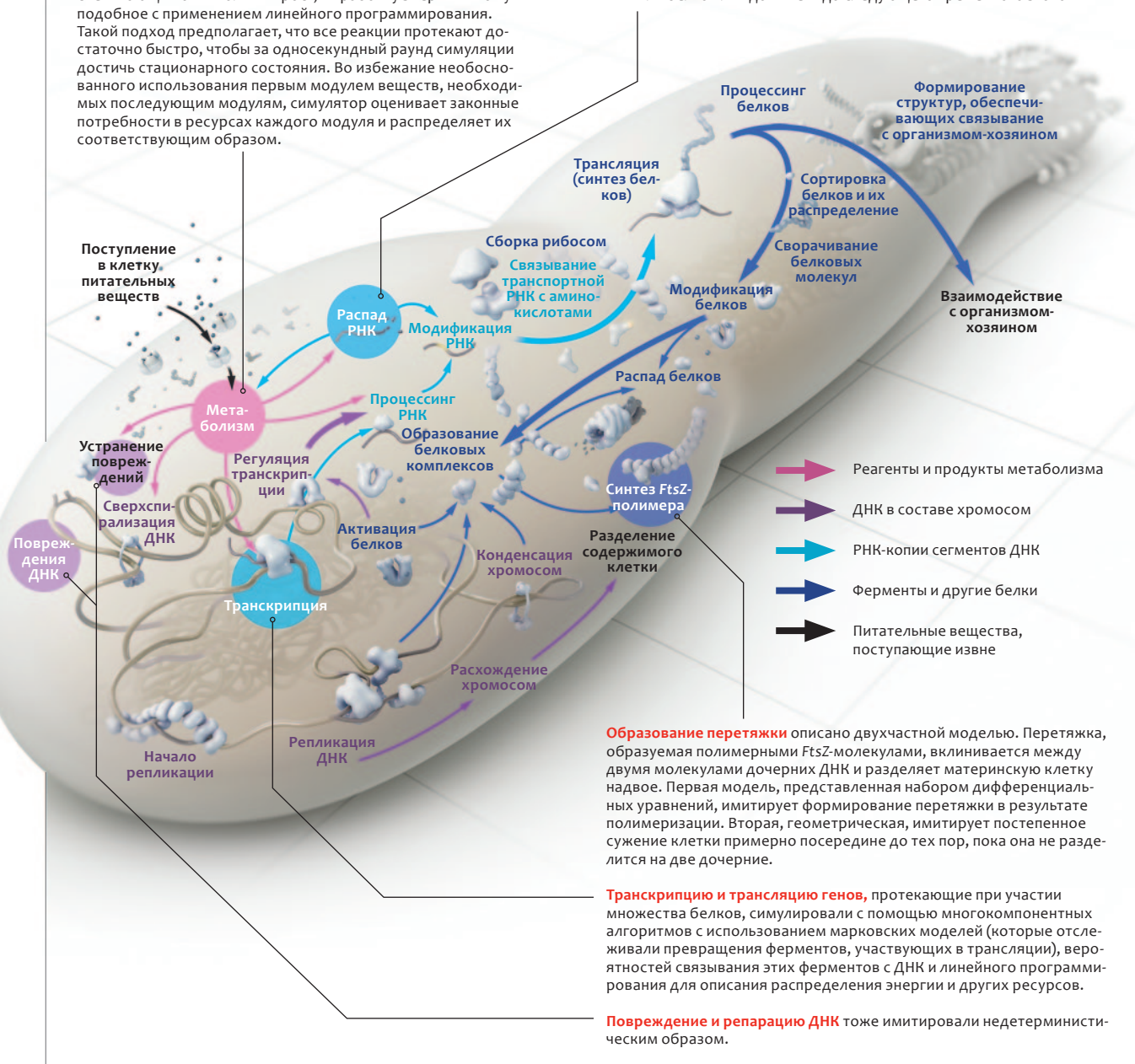
- Завершение работы над моделями для более распространенных и полнее изученных бактерий, например *E. coli*.
- Построение модели для одноклеточного эукариотического организма, например *Saccharomyces cerevisiae*. У эукариот ДНК находится в ядре, окруженном мембраной, а не плавает свободно в цитоплазме.
- Построение модели животной клетки, например макрофага, хорошо растущего в культуре.
- Построение в первом приближении модели клетки человека (возможно, опять-таки макрофага).
- Моделирование более сложных клеток человека, в первую очередь тех, которые причастны к борьбе с наиболее распространенными заболеваниями.

# СИМУЛЯТОР В ДЕЙСТВИИ

Компьютерная модель бактерии *Mycoplasma genitalium*, созданная автором статьи и его коллегами, включает максимально возможное число процессов и параметров, определяющих рост и развитие этого микроорганизма. Ни один алгоритм сам по себе не может имитировать все функции, поэтому мы распределили разные процессы по 28 модулям, работающим по собственным алгоритмам. В одном представлены процессы, связанные с ДНК (фиолетовый цвет), в другом отражены синтез и превращения РНК (светло-синий) и белков (темно-синий), в третьем — получение и расходование энергии, питательных веществ, повторное использование продуктов расщепления РНК и белков (розовый цвет) и т.д.

**Для моделирования метаболизма энергии**, питательных веществ и продуктов распада использован метод баланса потоков, который позволяет оценить скорость реакций, обеспечивающих оптимальный рост, выработку энергии и тому подобное с применением линейного программирования. Такой подход предполагает, что все реакции протекают достаточно быстро, чтобы за односекундный раунд симуляции достичь стационарного состояния. Во избежание необоснованного использования первым модулем веществ, необходимых последующим модулям, симулятор оценивает законные потребности в ресурсах каждого модуля и распределяет их соответствующим образом.

**Распад РНК и белков** и повторное использование их компонентов моделировали с применением генератора случайных чисел и вероятностных функций. Это позволяло определить, распадется данный сегмент РНК или белка или «доживет» до следующего временного этапа.



**Образование перетяжки** описано двухчастной моделью. Перетяжка, образуемая полимерными FtsZ-молекулами, вклинивается между двумя молекулами дочерних ДНК и разделяет материнскую клетку надвое. Первая модель, представленная набором дифференциальных уравнений, имитирует формирование перетяжки в результате полимеризации. Вторая, геометрическая, имитирует постепенное сужение клетки примерно посередине до тех пор, пока она не разделится на две дочерние.

**Транскрипцию и трансляцию генов**, протекающие при участии множества белков, моделировали с помощью многокомпонентных алгоритмов с использованием марковских моделей (которые отслеживали превращения ферментов, участвующих в трансляции), вероятностей связывания этих ферментов с ДНК и линейного программирования для описания распределения энергии и других ресурсов.

**Повреждение и репарацию ДНК** тоже имитировали недетерминистическим образом.



500 МБ данных. Они поступали в цифровом виде в систему обработки, и мы получали огромное число графиков и картинок.

Первые результаты были неутешительными. Все те месяцы, которые мы потратили на составление программ, уточнение математических выкладок и предельных значений параметров, клетка отказывалась делиться или вела себя странным образом. Время от времени она вырабатывала огромные количества аланина (одной из аминокислот) — и больше почти ничего.

Но однажды наш «кибернетический зародыш» добрался до конца жизненного цикла и успешно разделился, причем время удвоения составило девять часов — ровно столько, сколько это занимает у живой клетки *M. genitalium*. Многие другие показатели по-прежнему были некорректными, но мы почувствовали, что находимся на верном пути.

Через несколько месяцев я поехал на двухдневную конференцию в Бетесду, штат Мэриленд. Между заседаниями меня попросили подойти к стойке регистрации, где вручили коробку, присланную из моей лаборатории. С нетерпением вскрыв посылку, я вытащил объемистую папку. Несколько часов ушло на просмотр сотен графи-

в широких пределах. Посекундная фиксация состояния клетки позволила понять, почему деление прекращается немедленно после инактивации одних ключевых генов и длится еще десять минут после инактивации других, не менее важных. Добавочные раунды репликации случаются и тогда, когда белки, кодируемые упомянутыми генами, накопились в количестве, достаточном для одного жизненного цикла, — избытки передаются потомкам, которые погибают, только когда запасы иссякают. Уже эти первые результаты крайне интересны, но, возможно, пройдет несколько лет, прежде чем мы разберемся во всем, о чем «сообщает» нам виртуальная клетка.

Моделирование *M. genitalium* — лишь первый шаг на пути к построению моделей клеток и тканей человека на генетическом и молекулярном уровнях. Наша нынешняя конструкция далека от совершенства. Мы разместили в открытом доступе все наши данные с описанием процедуры их получения в надежде, что к работе по совершенствованию симулятора подключатся другие исследователи и нам удастся построить модели таких микроорганизмов, как *E. coli* и *Saccharomyces cerevisiae*; оба они широко используются в лабораторных исследованиях. Регуляция генов у них осуществляется гораздо более сложным образом, большую роль играет внутриклеточная локализация различных процессов. Следующей нашей задачей будет построение моделей отдельных клеток мыши и человека; скорее всего, это будут макрофаги (компоненты иммунной системы) — их просто культивировать и получать данные для уточнения модели.

Пока я не могу даже предположить, когда мы сможем приблизиться к таким системам. Клетки человека, в отличие от бактерий, разделены на множество отсеков, а система регуляции генов у них во многом остается загадкой. Кроме того, они более прочно связаны с клетками других типов.

13 февраля 2008 г. я, помнится, сказал, что для создания модели простейшей клетки нам понадобится не менее десяти лет, а о моделировании более сложных систем не может быть и речи. Теперь мы по крайней мере представляем, как к этому подступиться. ■

Перевод: Н.Н. Шафрановская

## Итак, первая компьютерная модель живого микроорганизма создана. Какую пользу можно из этого извлечь?

ков и картинок. Подавляющее большинство данных выглядели так, будто их получили, наблюдая за поведением реальной живой клетки. Однако были и совсем неожиданные, но не бессмысленные с биологической точки зрения. Вот когда я осознал, что мы достигли вершины горы, которая казалась недосягаемой много лет назад. Первая компьютерная модель живого организма построена и исправно работает! Какую пользу можно из этого извлечь?

### Окно во внутренний мир клетки

Сегодня, спустя год после появления нового инструмента исследований живой клетки, мы не перестаем удивляться тому, как наш виртуальный микроорганизм управляется с миллионами процессов, обеспечивающих его жизнедеятельность. Всякий раз, когда мы погружаемся во внутренний мир этой сложной системы, обнаруживается что-нибудь совершенно неожиданное. Так, оказалось, что белки, связывающиеся с ДНК, вытесняют друг друга с молекулы с фантастической частотой — примерно 30 тыс. раз за каждый девятичасовой жизненный цикл. Мы поняли также, что удивительное постоянство времени удвоения клетки обусловлено сложными взаимодействиями двух фаз репликации, каждая из которых варьирует по продолжительности

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- The Dawn of Virtual Cell Biology. Peter L. Freddolino and Saeed Tavazoie in *Cell*, Vol. 150, No. 2, pages 248–250; July 20, 2012.
- A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype. Jonathan R. Karr et al. in *Cell*, Vol. 150, No. 2, pages 389–401; July 20, 2012.
- Bridging the Layers: Toward Integration of Signal Transduction, Regulation and Metabolism into Mathematical Models. Emanuel Gonçalves et al. in *Molecular Biosystems*, Vol. 9, No. 7, pages 1576–1583; July 2013.
- Cybernetic Cells. W. Wayt Gibbs; August 2001.