

بسم الله الرحمن الرحيم

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب والرياضيات

قسم الرياضيات الطبية



التمائل في علم الأحياء

من الشفرة الوراثية إلى التنظيم الجيني
العشوائي

قدم هذا البحث كمشروع تخرج استكمالاً للحصول على درجة البكالوريوس
من كلية علوم الحاسوب و الرياضيات / قسم الرياضيات الطبية .

من اعداد الطالبان

بهاء صالح هاشم الجاسمي و حسين جابر محمد العتاي

بأشراف

أ.م.د. ضياء غازي صالح

2017 م

1438 هـ

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا ﴾

صدق الله العلي العظيم

الآية (85) سورة الاسراء

شكر و تقدير

"كن عالماً .. فإن لم تستطع فكن متعلماً ، فإن لم تستطع فأحب العلماء ، فإن لم

تستطع فلا تبغضهم"

بعد رحلة بحث و جهد و اجتهاد تكللت بإنجاز هذا البحث ، نحمد □ عز وجل

على نعمه التي من بها علينا فهو العلي القدير ، كما لا يسعنا إلا أن نخص بأسمى

عبارات الشكر و التقدير الأستاذ المساعد الدكتور " ضياء غازي صالح "

□ قدمه لنا من جهد و نصح و معرفة طيلة □از هذا البحث.

كما نتقدم بالشكر الجزيل لكل من أسهم في تقد □ يد العون لإنجاز هذا البحث

ونخص بالذكر أستاذتنا الكرام الذين أشرفوا علينا و الأستاذة القائمين على عمادة و إدارة

كلية علوم الحاسوب والرياضيات.

الإهداء

إلى أمي وأبي
إلى أهلي وعشيرتي
إلى أساتذتي
إلى زملائي وزميلاتي
إلى الشموع التي تحترق لتضئ للآخرين
إلى كل من علمني حرفاً
إلى من كلفه به بالهبة والوفار .. إلى من علمني العطاء بدون انتظار .. إلى
من أحمل أسمه بكل افتخار .. أرجو من له أن للد في عمرك لتري ثماراً قد حان
فطافها بعد طول انتظار وستبقى كلماتك للوم أهتدي بها اليوم وفي الغد
وإلى الأبد.. والدي العزيز
إلى ملاكي في الحياة .. إلى معنى اللب وإلى معنى اللان و التفاني .. إلى
بسمة الحياة وسر الوجود
إلى من كان دعائها سر بجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب
أمي الحبيبة
إلى روح من هم أكرم منا جميعاً ... شهدائنا الأبرار
إلى كل من ضحى وسيضحى لأجل كل ذرة تراب في ارض بلادي
أهدي هذا البحث المتواضع راجياً من المولى
عز وجل أن يجد القبول والنجاح

المحتويات

ملخص:

المقدمة :

الفصل الاول : التماثل في التعبير الجيني العشوائي

مقدمة :

1.1 النظرية الرياضية في التماثل

2.1. النموذج العشوائي الثنائي لجين :

3.1. تقنية توليد الدالة :

4.1. النظم الثابت :

5.1. لورنتز مل - تماثل لي :

6. 1. المعنى البيولوجي للتناظر :

7.1. التوزيعات الاحتمالية والتقلبات :

الفصل الثاني:

مقدمة :

كسر التماثل في تطور التعليمات البرمجية الجينية

1.2. بناء نموذج جبري لتطوير الرمز الجيني

2.2. كلاين الحفاظ التناظر في تطور الشفرة الوراثية :

الاستنتاج:

الملاحق:

المصادر والمراجع :

ملخص

النماذج الرياضية كأدوات لفهم عمل الطبيعة هي أدلة تقليدية للفيزياء ولكنها تلعب أيضا دورا متزايدا الأهمية في علم الأحياء - في وصف العمليات الأساسية وكذلك الظلم المعقدة. في هذا الاستعراض، يناقش المؤلفان مثالين لتطبيق المجموعة الأساليب النظرية، التي تشكل الانضباط الرياضي لوصف كمي لفكرة التماثل، إلى علم الوراثة. يظهر أول واحد، في شكل شبه متعامد (لورنتز مثل) التماثل، في والنماذج العشوائية لما يمكن اعتباره أبسط مثل ممكن على الشبكة الجينية، على أمل أن يكون لبنة بناء أكثر تعقيدا: جيني واحد يتفاعل مع الجينات الخاضعة للتنظيم الخارجي مع حالتين ممكنتين فقط: 'على' و 'قبالة'. والثاني هو النهج الجبري لتطور الشيفرة الجينية، التي بموجبها ينتج الرمز الحالي من عملية كسر التنظير الديناميكي، بدءا من حالة أولية من التماثل الكامل وتنتهي في الحالة النهائية الملاحظة حاليا للتنظير المنخفض. في كلتا الحالتين، والتماثل يلعب دورا حاسما في البداية، بل هوسمة مميزة لديناميات التحول الجيني واضمحلاله إلى التوازن، بينما في الثانية، لأنها توفر المبادئ التوجيهية لتطور قواعد الترميز .

المقدمة

مقارنة مع كمية هائلة من البيانات التجريبية على الوراثة المتراكمة في العقود القليلة الماضية، والتي أدت بعض علماء الأحياء للإشارة إلى عصرنا الحاضر كما عصر الجينومية، فإنه ليس من العدل أن نقول أن المعلومات الحقيقية و المعرفة حول العمليات البيولوجية الأساسية و لم تزداد الهياكل تناسبيا. مثال جلي هو التعبير الجيني: تسلسل الجينوم بأكمله يجيب على السؤال الذي سيتم توليفه البروتين من جين معين، ولكن ليس متى ومتى سيتم تركيبها. ومع ذلك، أصبح من الواضح على نحو متزايد مدى أهمية الاختلاف الزمني والمكاني الدقيق للتعبير الجيني هو لتشكيل نط وكيف تعتمد بشكل كبير وتعتمد الأنواع بشدة الآليات الكامنة. لذلك يمكننا أن فكر في شبكات الجينات كظم ديناميكية معقدة لا تزل قواعدها الأساسية لا تزل تقلك. من الناحية النظرية، لا يزال هذا الموضوع في مرحلة جنينية، لأن المشكلة النظرية الرئيسية ليست فقط التعقيد الجوهري لديناميات المادة الحية ولكن حتى غياب النماذج الكمية البسيطة التي يمكن أن تكون بمثابة لبنت وقط اطلاق لنماذج أكثر تفصيلا وأكثر تفصيلا واقعية.

هدفنا في هذا الاستعراض هو إثبات أن مبدأ التماثل والتنفيذ الرياضي من خلال الأساليب النظرية المجموعة يمكن أن تلعب دورا بناء في تطوير مثل هذه النماذج الكمية البسيطة، وبشكل علم، من النماذج ذات الصلة لبيولوجيا الظم، وحتى في الحالات التي لا يوجد فيها تنظير مرئي لأول وهلة.

إن فائدة مبادئ التنظير في الفنون والعلوم، بما في ذلك علم الأحياء، لها تاريخ طويل، مع العديد من الجوانب، كما يمكن أن يرى، على سبيل المثال في مجموعة من المقالات [٢، ٣] والكتب [٤، ٥]. لا يمكن أن يكون هناك شك في أن الأساليب النظرية المجموعة قادرة على تقديم بيانات ملموسة عن سلوك الظم المعقدة. في الواقع، فإنه يمكن (و) قد قيل بأن نظرية المجموعة في حد ذاتها هو في البعض ظلم معقد [٦]. كمثال ملموس من علم الأحياء، والتفكير في شكل تنظير الزهور، والتي وفقا لتصنيف لينوس هي عنصر لسلي لتصنيف الزهور. زهور ليناريا الشائع، تادفلاكس طبيعية، وتقديم درجة منخفضة من التماثل، مع طائرة مرة واحدة فقط من الثبات. ملاحظة من تادفلاكس نادرة الزهور التي تظهر على درجة أعلى بكثير من التنظير، مع طائرات مرة متعددة من الثبات، اقترح أن واحد كن يتعامل مع أنواع جديدة ومختلفة. ومع ذلك، صفت لينوس بأنها البديل من تادفلاكس المشتركة ودعاها بيلوريا (كلمة يونانية للوحش)، أعجب من حقيقة أن زهرة غير المتماثلة تقريبا كل شائعا وكن واحد متماثل للغاية نادرة. وقد تبين أن هذا التفسير الصحيح بعد مائتي سنة، مع ظهور البيولوجيا الجزيئية، عندما تبين أن في ليناريا الشائع، الجين سيكلويدا يعرض التدرج من التنشيط في برعم زهرة الشبل، والذي يسبب طور غير المتماثلة من زهرة، بينما في المسوخ بيلوريا، يتم إيقاف هذا الجين تماما، مما يسمح بطور متماثل من زهرة. وهكذا الزهور العادية يمكن اعتبارها أسلاف غير النظامية منها، والذي يكشف عن الجانب التطوري لمفهوم التماثل كسر في التنظير الأزهار [٧-٩].

مثل آخر من علم الأحياء هو التنظير من كابسيدس الفيروس، والذي هو نتيجة لتقليل الطاقة على المستوى الجزيئي [١٠]. وقد تحقق هذا عندما وجد أن الجسيمات الفيروسية المعزولة يمكن أن تتجمع تلقائيا

في شكل قضيب، وظيفية بالكامل ومعدية الفيروسات، مشيرا إلى أن استقرار مطف بروتيك يتحقق في تكوين مع التماثل معين. على نحو ملموس، كل من المتوقع التماثل إيكوساهدرال كنتيجة لبناء القفص من مطابقة وحدات [١١]. وبصرف النظر عن التماثل من الكائنات، التي وصفتها مجموعات قطرة واستخدامها بشكل مكثف في علم البلورات، وهناك أيضا فكرة التماثل في العمليات، وتسمى أحيانا التناظرية الديناميكية، والتي توجد في المعادلات التي تنظم ظاهرة. ومن هذا النوع من التناظر سنوجه انتباهنا إلى ما يلي، بدءا بالملاحظة القائلة بأن هذه التناظرات تؤدي دورا مركزيا في تطوير الفيزياء الحديثة. على سبيل المثال، يتطلب فهم الأطياف الذرية من وجهة نظر الميكانيكا الكمومية حل معادلة شرودينجر في إمكانات القوة المركزية، التي يؤدي التناظر التناوبي إلى تنظيم حالات الطاقة في تعدد $(\frac{1}{4})$ التمثيلات غير القابلة للاختزال)) لمجموعة الدوران. ومع ذلك، فإن العمل المنوي ل بولي [١٢] أظهر أنه في حالة ذرة الهيدروجين، التناظر التناوبي وحدها ليست كافية لحساب جميع انحرافات طيف الطاقة. هناك انحراف إضافي مع مجموع الزخم الزاوي عدد لتر التي لا يمكن إلا أن يفسر بما في ذلك ما يسمى لينز رونج نقلات - الكمية المحفوظة الثانية إلى جانب الزخم الزاوي نقلات - وبالتالي توسيع التماثل مجموعة من إمكانات كولوم من مجموعة دوران ثريديمنزيونال سو (٣) إلى مجموعة دوران رباعية الأبعاد سو (٤): هذا هو المثل الكلاسيكي من وهو تناظر ديناميكي. ومنذ ذلك الحين، أصبحت التقنيات النظرية للمجموعة مفيدة في مجموعة واسعة من السياقات المادية، بما في ذلك ظم أكثر تعقيدا من ذرة الهيدروجين. على سبيل المثال، في الفيزياء الذرية يمكن استخدامها لاستخلاص قاعدة تكوين بين نطاق الموجة مثل الهيدروجين لتقديم وصف تقريبي ل حالة الأرض من ذرات متعددة الإلكترونات [١٣]. على طلق أوسع قليلا، في الفيزياء الجزيئية، يتم توظيفهم في الحساب الظري للأطياف والانتقل السعة [١٤، ١٥]. في الاتجاه المعاكس (أي على طلق أصغر بكثير)، أصبحت مبادئ التناظر عنصرا أساسيا في فيزياء الجسيمات منذ جيل-مان ونعيمان اقترح أول تصنيف للجسيمات من حيث مولتييتس $(\frac{1}{4})$ التمثيلات غير القابلة للاختزال) للمجموعة سو (٣)، وحدوي خاص مجموعة في ثلاثة أبعاد، وهو تصنيف أصبح يعرف بالطريقة الثمانية عشر [١٦] والذي فتح الطريق إلى ما يسمى بالنموذج القياسي لفيزياء الجسيمات، التي تعتمد إلى حد كبير على الأساليب النظرية للمجموعة وعلى فكرة التناظر. في هذا البحث ، ونحن نعتبر تطبيق فكرة التناظر الديناميكي لنمذجة التعبير الجيني وتطور التعليمات البرمجية الجينية. هدفنا هو توضيح مع هذان المثالان اللذان يمكن استخدامهما في الأساليب النظرية، على طلق ولسع وأحيانا ربما بشكل غير متوقع، في علم الأحياء.

تتميز ظواهر النسخ الجيني والترجمة من خلال تفاعل معقد بين كثيرين العناصر والقلبات المتأصلة في التفاعلات الكيميائية [١٧-٦٤]. هنا المعادلات ميسوسكوبيك، ويظهر الجين معزولة ثنائية النسخ لامتلاك التماثل التي وصفها مجموعة شبه متعامد سو (٢، ١) (على غرار مجموعة لورنتز سو (٣، ١))، والتي لا تزال تسميات تمثيلها تسمى "الزخم الزاوي الكلي" و "الزخم الزاوي السم" على الرغم من أنها الآن أرقلم حقيقة تعسفية، على النقيض من المجموعة المتعامدة المعتادة سو (٣) التي تكون هذه الكميات هي الأعداد الصحيحة (أو في أفضل الأعداد الصحيحة نصف). هذا التماثل له آثار بيولوجية واضحة، وهناك احتمال لاستخدام الأدوات النظرية المجموعة في وضع مبدأ تكوين بين اثنين أو أكثر من الجينات.

من ناحية أخرى، هناك مسألة كيفية تطور الشفرة الوراثية [٦٥-٨٩]. ويبدو أنه متفق عليه عموماً أن هذا التطور قد حدث من خلال عملية دمج تدريجي للأحماض الأمينية الجديدة في آلات تخليق البروتين الخلوي. في النهج الجبري لمسألة كيف بالاضبط هذا حدث، فإن وجود الكودونات المترادفة يفسر على أنه إشارة التماثل - التنظر الذي كل كاملاً في البداية ولكن بعد ذلك خضع عملية ديناميكية لكسر التنظر، والتي توقفت أخيراً مع بداية "التجميد" [٦٥]. هذه نهج يضع قيود قوية على الطرق التي كل يمكن اتباعها خلال تطور الرمز.

تم تنظيم المراجعة على النحو التالي. في القسم ٢، قوم بجمع بعض المفاهيم اللازمة من نظرية مجموعات لي و الكسب الجني. ويقدم القسم ٣ لستعراضاً تفصيلياً لنموذج عشوائي بسيط للتعبير الجيني، والذي ينطوي على مستويين فقط من التعبير، وهما "على" و "تقريباً" من "التنظر" و "العواقب البيولوجية". ويخصص القسم ٤ لمحة عامة قصيرة وغير تقنية عن تطوير النموذج الجبري لتطور الشفرة الوراثية. في القسم ٥، نحدد لستنتاجاتنا.

الاستنتاجات

نظرية لي توفر آلية رياضية مقطورة لنمذجة التنظار في الظلم البيولوجية. لأنه لا يوفر إطار كمي ولكن يؤدي أيضا إلى رؤى البيولوجية حول العمليات التي هي على غرار كما هو مبين في الأمثلة المقدمة في هذا الاستعراض. في النموذج العشوائي لجين الدولتين، التماثل له الآثار العملية: القيمة الذاتية للمشغل قطري يميز ديناميات التبديل الجيني و والتقارب بين البروتين التنظيمي وموقع مشغل الجينات، في حين أن المشغلين غير قطري يربط توزيعات الاحتمال من الدولتين. بالإضافة إلى ذلك، تحليل الضوضاء يؤدي إلى لاستنتاج أن التحول السريع الجينات تؤدي إلى توزيعات بواسونيان في حين بطء التحول الجينات لها توزيعات أوسع أو ثنائية الذروة. في النموذج الجبري لطور الشجرة الوراثية، تنشأ المسارات الممكنة لهذا التطور بشكل طبيعي، ولكن هي مقيدة بشدة. صورة التطور من خلال دمج تدريجي للأحماض الأمينية الجديدة يناسب تماما مع كسر التنظار الديناميكي. التماثل كلاين التي بقيت حافظت يمكن أن تكون بمثابة المبدأ الأساسي الذي أجرى تطور التعليمات البرمجية القياسية كما فضلا عن الرموز غير القياسية في نمذجة شبكات الجينات، يمكن أن تكون الأدوات النظرية للمجموعة مفيدة للبحث عن قاعدة تكوين بين جينتين أو أكثر. ميزة أخرى هي إمكانية لنموذج جينات مفردة التي تقيم أكثر من مستويين من التنظيم. بناء ظلم ديناميكي لطور الشجرة الوراثية هو أيضا تطبيق مستقبلي ممكن من الأساليب النظرية للمجموعة في علم الأحياء.

المصادر

- [1] JAEGER J., BLAGOV M., KOSMAN D., ET AL.: 'Dynamical analysis of regulatory interactions in the gap gene system of *Drosophila melanogaster*', *Genetics*, 2004, 167, (4), pp. 1721–1737
- [2] HARGITAI I. (ED.): 'Symmetry: unifying human understanding', *Comp. Math. Appl.*, 1986, 12B, (1-4), pp. 1–1045 Figure 7 Phylogenetic tree for the evolution of mitochondrial codes [66]
- [3] HARGITAI I. (ED.): 'Symmetry 2: unifying human understanding', *Comp. Math. Appl.*, 1988, 16, (5–8), pp. 351–669
- [4] GOLUBTSKY M., STEWART I.: 'The symmetry perspective', *Progress in Mathematics* (Birkhäuser Verlag, Basel, 2002)
- [5] HARGITAI M., HARGITAI I.: 'Visual symmetry' (World Scientific, Singapore, 2009)
- [6] FOOTE R.: 'Mathematics and complex systems', *Science*, 2007, 318, pp. 410–412.
- [7] COEN E.S., NUGENT J.M., LUO D., ET AL.: 'Evolution of floral symmetry', *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1995, 350, pp. 35–38.
- [8] ENDRESS P.K.: 'Evolution of floral symmetry', *Curr. Opin. Plant Biol.*, 2001, 4, pp. 86–91.
- [9] NEAL P.R., DAFNI A., GIURFA M.: 'Floral symmetry and its role in plant-pollinator systems: terminology, distribution and hypotheses', *Annu. Rev. Ecol. Syst.*, 1998, 29, pp. 345–373
- [10] FRAENKEL-CONRAT H., SINGER B., WILLIAMS R.C.: 'Infectivity of viral nucleic acid', *Biochem. Biophys. Acta*, 1957, 25, pp. 87–96
- [11] CRICK F.H.C., WATSON J.D.: 'Structure of small viruses', *Nature*, 1956, 177, pp. 473–475
- [12] PAULI W.: 'On the hydrogen spectrum from the standpoint of the new quantum mechanics', *Z. Phys.*, 1926, 36, pp. 336–363
- [13] SLATER J.C.: 'The theory of complex spectra', *Phys. Rev.*, 1929, 34, pp. 1293–1322
- [14] IACHELLO F., LEVINE R.D.: 'Algebraic theory of molecules' (Oxford University Press, Oxford, 1995)
- [15] HORNOS J.E.M., IACHELLO F.: 'The overtone spectrum of acetylene in the vibron model', *J. Chem. Phys.*, 1989, 90, pp. 5284–5291
- [16] GELL-MANN M., NE'EMAN Y.: 'The eightfold way' (Benjamin, New York, 1964)
- [17] HARTWELL L.H., HOPFIELD J.J., LEIBLER S., MURRAY A.W.: 'From molecular to modular cell biology', *Nature*, 1999, 402, (6761 Suppl), pp. C47–52
- [18] SHEN-ORR S.S., MILO R., MANGAN S., ALON U.: 'Network motifs in the transcriptional regulation network of *Escherichia coli*', *Nat. Genet.*, 2002, 31, (1), pp. 64–68
- [19] DELBRÜCK M.: 'Statistical fluctuations in autocatalytic reactions', *J. Chem. Phys.*, 1940, 8, pp. 120–124
- [20] BECSKEI A., SERAPHIN B., SERRANO L.: 'Positive feedback in eukaryotic gene networks: cell differentiation by graded to binary response conversion', *EMBO J.*, 2001, 20, (10), pp. 2528–2535
- [21] BECSKEI A., SERRANO L.: 'Engineering stability in gene networks by autoregulation', *Nature*, 2000, 405, (6786), pp. 590–593
- [22] SIMPSON M.L., COX C.D., SAYLER G.S.: 'Frequency domain analysis of noise in autoregulated gene circuits', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, (8), pp. 4551–4556
- [23] GARDNER T.S., CANTOR C.R., COLLINS J.J.: 'Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*', *Nature*, 2000, 403, (6767), pp. 339–342
- [24] ELOWITZ M.B., LEIBLER S.: 'A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators', *Nature*, 2000, 403, (6767), pp. 335–338
- [25] HOOSHANGI S., THIBERGE S., WEISS R.: 'Ultrasensitivity and noise propagation in a synthetic transcriptional cascade', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, (10), pp. 3581–3586

- [26] HOOSHANGI S., WEISS R.: 'The effect of negative feedback on noise propagation in transcriptional gene networks', *Chaos*, 2006, 16, (2), p. 026108
- [27] PEDRAZA J.M., VAN OUDENAARDEN A.: 'Noise propagation in gene networks', *Science*, 2005, 307, (5717), pp. 1965–1969
- [28] ELOWITZ M.B., LEVINE A.J., SIGGIA E.D., SWAIN P.S.: 'Stochastic gene expression in a single cell', *Science*, 2002, 297, (5584), pp. 1183–1186
- [29] RASER J.M., O'SHEA E.K.: 'Control of stochasticity in eukaryotic gene expression', *Science*, 2004, 304, (5678), pp. 1811–1814
- [30] OZBUDAK E.M., THATTAI M., KURTSEER I., GROSSMAN A.D., VAN OUDENAARDEN A.: 'Regulation of noise in the expression of a single gene', *Nat. Genet.*, 2002, 31, (1), pp. 69–73
- [31] KAERN M., BLAKE W.J., COLLINS J.J.: 'The engineering of gene regulatory networks', *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2003, 5, pp. 179–206
- [32] BLAKE W.J., KAERN M., CANTOR C.R., COLLINS J.J.: 'Noise in eukaryotic gene expression', *Nature*, 2003, 422, (6932), pp. 633–637
- [33] ISAACS F.J., HASTY J., CANTOR C.R., COLLINS J.J.: 'Prediction and measurement of an autoregulatory genetic module', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, (13), pp. 7714–7719
- [34] ROSENFELD N., PERKINS T.J., ALON U., ELOWITZ M.B., SWAIN P.S.: 'A fluctuation method to quantify in vivo fluorescence data', *Biophys. J.*, 2006, 91, (2), pp. 759–766
- [35] RASER J.M., O'SHEA E.K.: 'Noise in gene expression: origins, consequences, and control', *Science*, 2005, 309, pp. 2010–2013
- [36] BHALLA U.S., IYENGAR R.: 'Emergent properties of networks of biological signaling pathways', *Science*, 1999, 283, (5400), pp. 381–387
- [37] CAI L., FRIEDMAN N., XIE X.S.: 'Stochastic protein expression in individual cells at the single molecule level', *Nature*, 2006, 440, (7082), pp. 358–362
- [38] METTETAL J.T., MUZZEY D., PEDRAZA J.M., OZBUDAK E.M., VAN OUDENAARDEN A.: 'Predicting stochastic gene expression dynamics in single cells', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, (19), pp. 7304–7309
- [39] LITTLE J.W., SHEPLEY D.P., WERT D.W.: 'Robustness of a gene regulatory circuit', *EMBO J.*, 1999, 18, (15), pp. 4299–4307
- [40] PTASHNE M.: 'A genetic switch: phage lambda and higher organisms' (Cell Press and Blackwell Science, Cambridge, 1992, 2nd edn.)
- [41] MCADAMS H.H., ARKIN A.: 'Stochastic mechanisms in gene expression', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, (3), pp. 814–819
- [42] ARKIN A., ROSS J., MCADAMS H.H.: 'Stochastic kinetic analysis of developmental pathway bifurcation in phage lambda-infected *Escherichia coli* cells', *Genetics*, 1998, 149, (4), pp. 1633–1648
- [43] SANTILLAN M., MACKEY M.C.: 'Influence of catabolite repression and inducer exclusion on the bistable behavior of the lac operon', *Biophys. J.*, 2004, 86, (3), pp. 1282–1292
- [44] REINITZ J., VAISNYS J.R.: 'Theoretical and experimental analysis of the phage lambda genetic switch implies missing levels of co-operativity', *J. Theor. Biol.*, 1990, 145, (3), pp. 295–318
- [45] AURELL E., SNEPPEN K.: 'Epigenetics as a first exit problem', *Phys. Rev. Lett.*, 2002, 88, (4), p. 048101
- [46] ZHU X.M., YIN L., HOOD L., AO P.: 'Robustness, stability and efficiency of phage lambda genetic switch: dynamical structure analysis', *J. Bioinform. Comput. Biol.*, 2004, 2, (4), pp. 785–817
- [47] KWON C., AO P., THOULESS D.J.: 'Structure of stochastic dynamics near fixed points', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, (37), pp. 13029–13033
- [48] RAMOS A.F., HORNOS J.E.M.: 'Symmetry and stochastic gene regulation', *Phys. Rev. Lett.*, 2007, 99, (10), p. 108103
- [49] PECCOUD J., YCART B.: 'Markovian modelling of gene product synthesis', *Theor. Popul. Biol.*, 1995, 48, pp. 222–234
- [50] KEPLER T.B., ELSTON T.C.: 'Stochasticity in transcriptional regulation: origins, consequences, and mathematical representations', *Biophys. J.*, 2001, 81, (6), pp. 3116–3136

- [51] THATTAI M., VAN OUDENAARDEN A.: 'Intrinsic noise in gene regulatory networks', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, (15), pp. 8614–8619
- [52] SASAI M., WOLYNES P.G.: 'Stochastic gene expression as a many-body problem', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, 100, (5), pp. 2374–2379
- [53] HORNOS J.E.M., SCHULTZ D., INNOCENTINI G.C.F., ET AL.: 'Selfregulating gene: an exact solution', *Phys. Rev. E*, 2005, 72, (5 Part 1), p. 051907
- [54] PAULSSON J.: 'Models of stochastic gene expression', *Phys. Life. Rev.*, 2005, 2, pp. 157–175
- [55] TIAN T., BURRAGE K.: 'Stochastic models for regulatory networks of the genetic toggle switch', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, (22), pp. 8372–8377
- [56] KAERN M., ELSTON T.C., BLAKE W.J., COLLINS J.J.: 'Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes', *Nat. Rev. Genet.*, 2005, 6, (6), pp. 451–464
- [57] FRIEDMAN N., CAI L., XIE X.S.: 'Linking stochastic dynamics to population distribution: an analytical framework of gene expression', *Phys. Rev. Lett.*, 2006, 97, (16), p. 168302
- [58] INNOCENTINI G.C.F., HORNOS J.E.M.: 'Modeling stochastic gene expression under repression', *J. Math. Biol.*, 2007, 55, (3), pp. 413–431
- [59] KIM K.Y., LEPELTER D., WANG J.: 'Dynamics and intrinsic statistical fluctuations of a gene switch', *J. Phys. Chem. B*, 2007, 111, (10239), pp. 10239–10247
- [60] KIM K.Y., LEPELTER D., WANG J.: 'Single molecule dynamics and statistical fluctuations of gene regulatory networks: a repressilator', *J. Chem. Phys.*, 2007, 126, (3), p. 034702
- [61] LU T., SHEN T., BENNETT M.R., WOLYNES P.G., HASTY J.: 'Phenotypic variability of growing cellular populations', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, (48), pp. 18982–18987
- [62] GILLESPIE D.T.: 'Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions', *J. Phys. Chem.*, 1977, 81, (25), pp. 2340–2351
- [63] HASTY J., MCMILLEN D., ISAACS F., COLLINS J.J.: 'Computational studies of gene regulatory networks: in numero molecular biology', *Nat. Rev. Genet.*, 2001, 2, (4), pp. 268–279
- [64] ANDRIEUX D., GASPARD P.: 'Temporal disorder and fluctuation theorem in chemical reactions', *Phys. Rev. E*, 2008, 77, p. 031137
- [65] CRICK F.H.C.: 'The origin of the genetic code', *J. Mol. Biol.*, 1968, 38, pp. 367–379
- [66] OSAWA S., JUKES T.H., WATANABE K., MUTO A.: 'Recent evidence for evolution of the genetic code', *Microbiol. Rev.*, 1992, 56, (1), pp. 229–264
- [67] TRIFONOV E.N.: 'Consensus temporal order of amino acids and evolution of the triplet code', *Gene*, 2000, 261, (1), pp. 139–151
- [68] WOESE C.R.: 'Translation: in retrospect and prospect', *RNA*, 2001, 7, (8), pp. 1055–1067
- [69] ARBER W.: 'The evolutionary strategy of DNA acquisition as a possible reason for a universal genetic code', *Hist. Philos. Life Sci.*, 2006, 28, (4), pp. 525–532
- [70] LUO L., LI X.: 'Construction of genetic code from evolutionary stability', *Biosystems*, 2002, 65, pp. 83–97
- [71] FREELAND S.J., KNIGHT R.D., LANDWEBER L.F., HURST L.D.: 'Early fixation of an optimal genetic code', *Mol. Biol. Evol.*, 2000, 17, (4), pp. 511–518
- [72] HORNOS J.E.M., HORNOS Y.M.M.: 'Algebraic model for the evolution of the genetic code', *Phys. Rev. Lett.*, 1993, 71, (26), pp. 4401–4404
- [73] FORGER M., HORNOS Y.M.M., HORNOS J.E.M.: 'Global aspects in the algebraic approach to the genetic code', *Phys. Rev. E*, 1997, 56, pp. 7078–7082
- [74] HORNOS J.E.M., HORNOS Y.M.M., FORGER M.: 'Symmetry and symmetry breaking: an algebraic approach to the genetic code', *Int. J. Mod. Phys. B*, 1999, 13, pp. 2795–2885
- [75] BASHFORD J.D., TSOHANTJIS I., JARVIS P.D.: 'A supersymmetric model for the evolution of the genetic code', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, (3), pp. 987–992
- [76] FORGER M., SACHSE S.: 'Lie superalgebras and the multiplet structure of the genetic code I. Codon representations', *J. Math. Phys.*, 2000, 41, pp. 5407–5422
- [77] FORGER M., SACHSE S.: 'Lie superalgebras and the multiplet structure of the genetic code II. Branching schemes', *J. Math. Phys.*, 2000, 41, pp. 5423–5444

- [78] ANTONELI F., BRAGGION L., FORGER M., HORNOS J.E.M.: 'Extending the search for symmetries in the genetic code: finite groups', *Int. J. Mod. Phys. B*, 2003, 17, pp. 3135–3204
- [79] ANTONELI F., FORGER M., HORNOS J.E.M.: 'The search for symmetries in the genetic code: finite groups', *Mod. Phys. Lett. B*, 2004, 18, pp. 971–978
- [80] ANTONELI F., FORGER M., GAVIRIA P.A., HORNOS J.E.M.: 'On amino acid and codon assignment in algebraic models for the genetic code', *Int. J. Mod. Phys. B*, 2010, 24, pp. 435–463
- [81] ALBERTI S.: 'The origin of the genetic code and protein synthesis', *J. Mol. Evol.*, 1997, 45, (4), pp. 352–358
- [82] DELARUE M.: 'An asymmetric underlying rule in the assignment of codons: possible clue to a quick early evolution of the genetic code via successive binary choices', *RNA*, 2007, 13, (2), pp. 161–169
- [83] FINDLEY G.L., FINDLEY A.M., MCGLYNN S.P.: 'Symmetry characteristics of the genetic code', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, 79, (22), pp. 7061–7065
- [84] HORNOS J.E.M., BRAGGION L., MAGINI M., FORGER M.: 'Symmetry preservation in the evolution of the genetic code', *IUBMB Life*, 2004, 56, (3), pp. 125–130
- [85] SANCHEZ R., GRAU R., MORGADO E.: 'A novel Lie algebra of the genetic code over the Galois field of four DNA bases', *Math. Biosci.*, 2006, 202, (1), pp. 156–174
- [86] BALAKRISHNAN J.: 'Symmetry scheme for amino acid codons', *Phys. Rev. E*, 2002, 65, (2 part 1), p. 021912
- [87] KNIGHT R.D., LANDWEBER L.F.: 'The early evolution of the genetic code', *Cell*, 2000, 101, (6), pp. 569–572
- [88] TAYLOR F.J., COATES D.: 'The code within the codons', *Biosystems*, 1989, 22, (3), pp. 177–187
- [89] SCHULTZ D.W., YARUS M.: 'On malleability in the genetic code', *J. Mol. Evol.*, 1996, 42, (5), pp. 597–601
- [90] WYBOURNE B.G.: 'Classical groups for physicists' (John Wiley, New York, 1974)
- [91] BARUT A.O., RACZKA R.: 'Theory of group representations and applications' (World Scientific, Singapore, 1986, 2nd edn.)
- [92] GILMORE R.: 'Lie groups, Lie algebras, and some of their representations' (Dover, New York, 2006, 3rd edn.)
- [93] ABRAMOWITZ M., STEGUN I.A. (ED.): 'Handbook of mathematical functions' (US GPO, Washington, 1972)
- [94] BATEMAN H., ERDELYI A.: 'Higher transcendental functions' (McGraw-Hill, New York, 1953, 1st edn.)
- [95] BUTKOV E.: 'Mathematical physics' (Addison-Wesley, 1968)
- [96] PALDI A.: 'Stochastic gene expression during cell differentiation: order from disorder?', *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003, 60, (9), pp. 1775–1778
- [97] FANO U.: 'Ionization yield of radiations II. The fluctuations of the number of ions', *Phys. Rev.*, 1947, 72, pp. 26–29
- [98] GALLAGHER T.F.: 'Rydberg atoms' (Cambridge University Press, Cambridge, 1994)
- [99] MCKAY W., PATERA J.: 'Table of dimensions, indices and branching rules for representations of simple Lie algebras' (*Marcel Dekker, New York, 1981*)