

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-21

Обзор

Развитие сибирской школы математической (системной) биологии

Н.А. Колчанов ^{1,2,3}, С.А. Лашин ^{1,2,3}, Ф.В. Казанцев ^{1,2,3}, Ю.Г. Матушкин ^{1,2,3} ✉

Аннотация: В статье описан вклад Сергея Ивановича Бажана в развитие методов компьютерного моделирования сложных биологических систем. Химико-кинетический метод моделирования, предложенный С.И. Бажаном и его коллегой В.А. Лихошваевым во время работы в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» в 1970-х гг., оказался исключительно удачным и эффективным инструментом исследования динамики сложных, иерархически организованных биологических систем. Данный способ представляет собой одно из важнейших достижений сибирской школы математической/системной биологии и биоинформатики. Концепции, почти полвека назад ставшие основой этого подхода, до сих пор соответствуют тенденциям современной системной биологии.

Ключевые слова: С.И. Бажан; системная биология; молекулярно-генетические системы; обобщенный химико-кинетический метод моделирования.

Для цитирования: Колчанов Н.А., Лашин С.А., Казанцев Ф.В., Матушкин Ю.Г. Развитие сибирской школы математической (системной) биологии. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;9(4):185-191. DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-21

Review

Development of the Siberian school of mathematical (systems) biology

N.A. Kolchanov ^{1,2,3}, S.A. Lashin ^{1,2,3}, F.V. Kazantsev ^{1,2,3}, Yu.G. Matushkin ^{1,2,3} ✉

Abstract: The article provides information about the contribution of Sergey I. Bazhan to the development of methods of computer modeling of complex biological systems. The chemical-kinetic method of modeling proposed in the 1970s by S.I. Bazhan and his colleague V.A. Likhoshvai during their work in State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" proved to be an extremely successful and effective tool for studying the dynamics of complex, hierarchically organized biological systems. It represents one of the most important achievements of the Siberian school of mathematical/systems biology and bioinformatics. The concepts underlying this approach almost half a century ago still correspond to the trends of modern systems biology.


Key words: S.I. Bazhan; system biology; molecular-genetic systems; generalized chemical-kinetic method of modeling.


For citation: Kolchanov N.A., Lashin S.A., Kazantsev F.V., Matushkin Yu.G. Development of the Siberian school of mathematical (systems) biology. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;9(4):185-191. DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-21 (in Russian)

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия
Kurchatov Genomic Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 mat@bionet.nsc.ru

 Колчанов Н.А., Лашин С.А., Казанцев Ф.В., Матушкин Ю.Г., 2023

Становление Сергея Ивановича Бажана как ученого неразрывно связано со знаковыми научными событиями, происходившими в новосибирском Академгородке в начале 1960-х гг. В 1962 г. в Академгородок по приглашению руководителей Сибирского отделения академии наук СССР переехал чл.-кор. АН СССР, доктор физико-математических наук, профессор Алексей Андреевич Ляпунов – один из лидеров теоретической и прикладной кибернетики СССР, возглавивший отдел кибернетики в Институте математики СО АН СССР. В 1968 г. по инициативе А.А. Ляпунова и сотрудника ИЦиГ СО АН СССР (в настоящее время – ИЦиГ СО РАН) доктора биологических наук, профессора Вадима Александровича Ратнера, талантливого генетика-теоретика (физика по образованию), на биологическом отделении ФЕН НГУ была открыта специализация «математическая биология». Студенты-биологи, начавшие обучение по этой специальности в 1968 г., выполняли дипломные работы на базе ИЦиГ СО АН СССР в области теоретической генетики под руководством В.А. Ратнера.

Набор студентов-матбиологов 1969 г., в который входил С.И. Бажан, специализировался в области теоретической эндокринологии, выполняя дипломные работы также на базе ИЦиГ СО АН СССР под руководством математика А.А. Ляпунова и физиолога доктора медицинских наук, профессора Михаила Григорьевича Колпакова. Союз этих ученых имел понятные мотивации: крупнейший теоретик А.А. Ляпунов видел в эндокринологии область, на которую наиболее ярко проецировались базовые идеи кибернетики, а выдающийся экспериментатор М.Г. Колпаков отчетливо понимал, что развитие физиологической генетики требует системно-кибернетического подхода к изучению эндокринных механизмов регуляции функций организмов.

Дипломная работа С.И. Бажана была посвящена математическому моделированию глюкокортикоидной системы. Поступив после окончания НГУ в аспирантуру ИЦиГ СО РАН, С.И. Бажан также работал над исследованиями эндокринологической тематики, выполнив и успешно защитив кандидатскую диссертацию по теме «Ренин-ангиотензинная регуляция секреции и метаболизма альдостерона». Вряд ли в то время в СССР было место, кроме НГУ и ИЦиГ СО АН СССР, где под руководством выдающихся ученых студент, а затем молодой специалист мог бы за столь короткое время получить глубокие знания и навыки для работы в сложнейшем направлении, которому, поступив в 1975 г. на работу во Всесоюзный научно-исследовательский институт молекулярной биологии (ВНИИМБ), Сергей Иванович посвятил жизнь – компьютерному анализу и моделированию сложных биологических систем.

Начало работы С.И. Бажана во ВНИИМБ совпало по времени с периодом бурного развития наук о жизни, стремительным накоплением различных типов экспериментальных данных, соответствующих разным уровням организации биологических систем (от биохимических и молекулярно-генетических процессов, протекающих в отдельных клетках, до уровня отдельных органов, целостного организма и даже экосистемы). Стало понятно, что понимание и практическое применение огромных объемов биологических экспериментальных данных исключительно высокой слож-

ности невозможны без развития новых информационных технологий, эффективных методов компьютерного анализа данных и математического моделирования биологических систем и процессов на различных иерархических уровнях организации живых систем: начиная с геномов, генов, белков, метаболических путей и генных сетей, включая клетки и ткани, и заканчивая целостными организмами. В ответ на этот вызов возникло два взаимосвязанных научных направления: **биоинформатика**, задача которой состоит в компьютерном анализе генетических макромолекул – ДНК, РНК, белков, и **системная компьютерная биология**, предназначенная для реконструкции, компьютерного анализа и моделирования биологических систем различной сложности, функционирование которых контролируется информацией, закодированной в геномах организмов.

К результатам исследований, внесшим важнейший вклад в развитие системной компьютерной биологии, следует отнести концепцию молекулярно-генетических систем (МГС) управления, сформулированную В.А. Ратнером (Ратнер, 1966). Она включает такие базовые понятия, как иерархическая блочно-модульная организация МГС; архив генетической информации, в котором записаны генетические программы, контролирующие воспроизведение организма, его развитие и взаимодействие с окружающей средой; блок управления (система регуляторных механизмов, контролирующая функционирование МГС, управляемых генетическими программами) и др. В рамках этой концепции любая МГС при моделировании рассматривается как набор молекулярно-генетических компонент – блоков (модулей), взаимодействующих друг с другом через продукты своего функционирования (Ратнер, 1992, 2001). В качестве конкретного блока могут выступать ферментативная реакция, подсистема матричного синтеза, целый метаболический путь или даже физиологическая система организма. Удобство такого подхода заключается в разработке библиотеки моделей, с помощью которых возможно описать динамику функционирования различных молекулярно-генетических блоков. Это позволяет осуществлять генерацию широкого спектра моделей МГС на основе интеграции конкретных поднаборов модулей (в зависимости от специфики решаемых задач).

В рамках этого подхода В.А. Ратнер и его ученики и молодые коллеги Р.Н. Чураев и Г.Х. Кананян в 1972–1979 гг. разработали подходы к моделированию динамики МГС (Чураев, Ратнер, 1972а, б, 1975; Чураев, 1975; Кананян и др., 1979а, б, в) и на этой основе впервые в мировой науке построили портретную модель сложной МГС, контролирующей онтогенез фага лямбда на основе информации, закодированной в его геноме. Одновременно с этим С.И. Бажан с коллегой В.А. Лихошваев в конце 70-х гг. прошлого столетия, работая во ВНИИМБ, заложили основы блочно-модульного подхода к конструированию моделей МГС, который они назвали обобщенным химико-кинетическим методом моделирования (ОХКММ) (Лихошвай и др., 2000; Likhoshvai et al., 2001; Likhoshvai, Ratusnyi, 2007).

ОХКММ не только концепция, но и предметно-ориентированный язык создания моделей (DSL, domain specific language). Наличие собственного языка представления мо-

делей, наиболее подходящего под конкретную задачу, – довольно распространенный путь (Blinov et al., 2004; Cooling et al., 2008; Shapiro et al., 2013; Galdzicki et al., 2014). Реализующий ОХКММ язык описания моделей SibML – один из первых такого рода языков, позволяющих генерировать математические модели. Причем этот подход давал возможность масштабировать модель на несколько компарментов, что способствовало запуску в ИЦиГ СО РАН серии работ по исследованию моделей корня растения сначала в одномерном, а затем в двумерном случае с учетом нескольких типов тканей, существенно не меняя инструментарий и базовые параметры моделей (Лихошвай и др., 2007; Mironova et al., 2010).

ОХКММ был пионерским в задачах генерации математических моделей МГС. Появившиеся позднее подходы, например, *Cellerator* (Shapiro et al., 2003), уступали по функциональности и порождали много «лишних» математических сущностей при добавлении компарментов или иных биологических условий/ограничений, что только усложняло модель и увеличивало вычислительную нагрузку при проведении экспериментов *in silico*. Эти идеи получили развитие в работах С.И. Бажана (Bazhan, Belova, 1999; Бажан, 2005; Nizolenko et al., 2016; Bazhan et al., 2019), выполнявшихся в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор», а также в исследованиях В.А. Лихошвай, перешедшего в 1998 г. на работу в ИЦиГ СО РАН (Лихошвай и др., 2003; Лихошвай, 2008; Казанцев и др., 2009). Такая синергия привела к совершенствованию технологии моделирования и использованию разработанных подходов для решения практических задач в разных разделах биологии (Bazhan et al., 1995; Ратушный и др., 2003; Фадеев и др., 2008; Likhoshvai et al., 2014). Расширенные правила и рекомендации к работе по реконструкции моделей МГС в рамках ОХКММ в итоге получили название «метод элементарных подсистем» (Лихошвай, 2008).

С помощью ОХКММ в ИЦиГ СО РАН по заказу японской биотехнологической компании Ajinomoto был выполнен ответственный проект по созданию базы знаний компьютерных моделей элементарных метаболических подсистем *E.coli* (Khlebdarova et al., 2006; Ratushny, Khlebdarova, 2006) – одной из первых в мире моделей бактериальной электронной клетки. Развитие в ИЦиГ СО РАН ОХКММ как программного комплекса с расширенной функциональностью по высокопроизводительным вычислениям (Казанцев и др., 2012) обеспечило качественно новый уровень решения задач моделирования МГС. В настоящее время ОХКММ успешно применяется в ИЦиГ СО РАН при решении задач исследования комплексных МГС (Oshchepkova-Nedosekina, Likhoshvai, 2007; Likhoshvai et al., 2010; Хлебодарова и др., 2013; Novoselova et al., 2015).

Реализация в ОХКММ на базе высокопроизводительных вычислительных систем обеспечила решение широкого круга задач биологии развития растений, включая изучение метаболизма гормона ауксина в клетках меристемы побега растений (Акбердин и др., 2009) и исследование потоков транспорта ауксина в ансамблях клеток корня растений на основе моделей размерностью от десятков до сотен уравнений в одной системе обыкновенных дифференциаль-

ных уравнений (Лихошвай и др., 2009; Mironova et al., 2010; Mironova et al., 2012; Novoselova et al., 2013, 2015; Hong et al., 2017; Pasternak et al., 2019).

Огромное преимущество ОХКММ заключается в том, что этот метод позволяет интегрировать в одной модели процессы, протекающие во множестве компарментов, соответствующих различным иерархическим уровням организации биологических систем (от биохимических процессов в отдельных клетках до уровня целостного организма). Именно эта особенность ОХКММ использована в совместной работе сотрудников лаборатории теоретической генетики ИЦиГ СО РАН (Н.А. Колчанов) с командой С.И. Бажана в рамках проекта Минобрнауки России «Разработка комплекса программ для компьютерного моделирования и дизайна в области постгеномной системной биологии» (2005–2006 гг.).

На рисунке 1 показана блок-схема интерфейса разработанной в рамках этого проекта С.И. Бажаном и коллегами программной системы «Моделирование инфекции, вызываемой *Mycobacterium tuberculosis*». Эта система моделирует туберкулезную (ТБ) инфекцию в легких человека при взаимодействии бактерии (патогена) с организмом (системой иммунитета). Модель описывает клеточно опосредованный иммунный ответ человека при инфекции *M. tuberculosis*. Она создавалась с целью интеграции известных особенностей взаимодействия «хозяин – патоген» и для проверки гипотез о роли специфических цитокинов в исходе инфекции и переключении ответа с Th1 на Th2, а также для выявления факторов, которые ведут к острой или латентной инфекции.

Модель учитывает описанные ниже базовые биологические компоненты:

1. **Макрофаги.** Рассмотрены три популяции макрофагов: покоящиеся, активированные и хронически инфицированные.
2. **Цитокины.** Рассмотрены четыре цитокина, которые играют ключевую роль в развитии ТБ-инфекции у человека; учтены их принципиальные эффекты, вовлеченные в клеточную активацию, деактивацию и дифференцировку: IL-10, IL-12, IL-4 и IFN- γ .
3. **CD4⁺ Т-лимфоциты.** Эти клетки продуцируют цитокины, которые управляют клеточно опосредованным иммунным ответом, кроме того, они элиминируют инфицированные макрофаги через апоптоз.
4. **Субпопуляции бактерий.** Рассмотрены две популяции бактерий: внеклеточные и внутриклеточные. Различия в локализации бактерий диктуют скорости роста, что может быть важным для динамики инфекции.

Модель, представленная системой нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, описывает взаимодействия между 12 переменными: две популяции бактерий – BE(t) и BI(t); три популяции макрофагов – MR(t), MA(t) и MI(t); три популяции Т-лимфоцитов – T0(t), T1(t) и T2(t); четыре популяции цитокинов – I γ (t), I4(t), I10(t) и I12(t). Позволяет реализовать широкий спектр сценариев моделирования (прогнозирование) инфекционного процесса, таких как:

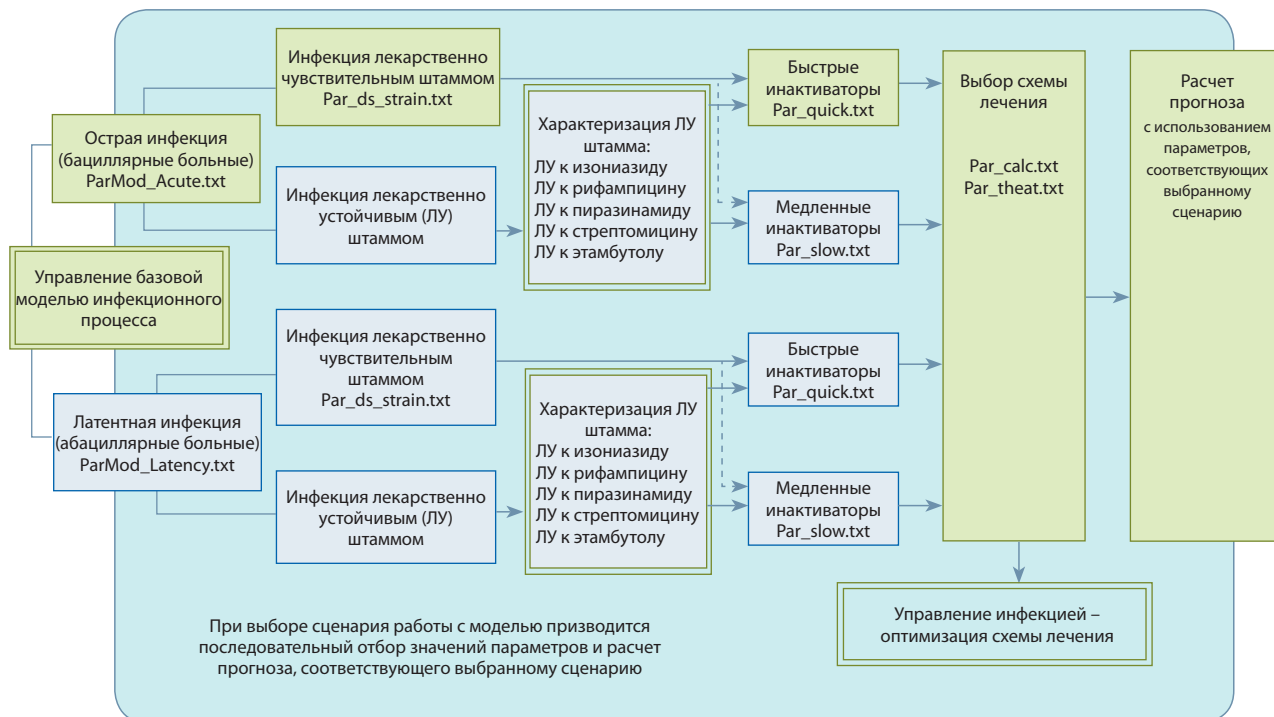


Рис. 1. Блок-схема программной системы «Моделирование инфекции, вызываемой *Mycobacterium tuberculosis*»
Fig. 1. Block diagram of the software system “Modeling of infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*”

1. Симуляция различных траекторий заболевания: выяснение ключевых факторов взаимоотношения «хозяин – патоген» при ТБ-инфекции, которые приводят к латентной либо острой инфекции (включая бациллярные и абациллярные).
2. Имитация исходов болезни в зависимости от схемы лечения и состояния иммунной системы.
3. Имитация исходов болезни в зависимости от схемы лечения и механизма действия препаратов.
4. Имитация возникновения лекарственно устойчивых штаммов микобактерий ТБ на фоне неадекватного лечения.
5. Имитация вариантов развития инфекции, которые приводят к тканевым поражениям, вызванным иммунным ответом.
6. Имитация реактивации острой формы ТБ у индивидуумов, которые первоначально супрессировали инфекцию. Имитация развития ТБ-инфекции на фоне иммунодефицитных состояний (мутации или истощение).
7. Имитация развития ТБ при суперинфекции организма генетически измененными штаммами микобактерий ТБ.

На рисунке 2 показаны результаты численных экспериментов при реализации одного из сценариев работы этой системы: моделирование химиотерапии туберкулеза с применением пяти препаратов у индивидуумов, инфицированных лекарственно чувствительным штаммом микобактерий туберкулеза (острая инфекция, быстрые ацетилаторы). Был рассмотрен следующий комплекс препаратов: изониазид – 30 мг/кг день, рифампицин – 10 мг/кг день, пиразинамид –

25 мг/кг день, стрептомицин – 15 мг/кг день, этамбутол – 30 мг/кг день. При этом в период $0 < t < 300$ дней проведено моделирование ТБ-инфекции без лечения, а в период $300 < t < 1000$ дней – моделирование ТБ-инфекции на фоне лечения. Моделирование показывает успешность применяемой противотуберкулезной терапии, характеризующейся элиминацией на 500-е сут всех четырех типов рассматриваемых патогенных микроорганизмов (внеклеточных бактерий, внутриклеточных бактерий, лекарственно устойчивых внеклеточных и внутриклеточных бактерий) (см. рис. 2).

Также выявлена сложная динамика компонентов системы иммунного ответа на фоне выбранной терапии, характеризующаяся быстрыми активацией и падением уровня инфицированных макрофагов, быстрым падением и более медленным снижением уровня активированных макрофагов, а также характерной реакцией покоящихся макрофагов (снижением их уровня на ~23 % через 50 дней после начала комплексной терапии с последующим восстановлением к исходному значению через 600 сут после начала терапии).

Заключение

В современную эпоху, когда науки о жизни стали источником беспрецедентно больших генетических данных (геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных и множества других), единственным способом быстрого и эффективного конструирования компьютерных моделей молекулярно-генетических систем, отвечающих на этот

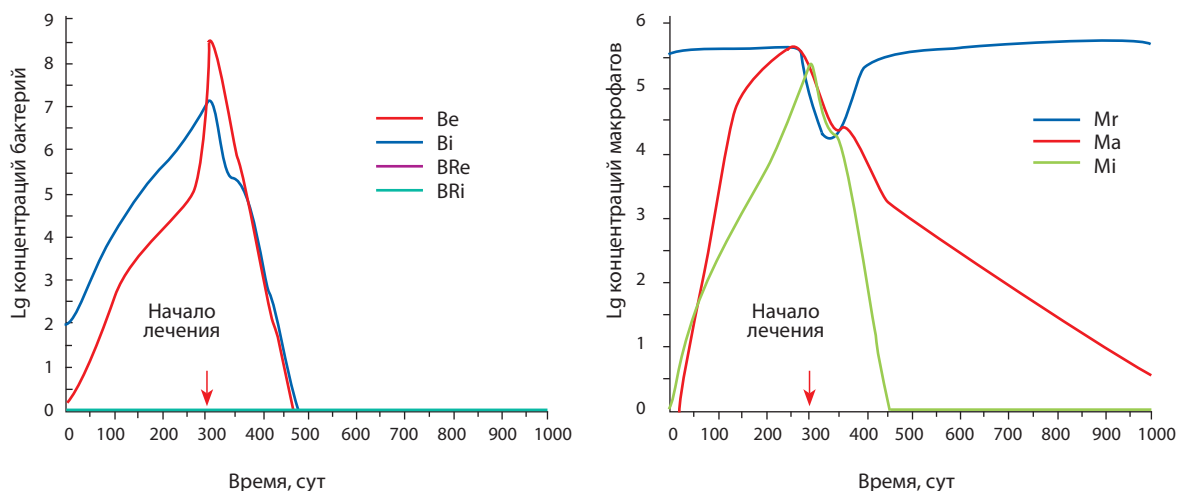


Рис. 2. Имитация адекватного лечения с применением пяти препаратов у индивидуумов, инфицированных лекарственно чувствительным штаммом микобактерий туберкулеза (острая инфекция, быстрые ацетиляторы)

Be – внеклеточные бактерии, Bi – внутриклеточные бактерии, BRe – лекарственно устойчивые внеклеточные бактерии, BRi – лекарственно устойчивые внутриклеточные бактерии, Mr – покоящиеся макрофаги, Ma – активированные макрофаги, Mi – инфицированные макрофаги

Fig. 2. Simulation of adequate five-drug treatment in individuals infected with a drug-sensitive *M. tuberculosis* strain (acute infection, rapid acetylators)

Be – extracellular bacteria, Bi – intracellular bacteria, BRe – drug-resistant extracellular bacteria, BRi – drug-resistant intracellular bacteria, Mr – resting macrophages, Ma – activated macrophages, Mi – infected macrophages

вызов, становится их автоматическая генерация в рамках ОХКММ. При автоматизации конструирования моделей молекулярно-генетических систем необходимо опираться на базовый блочно-модульный принцип их организации, естественно вытекающий из природы молекулярно-генетических систем. Трудно переоценить вклад С.И. Бажана в развитие этой выдающейся информационно-компьютерной технологии.

Список литературы / References

Акбердин И.Р., Казанцев Ф.В., Омелянчук Н.А., Лихошвай В.А. Математическое моделирование метаболизма ауксина в клетке меристемы побега растения. *Информационный вестник ВОГиС*. 2009;13(1):170-175
 [Akberdin I.R., Kazantsev F.V., Omelyanchuk N.A., Likhoshvay V.A. Mathematical modeling of auxin metabolism in plant shoot meristem cells. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*. 2009;13(1):170-175 (in Russian)]

Бажан С.И. Математические модели и информационные системы в вирусологии и иммунологии. *Информационный вестник ВОГиС*. 2005;9(2):209-220
 [Bazhan S.I. Mathematical models and information systems in virology and immunology. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*. 2005;9(2):209-220 (in Russian)]

Казанцев Ф.В., Акбердин И.Р., Безматерных К.Д., Лихошвай В.А. Система автоматизированной генерации математических моделей генных сетей. *Информационный вестник ВОГиС*. 2009;13(1):163-169
 [Kazantsev F.V., Akberdin I.R., Bezmaternykh K.D., Likhoshvay V.A. System of automated generation of mathematical models of gene networks. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*. 2009;13(1):163-169 (in Russian)]

Казанцев Ф.В., Акбердин И.Р., Подколотный Н.Л., Лихошвай В.А. Новые возможности системы MGSmodeller. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2012;16(4/1):799-804

[Kazantsev F.V., Akberdin I.R., Podkolodny N.L., Likhoshvay V.A. New possibilities of MGSmodeller system. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2012;16(4/1):799-804 (in Russian)]

Канаян Г.Х., Ратнер В.А., Чураев Р.Н. Расширенная модель онтогенеза фага λ. 3. нормальные режимы онтогенеза при различных кратностях заражения. В: Математические модели молекулярно-генетических систем управления. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1979а;49-75
 [Kanayan G.H., Ratner V.A., Churaev R.N. Extended model of ontogenesis of phage λ. 3. normal modes of ontogenesis at different multiples of infection. In: *Mathematical Models of Molecular and Genetic Control Systems*. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1979a;49-75 (in Russian)]

Канаян Г.Х., Ратнер В.А., Чураев Р.Н. Расширенная модель онтогенеза фага λ. сообщение 4. влияние делеций регуляторных генов на функционирование сурф λ-2. В: Математические модели молекулярно-генетических систем управления. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1979б;76-102
 [Kanayan G.H., Ratner V.A., Churaev R.N. Extended model of phage λ ontogenesis. message 4. influence of deletions of regulatory genes on the functioning of surf λ-2. In: *Mathematical Models of Molecular and Genetic Control Systems*. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1979b;76-102 (in Russian)]

Канаян Г.Х., Ратнер В.А., Чураев Р.Н. Расширенная модель онтогенеза фага λ. 5. моделирование динамики функционирования и воспроизведения субплазмид. В: Математические модели молекулярно-генетических систем управления. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1979в;103-123
 [Kanayan G.H., Ratner V.A., Churaev R.N. Extended model of phage λ ontogenesis. 5. Modeling the dynamics of subplasmid functioning and reproduction. In: *Mathematical Models of Molecular and Genetic Control Systems*. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1979c;103-123 (in Russian)]

Лихошвай В.А. Математическое моделирование и компьютерный анализ генных сетей. Диссертация ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2008;1-364
 [Likhoshvay V.A. Mathematical modeling and computer analysis of gene networks. Doctor Sci. (Biol.) Dissertation. Novosibirsk, 2008; 1-364 (in Russian)]

- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Ватолин Ю.Н., Бажан С.И. Обобщенный химико-кинетический метод моделирования сложных биологических систем. Компьютерная модель онтогенеза бактериофага Lambda. *Вычислительные технологии*. 2000;5(Спец. вып.):87-99
[Likhoshvay V.A., Matushkin Y.G., Vatolin Y.N., Bazhan S.I. Generalized chemical-kinetic method of modeling complex biological systems. Computer model of bacteriophage Lambda ontogenesis. *Computational Technologies*. 2000;5 (Special issue dedicated to the 10th anniversary of the Laboratory of Theoretical Genetics, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences):87-99 (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. Задачи теории функционирования геновых сетей. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2003;6(2(14)):64-80
[Likhoshvay V.A., Matushkin Y.G., Fadeev S.I. Tasks of the Theory of Functioning of Gene Networks. *Sibirskii Zhurnal Industrial'noi Matematiki = Siberian Journal of Industrial Mathematics*. 2003;6(2(14)):64-80 (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Омелянчук Н.А., Миронова В.В., Фадеев С.И., Мелнесс Э.Д., Колчанов Н.А. Математическая модель распределения ауксина в корне растения. *Онтогенез*. 2007;38(6):446-456
[Likhoshvay V.A., Omelyanchuk N.A., Mironova V.V., Fadeev S.I., Melsness E.D., Kolchanov N.A. Mathematical model of auxin distribution in the plant root. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2007;38(6):374-382]
- Лихошвай В.А., Омелянчук Н.А., Миронова В.В., Казанцев Ф.В., Акбердин И.Р., Королев В.К., Фадеев С.И., Колчанов Н.А. Моделирование регуляции ауксином инициации латеральных органов у *Arabidopsis thaliana* L. *Информационный вестник ВОГиС*. 2009;13(1):176-185
[Likhoshvay V.A., Omelyanchuk N.A., Mironova V.V., Kazantsev F.V., Akberdin I.R., Korolev V.K., Fadeev S.I., Kolchanov N.A. Modeling of auxin regulation of lateral organ initiation in *Arabidopsis thaliana* L. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*. 2009;13(1):176-185 (in Russian)]
- Ратнер В.А. Генетические управляющие системы. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1966
[Ratner V.A. Genetic control systems. Novosibirsk: Nauka Publ., Siberian Department, 1966 (in Russian)]
- Ратнер В.А. Блочно-модульный принцип организации и эволюции молекулярно-генетических систем управления (МГСУ). *Генетика*. 1992;28(2):5-13
[Ratner V.A. Block-modular principle of organization and evolution of molecular genetic control systems (MGSU). *Genetika = Genetics (Moscow)*. 1992;28(2):5-13 (in Russian)]
- Ратнер В.А. Молекулярно-генетическая система управления. *Природа*. 2001;3:16-22
[Ratner V.A. Molecular-genetic control system. *Priroda = Nature*. 2001;3:16-22. (in Russian)]
- Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Игнатъева Е.В., Матушкин Ю.Г., Горянин И.И., Колчанов Н.А. Компьютерная модель геновой сети регуляции биосинтеза холестерина в клетке: анализ влияния мутаций. *Докл. акад. наук*. 2003;389(2):259
[Ratushny A.V., Likhoshvay V.A., Ignatieva E.V., Matushkin Y.G., Goryanin I.I., Kolchanov N.A. Computer model of gene network regulation of cholesterol biosynthesis in the cell: analysis of the influence of mutations. *Dokl. Akad. Nauk*. 2003;389(2):259 (in Russian)]
- Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Игнатъева Е.В., Матушкин Ю.Г., Горянин И.И., Фадеев С.И., Лихошвай В.А., Когай В.В., Омелянчук Н.А. О математическом моделировании паттерна распределения ауксина в корне растений. *Сибирский журнал индустриальной математики*. 2008;48(5):25-41
[Fadeev S.I., Likhoshvay V.A., Kogay V.V., Omelyanchuk N.A. On Mathematical Modeling of Auxin Distribution Pattern in the Root of Plants. *Sibirskii Zhurnal Industrial'noi Matematiki = Siberian Journal of Industrial Mathematics*. 2008;48(5):25-41 (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Когай В.В., Акбердин И.Р., Ри Н.А., Фадеев С.И., Лихошвай В.А. Моделирование утилизации нитрита клетками *Escherichia coli*: анализ потоков. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013;8(1):276-294
[Khlebodarova T.M., Kogay V.V., Akberdin I.R., Ri N.A., Fadeev S.I., Likhoshvay V.A. Modeling of nitrite utilization by *Escherichia coli* cells: flux analysis. *Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2013;8(1):276-294. (in Russian)]
- Чураев Р.Н. Гипотеза об эпигенезе. В: Исследования по математической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1975;77-94
[Churayev R.N. Hypothesis about epigenesis. In: Studies on Mathematical Genetics. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1975;77-94 (in Russian)]
- Чураев Р.Н., Ратнер В.А. Моделирование молекулярно-генетических систем управления на языке теории автоматов. Сообщение 1. Опероны и оперонные системы. В: Исследования по теоретической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1972a;210-227
[Churayev R.N., Ratner V.A. Modeling of molecular genetic control systems in the language of automata theory. Message 1. Operons and operon systems. In: Studies on Theoretical Genetics. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1972a;210-227 (in Russian)]
- Чураев Р.Н., Ратнер В.А. Моделирование молекулярно-генетических систем управления на языке теории автоматов. Сообщение 2. Ферменты и полиферментные системы. В: Исследования по теоретической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1972b;228-239
[Churayev R.N., Ratner V.A. Modeling of molecular genetic control systems in the language of automata theory. Message 2. Enzymes and polyenzyme systems. In: Researches on Theoretical Genetics. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1972b;228-239 (in Russian)]
- Чураев Р.Н., Ратнер В.А. Моделирование динамики системы управления развитием λ -фага. В: Исследования по математической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1975;5-66
[Churayev R.N., Ratner V.A. Modeling of the dynamics of the λ -phage development control system. In: Studies on Mathematical Genetics. Novosibirsk: ICG SB AS USSR Publ., 1975;5-66 (in Russian)]
- Bazhan S.I., Belova O.E. Interferon-induced antiviral resistance. A mathematical model of regulation of Mx1 protein induction and action. *J. Theor. Biol.* 1999;198(3):375-393. DOI 10.1006/jtbi.1999.0921
- Bazhan S.I., Likhoshvai V.A., Belova O.E. Theoretical analysis of the regulation of interferon expression during priming and blocking. *J. Theor. Biol.* 1995;175(2):149-160. DOI 10.1006/jtbi.1995.0127
- Bazhan S.I., Antonets D.V., Karpenko L.I., Oreshkova S.F., Kaplina O.N., Starostina E.V., Dudko S.G., Fedotova S.A., Ilyichev A.A. *In silico* designed Ebola virus T-cell multi-epitope DNA vaccine constructions are immunogenic in mice. *Vaccines*. 2019;7(2):34. DOI 10.3390/vaccines7020034
- Blinov M.L., Faeder J.R., Goldstein B., Hlavacek W.S. BioNetGen: Software for rule-based modeling of signal transduction based on the interactions of molecular domains. *Bioinformatics*. 2004;20(17):3289-3291. DOI 10.1093/bioinformatics/bth378
- Cooling M.T., Hunter P., Crampin E.J. Modelling biological modularity with CellML. *IET Syst. Biol.* 2008;2(2):73-79. DOI 10.1049/iet-syb:20070020
- Galdzicki M., Clancy K.P., Oberortner E., Pocock M., Quinn J.Y., Rodriguez C.A., Roehner N., Wilson M.L., Adam L., Anderson J.C., Bartley B.A., Beal J., Chandran D., Chen J., Densmore D., Endy D., Grünberg R., Hallinan J., Hillson N.J., Johnson J.D., Kuchinsky A., Lux M., Misirli G., Peccoud J., Plahar H.A., Sirin E., Stan G.-B., Villalobos A., Wipat A., Gennari J.H., Myers C.J., Sauro H.M. The Synthetic Biology Open Language (SBOL) provides a community standard for communicating designs in synthetic biology. *Nat. Biotechnol.* 2014;32(6):545-550. DOI 10.1038/nbt.2891
- Hong J.H., Savina M., Du J., Devendran A., Kannivadi Ramakanth K., Tian X., Sim W.S., Mironova V.V., Xu J. A Sacrifice-for-Survival mechanism protects root stem cell niche from chilling stress. *Cell*. 2017;170(1):102-113.e14. DOI 10.1016/j.cell.2017.06.002
- Khlebodarova T.M., Lashin S.A., Apasieva N.V. Gene network reconstruction and mathematical modeling of E. Coli respiration: regulation of F0F1-ATP synthase by metal ions. In: International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. 2006;55-59
- Likhoshvai V.A., Ratushnyi A.V. Generalized Hill function method for modeling molecular processes. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007;05(02b):521-531. DOI 10.1142/S0219720007002837

- Likhoshvai V.A., Matushkin Y.G., Ratushny A.V., Ananko E.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A. Generalized chemokinetic method for gene network simulation. *Mol. Biol.* 2001;35(6):919-925. DOI 10.1023/A:1013254822486
- Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Ree M.T., Kolchanov N.A. Metabolic engineering in silico. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2010;46(7):671-687. DOI 10.1134/S0003683810070021
- Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Bazhan S.I., Gainova I.A., Chereshnev V.A., Bocharov G.A. Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components. *BMC Genomics.* 2014;15(S12):S1. DOI 10.1186/1471-2164-15-S12-S1
- Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Yosiphon G., Fadeev S.I., Kolchanov N.A., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. A plausible mechanism for auxin patterning along the developing root. *BMC Syst. Biol.* 2010;4(3):98. DOI 10.1186/1752-0509-4-98
- Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Novoselova E.S., Doroshkov A.V., Kazantsev F.V., Kochetov A.V., Kolchanov N.A., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. Combined *in silico/in vivo* analysis of mechanisms providing for root apical meristem self-organization and maintenance. *Ann. Bot.* 2012;110(2):349-360. DOI 10.1093/aob/mcs069
- Nizolenko L.P., Bachinsky A.G., Bazhan S.I. Evaluation of influenza vaccination efficacy: a universal epidemic model. *Biomed Res. Int.* 2016;2016:5952890. DOI 10.1155/2016/5952890
- Novoselova E.S., Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Kazantsev F.V., Likhoshvai V.A. Mathematical modeling of auxin transport in protoxylem and protophloem of arabidopsis thaliana root tips. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1):1340010. DOI 10.1142/S0219720013400106
- Novoselova E.S., Mironova V.V., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. On the distribution of auxin concentrations in root horizontal layer cells. *Russ. J. Genet. Appl. Res.* 2015;5(3):293-299. DOI 10.1134/S2079059715030120
- Oshchepkova-Nedosekina E.A., Likhoshvai V.A. A mathematical model for the adenylosuccinate synthetase reaction involved in purine biosynthesis. *Theor. Biol. Med. Model.* 2007;4(1):11. DOI 10.1186/1742-4682-4-11
- Pasternak T., Groot E.P., Kazantsev F.V., Teale W., Omelyanchuk N.A., Kovrizhnykh V.V., Palme K., Mironova V.V. Salicylic acid affects root meristem patterning via auxin distribution in a concentration-dependent manner. *Plant Physiol.* 2019;180(3):1725-1739. DOI 10.1104/pp.19.00130
- Ratushny A.V., Khlebodarova T.M. Mathematical modeling of regulation of cyoabcde operon expression in escherichia Coli. In: International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. 2006;49-54
- Shapiro B.E., Levchenko A., Meyerowitz E.M., Wold B.J., Mjolsness E.D. Cellerator: extending a computer algebra system to include biochemical arrows for signal transduction simulations. *Bioinformatics.* 2003;19(5):677-678. DOI 10.1093/bioinformatics/btg042
- Shapiro B.E., Meyerowitz E.M., Mjolsness E. Using cellzilla for plant growth simulations at the cellular level. *Front. Plant Sci.* 2013;4:408. DOI 10.3389/fpls.2013.00408

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.07.2023. После доработки 04.10.2023. Принята к публикации 10.10.2023.