

SOFTWARE MODULE FOR STUDYING THE REGULATION OF BACTERIAL METABOLIC PATHWAYS BY MATHEMATICAL MODELING METHODS

T. Lakhova, F. Kazantsev, T. Khlebodarova, Yu. Matushkin, S. Lashin

Kurchatov Genomic Center of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS,
630090, Novosibirsk, Russia
Institute of Cytology and Genetics SB RAS,
630090, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State University,
630090, Novosibirsk, Russia

DOI: 10.24412/2073-0667-2024-4-46-55

EDN: LWFDRD

Mathematical modeling is widely used in microbial biotechnology. It is used to describe and understand metabolite fluxes and changes in their concentrations, allows one to consider pathways of protein biosynthesis and make predictions on the costs of culture media for the yield of target products, etc. Standard approaches to modeling bacterial metabolism usually miss the regulatory processes operating at the genetic level. Meanwhile, the development of computational methods of genomic analysis reveals more and more such regulatory relationships. Accounting for regulatory relationships, in the process of model reconstruction, will allow us to investigate finer details of bacterial metabolism control. This paper presents a program module that generates frame-based mathematical models on the structure of the bacterial gene network, extended with tools to take into account regulatory relationships in the bacterial genome. Model generation is performed in terms of ordinary differential equations within the SBML standard. The study of the resulting mathematical model is finally available in a variety of specialized modeling tools.

Key words: mathematical modeling, operon, gene network, differential equations.

References

1. FAEDER J. R., BLINOV M. L., HLAVACEK W. S. Rule-Based Modeling of Biochemical Systems with BioNetGen // *Systems Biology. Methods in Molecular Biology*. 2009. P. 113–167. Humana Press.
2. MACHADO D. ET AL. Fast automated reconstruction of genome-scale metabolic models for microbial species and communities // *Nucleic Acids Res.* 2018. T. 46. N 15. P. 7542–7553.
3. KOLCHANOV N. A. ET AL. Gene networks // *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013. T. 17. N 4/2. P. 833–850.
4. RATNER V. A. A molecular genetic control system // *Priroda* // *Nature*. 2001. T. 3. P. 16–22.
5. KAZANTSEV F. V. ET AL. System of automated generation of mathematical models of gene networks // *Informatsionnyj vestnik VOGIS*. 2009. T. 13. N 1. P. 163–169.

The study is supported by the budget project of Institute of Cytology and Genetics SB RAS No FWNR-2022-0020.

6. DRÄGER A. ET AL. SBMLsqueezer 2: context-sensitive creation of kinetic equations in biochemical networks // *BMC Syst. Biol.* 2015. T. 9. N 1. P. 68.
7. LAKHOVA T. N. ET AL. Algorithm for the Reconstruction of Mathematical Frame Models of Bacterial Transcription Regulation // *Mathematics.* 2022. T. 10. N 23. P. 4480.
8. LIKHOSHVAI V., RATUSHNY A. Generalized hill function method for modeling molecular processes // *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007. T. 05. N 02b. P. 521–531.
9. SKIENA S. S. Graph Traversal // *The Algorithm Design Manual.* 2012. P. 145–190. Springer, London.
10. LANDINI P. ET AL. The leucine-responsive regulatory protein (Lrp) acts as a specific repressor for σ_s -dependent transcription of the *Escherichia coli* *aidB* gene // *Mol. Microbiol.* 1996. T. 20. N 5. P. 947–955.
11. RIPPA V. ET AL. Specific DNA Binding and Regulation of Its Own Expression by the AidB Protein in *Escherichia coli* // *J. Bacteriol.* 2010. T. 192. N 23. P. 6136–6142.
12. HUCKA M. ET AL. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models // *Bioinformatics.* 2003. T. 19. N 4. P. 524–531.
13. KEATING S. M. ET AL. SBML Level 3: an extensible format for the exchange and reuse of biological models // *Mol. Syst. Biol.* 2020. T. 16. N 8.
14. WELSH C. ET AL. libRoadRunner 2.0: a high performance SBML simulation and analysis library // *Bioinformatics.* 2023. T. 39. N 1.
15. HOOPS S. ET AL. COPASI—a COMplex PATHway SIMulator // *Bioinformatics.* 2006. T. 22. N 24. P. 3067–3074.
16. LIGON T. S. ET AL. GenSSI 2.0: multi-experiment structural identifiability analysis of SBML models // *Bioinformatics.* 2018. T. 34. N 8. P. 1421–1423.

ПРОГРАММНЫЙ МОДУЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ БАКТЕРИИ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Т. Н. Лахова, Ф. В. Казанцев, Т. М. Хлебодарова,
Ю. Г. Матушкин, С. А. Лашин

Курчатовский геномный центр института цитологии и генетики СО РАН,
630090, Новосибирск, Россия
Институт цитологии и генетики СО РАН,
630090, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный университет,
630090, Новосибирск, Россия

УДК 573.22, 57.052

DOI: 10.24412/2073-0667-2024-4-46-55

EDN: LWFDRD

Математическое моделирование широко применяется в задачах микробиологической биотехнологии. Оно используется для описания и понимания потоков метаболитов и изменения их концентраций, позволяет рассматривать пути биосинтеза белков и делать прогнозы по затратам сред культивирования на выход целевых продуктов и т. д. Стандартные подходы моделирования метаболизма бактерий обычно упускают процессы регуляции, работающие на генетическом уровне. Между тем, развитие вычислительных методов геномного анализа выявляет все больше таких регуляторных отношений. Учет регуляторных отношений в процессе реконструкции моделей позволит исследовать более тонкие детали управления метаболизмом бактерий. В работе представлен программный модуль, который осуществляет генерацию фреймворковых математических моделей по структуре геной сети бактерии, расширенный инструментарием учета регуляторных отношений в геноме бактерий. Генерация модели осуществляется в терминах обыкновенных дифференциальных уравнений в рамках стандарта SBML. Исследование результирующей математической модели в итоге доступно во множестве профильных сред моделирования.

Ключевые слова: математическое моделирование, оперон, геной сеть, дифференциальные уравнения.

Введение. При решении задачи промышленной бактериальной биотехнологии важно полное знание об устройстве метаболизма бактерии и факторах, влияющих на него. Жизнедеятельность бактерий напрямую зависит от факторов окружающей среды, например, от наличия питательных веществ или температуры. В ответ на сигналы, поступающие извне в клетку, биохимические процессы в бактериях могут изменять скорость своего протекания.

Исследование выполнено за счет средств бюджетного проекта ФИЦ ИЦиГ СО РАН «Системная биология и биоинформатика: реконструкция, анализ и моделирование структурно-функциональной организации и эволюции геной сетей человека, животных, растений и микроорганизмов» № FWNR-2022-0020.

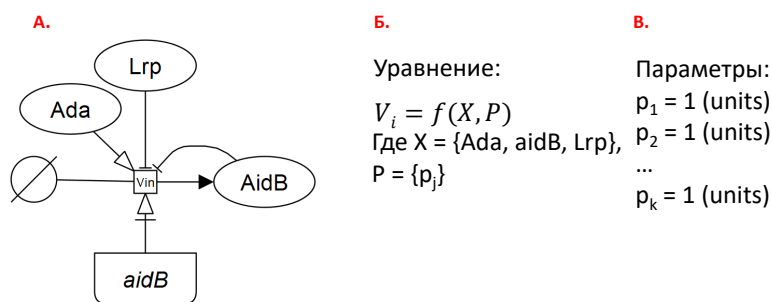


Рис. 1. Описание элементарной подсистемы генной сети соответствующей синтезу мРНК AidB с гена *aidB* при участии белков Ada и Lrp: А) структурная схема в нотации SBGN; Б) математическая интерпретация; В) значения параметров

В настоящее время активно развиваются подходы, методы и библиотеки инструментов по реконструкции полногеномных моделей метаболизма бактерий, которые выстраивают каркас модели из потенциально функционирующих биохимических процессов [1]. Стандартным инструментом описания этого каркаса модели из биохимических процессов в клетках живых организмов является подход *генных сетей* (ГС) — графов, описывающих группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через разнообразные метаболиты (вещества-участники реакций) и другие вторичные продукты функционирования генных сетей [2]. В зависимости от решаемых задач в научной литературе используются разные подклассы генных сетей: метаболические пути, пути передачи сигналов, сети генетической регуляции и др. Их отличие заключается в опускании ряда деталей биологических процессов, понижая избыточность информации и повышая наглядность в рамках решаемого класса задач.

Структурная модель в виде графа служит отправной точкой для формализации систем математических уравнений. Построение общей модели осуществляется в терминах *элементарных подсистем* — подграфов ГС. Каждый такой подграф является биологическим процессом с заданными участниками и их ролью в нем. В общем случае для каждой элементарной подсистемы записывается свой математический закон протекания процесса. Итоговая математическая модель собирается на основе правила суммирования локальных скоростей [3].

Каждая элементарная подсистема в таком подходе представлена тройкой: описание в виде структурной модели (подграф с заданной ролью участников), математическое описание процесса и введение значений параметров (рис. 1).

Разработанный в ИЦиГ СО РАН программный модуль MGSgenerator [1] осуществляет такую декомпозицию графа на подсистемы и первичную генерацию математического закона каждого процесса. Передавая заготовку в существующий стандарт представления моделей SBML в рамках сред специального моделирования, получаем итоговую систему уравнений, которая соответствует графу отношений. Таким образом, изменения в структуре взаимодействий передаются в математическую модель синхронно [1, 4]. Преимущество такого подхода заключается в том, что можно естественным образом сопоставить структурную модель математической. С другой стороны, для математической модели, построенной по такому пути, возможно восстановить граф отношений — Генную Сеть.

1. Учет организации оперона. Так как полногеномные модели строятся на основе информации о генах, необходимо учитывать их устройство. В нашей работе мы рассматриваем одни из важнейших процессов — транскрипцию (синтез мРНК с ДНК) и трансляцию

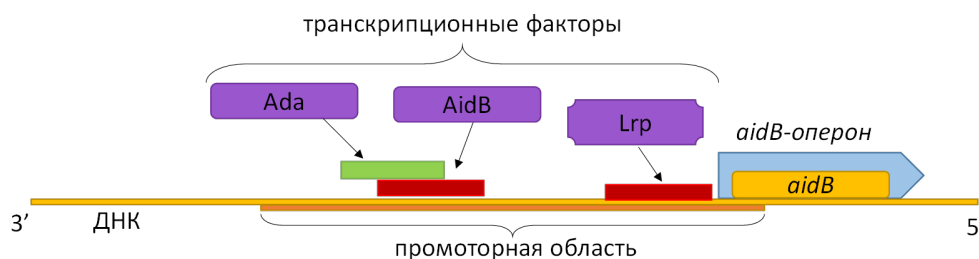


Рис. 2. Структура *aidB* оперона и промоторной области, где зеленым и красными прямоугольниками условно показаны места связывания транскрипционных факторов с молекулой ДНК и их роль: красный — репрессор, зеленый — активатор. Наложение участков связывания разных ТФ приводит к их конкуренции за место посадки, именно учет этих состояний позволяет предположить возможную формулу скорости процесса синтеза с гена (желтый прямоугольник). Данная схема является расширенным описанием механизма процесса, представленного на рисунке 1, а

(синтез белковых молекул по матрице мРНК). В научной литературе часто можно встретить термин «экспрессия гена», который означает наличие синтезированных продуктов, закодированных в первичной последовательности гена — молекул мРНК и/или белковых молекул. Зачастую транскрипция регулируется специальными белками — *транскрипционными факторами* (ТФ). Различают два типа регуляции: активация (когда ТФ способствует протеканию синтеза мРНК — иначе говоря, активирует работу гена) и ингибирование (ТФ блокирует синтез мРНК — иначе говоря, ингибирует работу гена).

В бактериях гены организованы в *опероны*, т.е. структурно — это группа генов, которые транскрибируются с одного определенного промотора (участок ДНК, с которого начинается синтез мРНК) (см. рис. 2).

В нашей работе мы рассматриваем регуляцию оперонов с помощью транскрипционных факторов. Нами ранее была реализована программа *Operon_Equations* [5], которая дополняет модуль *MGSgenerator* и позволяет на основе известной информации об участках связывания ТФ и их роли в экспрессии гена автоматически реконструировать фреймовую математическую модель этой элементарной подсистемы. При реконструкции фреймовых моделей мы использовали обобщенные функции Хилла [6].

В качестве демонстрации разберем подробно пример построения модели для экспрессии *aidB* оперона (рис. 2). Экспрессия — это наработка продукта. При построении модели экспрессии важно понимать, что за этим лежит не только наработка, как представлено на рис. 1, но и расход этих продуктов на другие биохимические процессы и их деградация. Поэтому в рамках концепции элементарных подсистем модель экспрессии *aidB* оперона представлена двумя элементарными подсистемами, отвечающими за синтез молекулы AidB (V_{in}) и ее деградацию (V_d).

Результатом работы модуля *MGSgenerator* является готовая математическая модель с первичным видом уравнений элементарных подсистем. Базовый вид системы дифференциальных уравнений, соответствующий структурной модели, выглядит следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dAidB}{dt} = +V_{in} - V_d, \\ \frac{dLrp}{dt} = 0, \\ \frac{dAda}{dt} = 0. \end{cases} \quad (1)$$

Таблица 1

Сводная информация по ключевым компонентам оперона *aidB*, необходимым на вход алгоритму, где координаты заданы в абсолютных значениях относительно ДНК бактерии

| Индекс | Оперон | TF_i | 1 координата $site_i$ | 2 координата $site_i$ | Тип воздействия |
|--------|-------------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | <i>aidB</i> | AidB | 4414186 | 4414211 | репрессор |
| 2 | <i>aidB</i> | Lrp | 0 | 0 | репрессор |
| 3 | <i>aidB</i> | Ada | 4414182 | 4414205 | репрессор |

Здесь AidB, Ada и Lrp — концентрации ТФ. V_{in} и V_d — математические выражения скоростей процессов синтеза и деградации, соответственно, где деградацию можно представить через закон действующих масс следующим образом: $V_d = k_d \cdot AidB$, где k_d соответствует константе деградации молекулы AidB. Так как у нас есть описание устройства оперона, то можно заполучить более корректное с точки зрения биологии математическое выражение процесса синтеза с помощью `Operon_Equations`. В разделе 2 подробно разобран процесс генерации слагаемого V_{in} системы (1) с применением обобщенных функций Хилла.

2. Алгоритм генерации фреймовых моделей на примере оперона *aidB*. Подробно описание алгоритма по генерации фреймовых моделей было опубликовано в статье [5]. В рамках этой работы продемонстрируем процесс генерации математического выражения для процесса синтеза с оперона *aidB* из *Escherichia coli* (схема оперона представлена на рис. 2).

Введем несколько понятий, необходимых для дальнейшего повествования. Пусть $site_i$ — последовательности ДНК, которые соответствуют участкам связывания ТФ с молекулой ДНК и имеют начальную и конечную координаты. Переберем все возможные способы связаться ТФ с молекулой ДНК, когда участки всех связанных $site_i$ не пересекаются между собой и не имеют вложения в друг друга. Пусть TF_i соответствует ТФ последовательности $site_i$. Тогда для любого оперона мы можем построить вклад в модель относительно TF_i путем перебора $site_i$. Если для какого-то оперона не определены TF_i , то уравнение примет вид:

$$V = V_0 \cdot a_{basal}, \quad (2)$$

где V_0 — начальная скорость синтеза с оперона, a_{basal} — отвечает за уровень конститутивного синтеза оперона (т.е. синтез без участия ТФ).

Таким образом, идея алгоритма заключается в том, чтобы перебрать все варианты $site_i$, которые определены для TF_i , сгенерировать слагаемые, затем собрать в общую модель, а невозможные варианты отбросить из рассмотрения. Перебор вариантов осуществляется с помощью метода обхода дерева в глубину [7]. Рассмотрим генерацию уравнения, информация для которого была взята из базы данных RegulonDB (<https://regulondb.ccg.unam.mx/>). Информация по оперону представлена в табл. 1. Можно заметить, что для Lrp для оперона *aidB* неизвестны координаты, а для AidB и Ada после несложных вычислений имеется вложение друг в друга их $site_i$.

Для простоты повествования пусть AidB имеет индекс 1, Lrp — 2, Ada — 3. Тогда всего пять возможных вариантов связывания этих ТФ с ДНК.

В начале алгоритма для оперона *aidB* задаются параметры V_0 , a_{basal} (обозначения параметров здесь и далее, как в уравнениях (2)). Затем начинается проверка для $site_i$ на перекрывание длин между собой или вхождение друг в друга. Поскольку у Lrp нулевые

значения, то первый со вторым проходят проверку, и второй с третьим аналогично, а первый с третьим одновременно не могут быть, т. е. все варианты, где AidB и Ada вместе, отбрасываются.

Далее для первого случая, когда влияние оказывает только AidB, присваиваются параметры: $level_1$ и k_1 и генерируется слагаемое следующего вида:

$$\frac{level_1 \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_1}}{\left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_1}}, \quad (3)$$

где $level_1$ — параметр, учитывающий уровень репрессии AidB, k_1 — константа эффективности влияния на уровень транскрипции с оперона AidB, n_1 , — коэффициент Хилла, который характеризует степень нелинейности влияния регулятора AidB на уровень транскрипции. Для влияния только Ada и Lrp процесс генерации слагаемых идет аналогично.

В случае, учитывая влияния пары AidB и Lrp, для них присваиваются параметры: $level_{12}$ и w_{12} и генерируется слагаемое следующего вида:

$$\frac{level_{12} \cdot w_{12} \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_{12}} \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_{21}}}{w_{12} \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_{12}} \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_{21}}}, \quad (4)$$

где $level_{12}$ — параметр, учитывающий уровень репрессии AidB, k_1, k_2 — константы эффективности влияния на уровень транскрипции с оперона AidB, n_{12}, n_{21} — коэффициенты Хилла, которые характеризует степень нелинейности влияния взаимодействия регуляторов AidB и Lrp на уровень транскрипции, w_{12} — параметр, отвечающий за совместное влияние регуляторов на уровень транскрипции. Такой же способ генерации идет для пары Ada и Lrp.

В итоге общее уравнение к концу алгоритма имеет вид:

$$V_{in} = V_0 \cdot \frac{a_{basal} + l_1 \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_1} + q_{12} \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_{12}} \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_{21}} + l_2 \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_2} + q_{23} \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_{23}} \left(\frac{Ada}{k_3}\right)^{n_{32}} + l_3 \left(\frac{Ada}{k_3}\right)^{n_3}}{1 + \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_1} + w_{12} \left(\frac{AidB}{k_1}\right)^{n_{12}} \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_{21}} + l_2 \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_2} + w_{23} \left(\frac{Lrp}{k_2}\right)^{n_{23}} \left(\frac{Ada}{k_3}\right)^{n_{32}} + l_3 \left(\frac{Ada}{k_3}\right)^{n_3}}, \quad (5)$$

где $l_i, i = 1, 2, 3$ имеют смысл $level_i, i = 1, 2, 3$, $q_{12} = level_{12} \cdot w_{12}$, $q_{23} = level_{23} \cdot w_{23}$, используются для сокращения написания уравнения, все остальные параметры имеют тот же смысл, как в уравнениях (2)–(4). Индексы параметров соответствуют порядковым номерам ТФ, которые участвуют в данном слагаемом, что упрощает интерпретацию параметров.

Из экспериментальных данных [8, 9] известно, что *aidB* конститутивно не экспрессируется, т. е. синтез мРНК с *aidB* не идет без помощников. В выражении (5) за конститутивность отвечает параметр a_{basal} , значит, что итоговое значение в модели можно принять за ноль. За начало синтеза отвечает ТФ Ada, который связывается с ДНК, позволяя запустить механизм синтеза. Если в системе появляется ТФ LRP и имеется ТФ Ada, то скорость синтеза снижается. Также известно, что места посадки ТФ AidB и Ada конкурируют, поскольку первый репрессирует данный процесс, а второй активировывает, то в зависимости от того, кто связывается с ДНК, скорость синтеза может снижаться или увеличиваться. Значение вклада транскрипционного фактора может задаваться исходя из его роли (для активатора: $level_i \geq 1.0$. Для репрессора: $0.0 < level_i < 1.0$). Дальнейший подбор параметров необходимо проводить под конкретные экспериментальные данные.

Таким образом, для системы (1) мы получили значение V_{in} . Далее подставляем в итоговую структуру модели это выражение и, используя стандарт SBML [10], собираем математическую модель для оперона *aidB* вида системы (1).

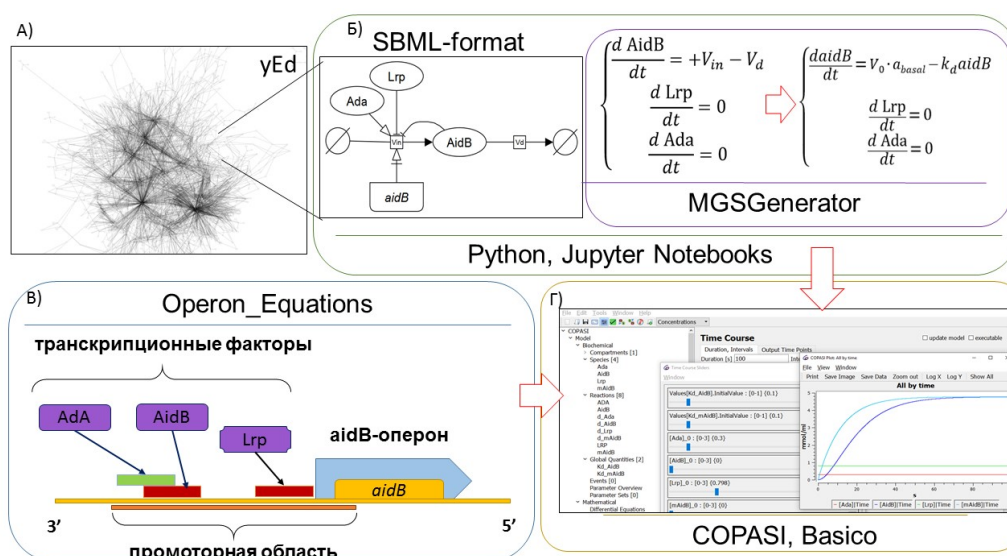


Рис. 3. Схематическое представление программного модуля и данных, подаваемых на вход: А) Структурная модель генной сети в рамках стандарта SBGN. Б) MGSgenerator, инструмент генерации базовых моделей элементарных подсистем генной сети. В) Operon_Equations, для расширенной генерации моделей процессов экспрессии. Г) Библиотека, осуществляющая интеграцию с вычислительным ядром Copasi

Формат SBML (Systems Biology Markup Language) предназначен для представления математических моделей в биологии в рамках подхода элементарных подсистем. Он стал де-факто стандартом в индустрии для описания математических моделей в вычислительной биологии [11]. Активно развиваются вычислительные библиотеки и инструменты, которые позволяют использовать данный формат описания, такие как libRoadRunner 2.0 [12], Copasi [13], GenSSI 2.0 [14] и др. Именно вычислительный модуль Copasi (copasi.org) мы предлагаем использовать для дальнейшего вычислительного анализа. Общая схема модуля описана в следующем разделе.

3. Структура решения. В рамках работы представлен Программный модуль (рис. 3) для реконструкции и исследования фреймовых моделей метаболических путей бактерии с учетом регуляции, состоящий из следующих этапов: генерация для элементарных подсистем базовых фреймовых моделей (MGSgenerator), уточнение моделей элементарных подсистем на основе известной структуры оперона (Operon_Equations), сохранение всего в рамках стандарта SBML и подготовка к проведению вычислительных экспериментов в рамках инструментария Copasi, с помощью библиотеки Basico (<https://basico.readthedocs.io>).

Данный функционал был собран как вычислительный конвейер в рамках языка программирования Python в среде Jupyter lab в виде «блокнота». Такой подход позволяет иметь возможность дополнительной настройки процессов пред- и пост-обработки данных, имея гибкость в этапах сборки моделей под конкретную задачу. Подготовленная модель в формате SBML, в случае скрупулезного подхода к аннотации элементов, сама по себе является хорошей иллюстрацией/документацией модели. Далее может быть использована во множестве профильных инструментов анализа.

На выходе разработанного конвейера получается модель в формате SBML, где специфицированы математические выражения каждой из подсистем. В нашем случае это модель экспрессии оперона. Так как модель фреймовая, для доработки требуется специ-

фикация получившегося множества сгенерированных параметров. В рамках инструментария Copasi [13] есть богатая библиотека вычислительных методов, а также инструментарий изменения параметров «на лету», когда вы изменяете в рамках некоторого интервала значения выбранных параметров «ползунками» (рис. 3), в результате чего мгновенно проводятся расчеты и отображаются результирующие кривые.

Заключение. Разработанный программный модуль объединяет в себе цикл задач по созданию модели метаболизма бактерии, включая учет регуляции оперона, через формулирование структурной составляющей, математической части и планирование вычислительных протоколов. Разрабатывая модель итеративно, внося изменения в структуру, обновления автоматически отражаются во всех местах финальной модели. Итоговая модель сохраняется в стандартном виде и может воспроизводиться во многих инструментах вычислительного анализа. Может быть не только выложена как приложение к статье, но и размещена в международных коллекциях биологических моделей, повышая охват заинтересованной аудитории.

Список литературы

1. FAEDER J. R., BLINOV M. L., HLAVACEK W. S. Rule-Based Modeling of Biochemical Systems with BioNetGen // *Systems Biology. Methods in Molecular Biology*. 2009. С. 113–167. Humana Press.
2. MACHADO D. и др. Fast automated reconstruction of genome-scale metabolic models for microbial species and communities // *Nucleic Acids Res.* 2018. Т. 46. № 15. С. 7542–7553.
3. КОЛЧАНОВ Н. А. и др. Генные сети // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013. Т. 17. № 4/2. С. 833–850.
4. РАТНЕР В. А. Молекулярно-генетическая система управления // *Природа*. 2001. Т. 3. С. 16–22.
5. КАЗАНЦЕВ Ф. В., др. Система автоматизированной генерации математических моделей генных сетей // *Информационный вестник ВОГИС*. 2009. Т. 13. № 1. С. 163–169.
6. DRAGER A. и др. SBMLsqueezer 2: context-sensitive creation of kinetic equations in biochemical networks // *BMC Syst. Biol.* 2015. Т. 9. № 1. С. 68.
7. ЛАКНОВА Т. Н. и др. Algorithm for the Reconstruction of Mathematical Frame Models of Bacterial Transcription Regulation // *Mathematics*. 2022. Т. 10. № 23. С. 4480.
8. LIKHOSHVAI V., RATUSHNY A. Generalized hill function method for modeling molecular processes // *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007. Т. 05. № 02b. С. 521–531.
9. SKIENA S. S. Graph Traversal // *The Algorithm Design Manual*. 2012. С. 145–190. Springer, London.
10. LANDINI P. и др. The leucine-responsive regulatory protein (Lrp) acts as a specific repressor for σ_s -dependent transcription of the *Escherichia coli* aidB gene // *Mol. Microbiol.* 1996. Т. 20. № 5. С. 947–955.
11. RIPPA V. и др. Specific DNA Binding and Regulation of Its Own Expression by the AidB Protein in *Escherichia coli* // *J. Bacteriol.* 2010. Т. 192. № 23. С. 6136–6142.
12. HUCKA M. и др. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models // *Bioinformatics*. 2003. Т. 19. № 4. С. 524–531.
13. KEATING S. M. и др. SBML Level 3: an extensible format for the exchange and reuse of biological models // *Mol. Syst. Biol.* 2020. Т. 16. № 8.
14. WELSH C. и др. libRoadRunner 2.0: a high performance SBML simulation and analysis library // *Bioinformatics*. 2023. Т. 39. № 1.
15. HOOPS S. и др. COPASI—a COmplex PATHway SIMulator // *Bioinformatics*. 2006. Т. 22. № 24. С. 3067–3074.
16. LIGON T. S. и др. GenSSI 2.0: multi-experiment structural identifiability analysis of SBML models // *Bioinformatics*. 2018. Т. 34. № 8. С. 1421–1423.



Лахова Татьяна Николаевна — младш. науч. сотр. сектора биоинформатики и информационных технологий в генетике Института цитологии и генетики СО РАН, E-mail: tlakhova@bionet.nsc.ru.

В область научных интересов входят математическое моделирование биологических систем и анализ данных.

Research interests include mathematical modeling of biological systems and data analysis.



Казанцев Федор Владимирович — канд. биол. наук, старш. науч. сотр. сектора компьютерного анализа и моделирования биологических систем Института цитологии и генетики СО РАН, E-mail: kazfdr@bionet.nsc.ru.

Области научных интересов: системная биология, биоинформатика в разделах математического и компьютерного моделирования генов, белковых, метаболических и сигнальных сетей. Участвовал в разработке серии предметно-ориентированных биологических интернет ресурсов и баз данных.

Research interests: systems biology, bioinformatics in the sections of mathematical and computer modeling of gene, protein, metabolic and signaling networks. Participated in the development of a series of subject-oriented biological Internet resources and databases.



Хлебодарова Тамара Михайловна — д-р. биол. наук, ведущ. науч. сотр. лаборатории молекулярно-генетических систем Института цитологии и генетики СО РАН, E-mail: tamara@bionet.nsc.ru.

Основное направление деятельности связано с изучением молекулярно-генетических ме-

ханизмов функционирования сложных биологических систем методами биоинформатики и математического моделирования.

The main direction of activity is related to the study of molecular-genetic mechanisms of functioning of complex biological systems by methods of bioinformatics and mathematical modeling.



Матушкин Юрий Георгиевич — канд. биол. наук, доцент, старш. науч. сотр., зав. лабораторией молекулярно-генетических систем Института цитологии и генетики СО РАН, E-mail: mat@bionet.nsc.ru.

Специалист в области молекулярной эволюции и математического моделирования молекулярно-генетических систем.

Specialist in molecular evolution and mathematical modeling of molecular genetic systems.



Лашин Сергей Александрович — канд. биол. наук, доцент, ведущ. науч. сотр. сектора биоинформатики и информационных технологий в генетике Института цитологии и генетики СО РАН, E-mail: lashin@bionet.nsc.ru.

Окончил в 2003 г. ММФ НГУ. Специалист в области математического и компьютерного моделирования биологических систем широкого круга — молекулярно-генетических, популяционно-генетических, экологических, разработки биоинформатических методов, программного обеспечения и баз данных.

Graduated in 2003 from MMF NSU. Specialist in the field of mathematical and computer modeling of biological systems of wide range — molecular-genetic, population-genetic, ecological, development of bioinformatic methods, software and databases.

Дата поступления — 01.11.2024