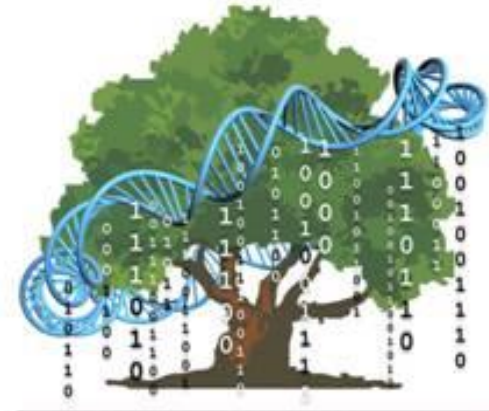




ИНТЕГРИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИОННО-КОМПЬЮТЕРНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

квалификационная работа на соискание степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.09 Математическая биология, биоинформатика

Соискатель:
Казанцев Федор Владимирович

Руководители:
к.б.н. Лашин С.А.

д.б.н. Лихошвай В.А.

Цели и задачи

Цель: разработка и развитие методов, алгоритмов и программ для построения и анализа иерархических математических моделей молекулярно-генетических систем и решение с их помощью содержательных задач системной биологии

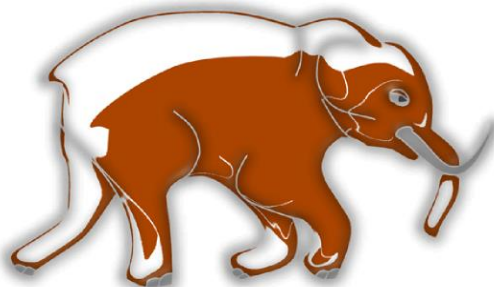
Задачи:

1. Развитие пакета программ SiBML для реконструкции и анализа математических моделей молекулярно-генетических систем (МГС). Разработка средств анализа математических моделей МГС для использования на высокопроизводительных вычислительных машинах.
2. Разработка базы данных моделей элементарных подсистем МГС и пакета программ, обеспечивающих хранение, широкие возможности поиска и экспорта моделей из базы, включая механизмы генерации комплексных моделей МГС.
3. Реконструкция и исследование математических моделей молекулярно-генетических систем бактерий (рода *Geobacillus*), растений (*Arabidopsis thaliana*) и животных (*Mus musculus*).

ПЛАТФОРМА

- Сохранение моделей элементарных подсистем для повторного использования.
- Генерация математических моделей с использованием готовых моделей подсистем.
- Вычислительные эксперименты с применением высокопроизводительных подходов

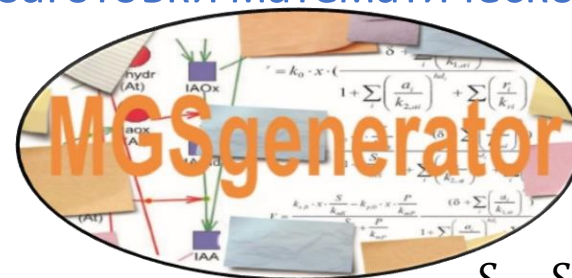
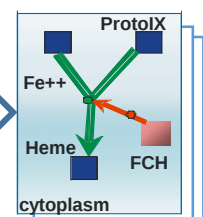
Сохранение моделей для повторного использования



MAMMOTH
Mathematical Models of biomolecular
sysTems

Структурная
модель

Генерация заготовки математической модели



$$V = \frac{k_0 \cdot x \cdot \frac{S_1}{k_1} \cdot \frac{S_2}{k_2}}{\left(1 + \frac{S_1}{k_3}\right) \cdot \left(1 + \frac{S_2}{k_4}\right)}$$

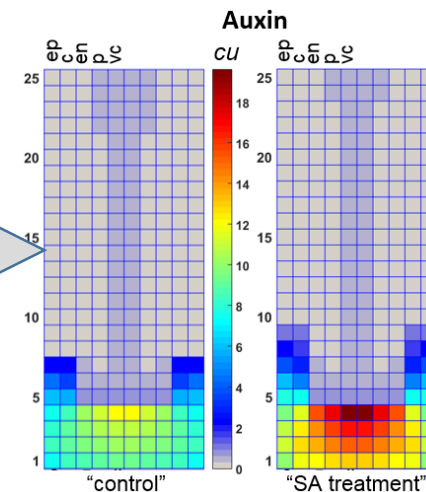
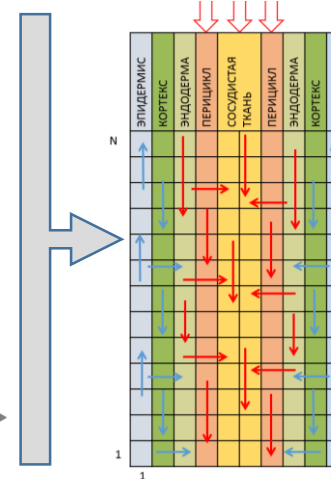
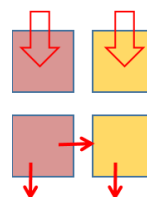
MGSmodeller

Построение математической модели

Модель

Вычисления

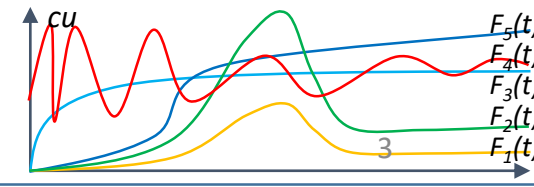
Модели
элементарных
подсистем



REST API

модели

Вычислительные
эксперименты на
мощностях
суперкомпьютеров



Положения выносимые на защиту

1. Разработанные инструменты *MGSgenerator*, *MGSmodeller* и база данных *MAMMOTH* формируют информационно-компьютерную платформу для реконструкции, исследования и накопления математических моделей молекулярно-генетических систем.
2. Математическое моделирование выявило различный вклад белков-транспортеров PIN в распределение концентрации морфогена ауксина в нише ствольных клеток корня *A. thaliana*.
3. Теоретически доказано, что фитогормон салициловая кислота в концентрации 10-50 *мкМоль/л* вызывает накопление морфогена ауксина в нише столовых клеток корня *A. thaliana*.

Выводы

1. Разработан программный комплекс MGSmodeller, ориентированный на поддержку вычислительных экспериментов по реконструкции и исследованию математических моделей молекулярно-генетических систем в терминах формализма SiBML. В рамках данного комплекса решена задача реконструкции и анализа моделей комплексных многокомпарментных биологических систем с применением высокопроизводительных вычислительных техник на суперкомпьютере. Показана возможность интеграции MGSmodeller со сторонними программами для расширения возможностей по анализу данных.
2. Разработан интернет-ресурс MAMMOTh, предоставляющий сервис по накоплению моделей молекулярно-генетических систем, созданных в рамках концепции «элементарных подсистем». Ресурс предоставляет возможность поиска моделей в коллекции с последующим их экспортом в разных форматах. Дополняет его программный комплекс MGSgenerator, генерирующий шаблонные математические модели для подсистем, которые еще не появились в базе.

Выводы

3. MGSmodeller, MGSgenerator и MAMMOTh, как интегральная информационно-компьютерная платформа, **позволили решить задачи реконструкции и анализа моделей** в серии исследований: исследование синтеза биоэтанола и молочной кислоты термофильными бактериями рода *Geobacillus*; исследование регуляторных механизмов поддержания плюрипотентности и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток животных (*Mus musculus*); исследование транспортных потоков гормона ауксина в структурах клеток корня растения (*A. thaliana*).
4. С использованием информационно-компьютерной платформы в исследовании моделей меристемы корня *A.thaliana* :
 - Показано что для поддержания ниши стволовых клеток меристемы корня достаточно одного транспортера ауксина, дополнительные транспортеры обеспечивают устойчивость ниши стволовых клеток к изменяющимся условиям среды.
 - Впервые показана морфогенетическая роль низких концентраций салициловой кислоты (10-50 мкМоль/л) в развитии корня *A.thaliana*.

Публикации

Статьи: **11** по теме диссертации (17 всего)

1. Pasternak T, Groot E, **Kazantsev F**, Teale W, Omelyanchuk N , Kovrizhnykh V, Palme K, Mironova V. Salicylic Acid Affects Root Meristem Patterning via Auxin Distribution in a Concentration-Dependent Manner // Plant Physiol 2019; 180: 1725–1739. (IF: 6.305, WOS, SCOPUS)
2. **Kazantsev F**, Akberdin I, Lashin S, Ree N, Timonov V , Ratushny A , Khlebodarova T , Likhoshvai V. MAMMOTH: A new database for curated mathematical models of biomolecular systems // J Bioinform Comput Biol 2018; 16: 1740010. (IF: 0.845, WOS, SCOPUS)
3. **Казанцев Ф.В.**, Акбердин И.Р., Подколотный Н.Л., Лихошвай В.А. Новые возможности системы MGSm modeller // Вавиловский журнал генетики и селекции, том 16, № 4/1, октябрь 2012. с. 799-804 (БАК)
4. Mironova V.V., Novoselova E.S., Doroshkov A.V., **Kazantsev F.V.**, Omelyanchuk N.A., Kochetov A.V., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. Combined *in silico/in vivo* analysis of mechanisms providing for root apical meristem self-organization and maintenance // Annals of botany 2012. 110 (2). pp. 349-360. (IF: 3.449, WOS, SCOPUS)
5. **Казанцев Ф.В.**, Акбердин И.Р., Безматерных К.Д., Лихошвай В.А. Система автоматизированной генерации математических моделей генных сетей // Информационный вестник ВОГиС, Т. 13. N. 1. 2009. С. 163-169 (БАК)

Публикации

Статьи с результатами, полученными с помощью интегральной платформы:

6. Акбердин И.Р., Иванисенко Н.В., **Казанцев Ф.В.**, Ощепкова Е.А., Омелянчук Н.А., Матушкин Ю.Г., Афонников Д.А. Моделирование механизмов регуляции поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток: кинетический и стохастический подходы // Математическая биология и биоинформатика, 2014, 9(2), стр. 504-517. (BAK, SCOPUS)
7. 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 // Journal of bioinformatics and computational biology. J. Bioinform. Comput. Biol. 2013, V.11 DOI: 10.1142/S0219720013400106. (IF: 0.845, WOS, SCOPUS)
8. Нуриддинов М.А., **Казанцев Ф.В.**, Розанов А.С., Козлов К.Н., Пельтек С.Е., Колчанов Н.А., Акбердин И.Р. Математическое моделирование синтеза биоэтанола и молочной кислоты термофильными бактериями рода *geobacillus* // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2013, том 17, № 4/1, 2013. с. 686-704 (BAK)
9. Акбердин И.Р., **Казанцев Ф.В.**, Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Гайнова И.А., Королев В.К., Медведев А.Е. Компьютерная система интеграции модулей для автоматической генерации и численного анализа математических моделей молекулярно-генетических систем // СибЭМЖ. 2009, Том VI. стр. 440-456. (BAK, SCOPUS, WOS)
10. Акбердин И.Р., **Казанцев Ф.В.**, Омелянчук Н.А., Лихошвай В.А. Математическое моделирование метаболизма ауксина в клетке меристемы побега растения // информационный вестник ВОГиС, Т. 13. N. 1. 2009. С. 170-175 (BAK)
11. 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, Т. 13. N. 1. 2009. С. 176-185. (BAK)

Авторские свидетельства на программы и базы данных

1. Лихошвай В.А., **Казанцев Ф.В.**, ..., Лашин С.А., ... Компьютерная система для конструирования, расчета и анализа моделей молекулярно-генетических систем (МГСмоделлер). СВИДЕТЕЛЬСТВО №2008612820, 9 июня 2008.
2. Лихошвай В.А., **Казанцев Ф.В.**, ... Программа автоматической генерации математических моделей генных сетей (МГСгенератор). СВИДЕТЕЛЬСТВО №2008611941, 18 апреля 2008
3. Лихошвай В.А., ..., **Казанцев Ф.В.**, ... Программа визуализации и компиляции математических моделей генных сетей (МГСмодели). СВИДЕТЕЛЬСТВО № 2011616329, 12 августа 2011.
4. Лихошвай В.А., ..., **Казанцев Ф.В.**, ..., Лашин С.А., ... База данных «Элементарные подсистемы: метаболизм *E.coli*» (ЭлСи: *E.coli*). СВИДЕТЕЛЬСТВО № 2012620064, 16 января 2012.
5. Акбердин И.Р., Нуриддинов М.А., **Казанцев Ф.В.**, Пельтек С.Е. Программа для исследования кинетической модели биосинтеза молочной кислоты термофильными бактериями рода *Geobacillus* (Элси: Geobac). СВИДЕТЕЛЬСТВО № 2014610722, 16 января 2014.