

На правах рукописи

Казанцев Федор Владимирович

**ИНТЕГРИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИОННО-
КОМПЬЮТЕРНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Математическая биология, биоинформатика

03.01.09

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата биологических наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в секторе компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Научный руководитель: **Лашин Сергей Александрович**
к.б.н., зав. сектором компьютерного анализа и моделирования биологических систем ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск

Лихошвай Виталий Александрович

д.б.н., ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск

Официальные оппоненты: **Щербаков Дмитрий Юрьевич**
д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики, ФГБНУ «Лимнологический институт СО РАН», г. Иркутск

Антонец Денис Викторович
к.б.н. с.н.с. теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. г. Новосибирск

Ведущее учреждение: ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
Минобрнауки России, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020г. на утреннем заседании диссертационного совета Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», в конференц-зале Института по адресу:
пр. академика Лаврентьева 10, г. Новосибирск, 630090,
тел.: (383) 363-49-06 (1321); факс: (383) 333-12-78;
e-mail: dissov@bionet.nsc.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИЦиГ СО РАН и на сайте института www.bionet.nsc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Хлебодарова Т. М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сегодня подходы математического моделирования все чаще рассматриваются как основной инструмент для интеграции и анализа экспериментальных данных и системного исследования динамических биологических систем. Независимо от того, в каком формализме будет разработана конечная математическая модель динамических биологических систем, процесс их реконструкции лучше осуществлять путём декомпозиции на отдельные «элементарные» подсистемы. Такие подсистемы могут рассматриваться как «строительные блоки», которые используются для описания/представления конкретных биомолекулярных функций и/или элементарных процессов биологических подсистем. Подход представления моделей в виде комбинации элементарных подсистем является естественным, в силу самой природы организации биологических систем. Имеются естественные уровни иерархии в организации организмов – естественное разбиение на функциональные подсистемы. *Моделью элементарной подсистемы (МЭП)* мы будем называть минимальную модель подсистемы, которой достаточно для осуществления заданной функции.

Развивающиеся подходы стандартного представления таких модульных моделей (Hucka *et al.*, 2003; Miller *et al.*, 2010; Sorokin *et al.*, 2015; Galdzicki *et al.*, 2014) и их поддержка программами вычислительного моделирования как общего назначения (Somogyi *et al.*, 2015; Lopez *et al.*, 2014; Shapiro and Mjolsness, 2016; Prlic *et al.*, 2012), так и узкоспециальными системами (Funahashi *et al.*, 2008; Hoops *et al.*, 2006; Harris *et al.*, 2016) все еще не покрывают многие вопросы в задачах реконструкции моделей, их численного анализа и визуализации результатов исследования. Разработанная в ИЦиГ СО РАН концепция/язык моделирования SiBML (Likhoshvai, Matushkin *et al.*, 2001; Likhoshvai and Ratushnyi, 2007) закрывает большой пласт вопросов в реконструкции комплексных многокомпарментных моделей в полуавтоматическом режиме, что является перспективным заделом для дальнейшего развития. Данная работа посвящена развитию этого подхода с применением современных вычислительных возможностей.

Цели и задачи работы

Целью настоящей работы является 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.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие 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*).

Научная новизна

С использованием современных методов и технологий программирования разработан оригинальный компьютерный инструментарий MGSmodeller для реконструкции моделей молекулярно-генетических систем широкого профиля, основанный на принципах блочно-модульной концепции моделирования. Инструментарий позволяет проводить комплексный анализ моделей с применением высокопроизводительных вычислительных систем.

Исследование серии моделей особенностей распределения фитогормона ауксина в структуре клеток корня с применением разработанного инструментария позволило выявить минимальный и достаточный набор белков транспортёров ауксина для обеспечения нормальной работы корня растения *Arabidopsis thaliana*.

Впервые методами математического моделирования был исследован эффект влияния салициловой кислоты на активность белков транспортёров фитогормона ауксина в клетках корня *A. thaliana*. В вычислительных экспериментах показано увеличение концентрации морфогена (ауксина) в клетках эпидермиса, кортекса и эндодермы при воздействии низкими концентрациями экзогенной салициловой кислоты. Увеличение концентрации морфогена предсказало увеличение интенсивности делений в этих тканях, что было подтверждено экспериментально группой Клауса Пальме в университете города Фрайбург.

Теоретическая и практическая ценность

Разработанная интегральная информационно-компьютерная платформа активно используется в работе отдела системной биологии ИЦиГ СО РАН. Она была использована в исследованиях: синтеза биоэтанола и молочной кислоты термофильными бактериями рода *Geobacillus* (Нуриддинов и др., 2013); регуляторных механизмов поддержания плюрипотентности и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток животных (Акбердин и др., 2014); транспортных потоков гормона ауксина по структурам клеток корня растений (Лихошвай и др., 2009; Mironova *et al.*, 2010, 2012; Novoselova *et al.*, 2013, 2015; Hong *et al.*, 2017).

Разработанная серия моделей распределения гормона ауксина в тканях корня растения: (а) позволила проследить в динамике самоорганизацию его потоков с помощью белков транспортёров PIN; (б) показала механизмы поддерживающие нормальное развитие корня в растениях нокаутах по генам белков транспортёров PIN; (в) позволила выявить изменения анатомии кончика корня в ответ на обработку салициловой кислотой (10-50 мкМоль/л). В развитии моделирования растительных систем, накапливая модели подсистем корня, а затем и остальных органов, поэтапно приблизимся к модели виртуального растения, на которой можно будет исследовать и прогнозировать воздействие факторов окружающей среды на промышленно-важные свойства растений.

Полученные в диссертации результаты, и в частности, созданная интернет доступная база моделей MAMMOTh с коллекцией адаптированных элементарных подсистем дыхания *E. coli*, используются в чтении лекционного курса на кафедре информационной биологии НГУ.

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-транспортёров PIN в распределение концентрации морфогена ауксина в нише стволовых клеток корня *A. thaliana*.
3. Теоретически показано, что фитогормон салициловая кислота в концентрации 10-50 мкМоль/л вызывает накопление морфогена ауксина в нише столовых клеток корня *A. thaliana*.

Апробация работы

Материалы работы вошли в отчёты по грантам РНФ и РФФИ. Результаты работы были представлены на всероссийских, международных научных конференциях и школах молодых учёных в Новосибирске (BGRS/SB 7,9,10,12; “Беляевские Чтения” 2017 и др.), Москве (международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» 2011), Дубне (2016), Ростове-на-Дону (VI конгресс ВОГИС), Гётеборге (ЕСМТВ 2014), Берлине (BREW 2013), Кракове (ЕСМТВ 2011) и др.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 31 рисунок и 14 таблиц. Список литературы включает 178 ссылок. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав с описанием результатов работы, заключения, выводов, списка литературных источников и двух приложений.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК, 5 авторских свидетельств на программное обеспечение и базы данных, 55 тезисов конференций.

Личный вклад автора

Основная часть работы выполнена автором самостоятельно. В работах по исследованию моделей эмбриональных стволовых клеток животных и исследованию метаболизма бактерий *Geobacillus spp.* автор принимал участие в создании моделей, проведении вычислительных экспериментов и обсуждении результатов моделирования. В исследовании растительных систем автор принимал непосредственное участие в обсуждении постановок задач, реконструкции моделей, проведении вычислительных экспериментов и анализе результатов.

Благодарности. Автор выражает благодарность и глубокую признательность заведующему сектором и научному руководителю к.б.н. Лашину С.А., а также д.б.н. Лихошваю В.А., к.б.н. Ратушному А.В., к.б.н. Акбердину И.Р., к.б.н. Мироновой В.В., Омелянчук Н.А. и к.т.н. Деменкову П.С. за консультации и плодотворные научные дискуссии. Автор выражает благодарность академику Колчанову Н.А. и всем сотрудникам Отдела Системной Биологии ИЦиГ СО РАН. Без их поддержки эта работа не состоялась бы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературы

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы. В разделе 1.1. описан блочно-модульный подход моделирования многокомпарментных молекулярно-генетических систем (МГС). Представлены преимущества в создании, сопровождении и повторном использовании моделей из таких блоков. В следующем разделе описаны существующие программные инструменты для реконструкции и исследования моделей МГС. Эти инструменты разделены на три категории по объёму ручной работы в процессе создания математических моделей МГС. В заключении по обзору литературы представлены направления, в рамках которых стоит развивать усилия в рамках сообщества системных биологов для достижения возможности построения масштабных моделей живых организмов.

Глава 2. Разработка среды моделирования МГС

В разделе 2.1 описан язык спецификации моделей МГС – SiBML, который служит основой для разрабатываемого инструментария моделирования. Описаны основные понятия, лексемы отношения структур языка, принципы описания математических моделей и правила интеграции нескольких моделей в более комплексные структуры моделей целевых молекулярно-генетических систем. В разделе 2.2 описана разработанная среда моделирования в терминах языка SiBML, получившая название MGSmodeller (см. Рис. 1).

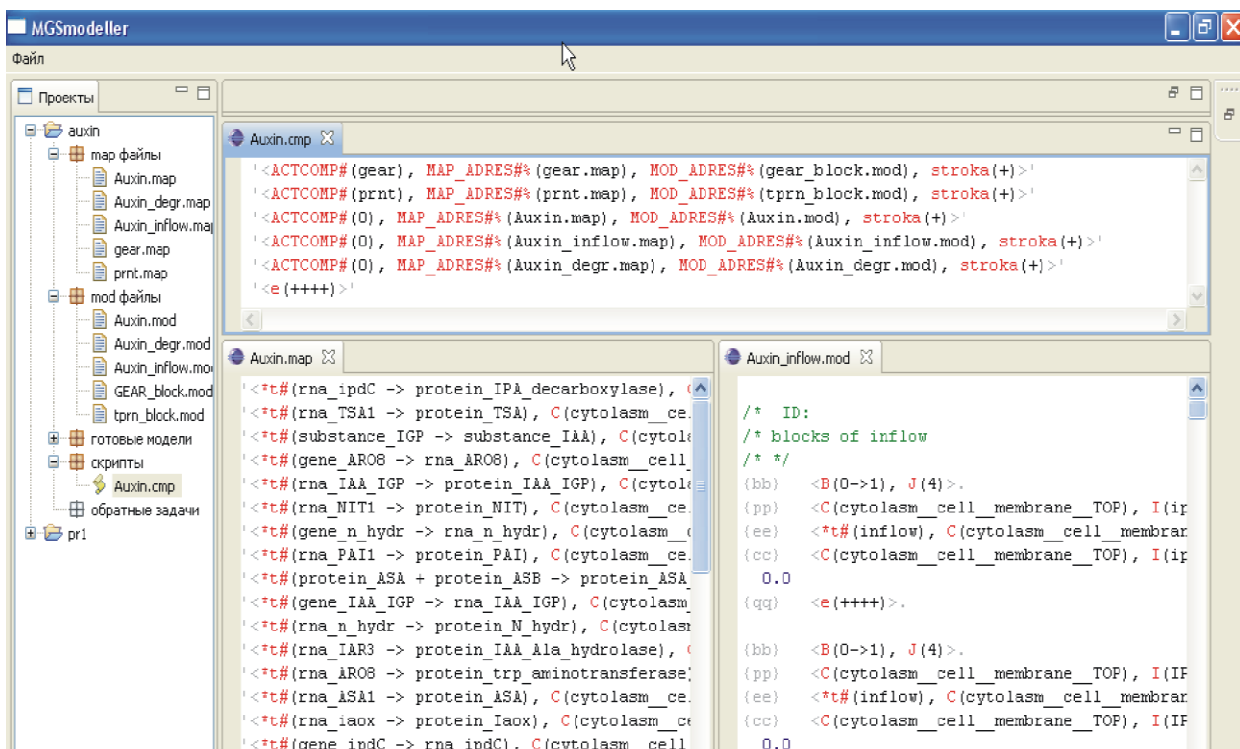


Рисунок 1. Графический интерфейс системы MGSmodeller.

MGSmodeller предоставляет набор программных инструментов, расширяющих возможности базовых инструментов SiBML (Казанцев и др., 2012). В разделе 2.3 описаны возможности по анализу результатов вычислительных экспериментов в полуавтоматическом виде. В тексте приведён ряд примеров такой обработки в исследованиях распределения гормона ауксина в ансамбле клеток корня, представленных и прямоугольными полигонами, и гексагональными структурами. В разделе 2.4 описаны возможности среды MGSmodeller по выполнению вычислительных экспериментов на высокопроизводительных платформах. Возможности по интеграции со сторонними инструментами анализа моделей. В этом режиме проявляются все преимущества разработанного подхода – возможность проверки сотен наборов параметров за единицу времени, получая по итогу предобработанные сводные картины данных для дальнейшего анализа.

В этом же разделе описано применение возможностей высокопроизводительного анализа моделей в исследовании биосинтеза этанола, лактата и ацетата в бактериальной клетке *Geobacillus spp.* и в исследовании механизмов регуляции поддержания состояния плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток животных (*Mus musculus*). Первая модель включала 22 переменные и 127 параметров. Вторая модель содержала 12 переменных и 27 параметров. Большая часть значений параметров в этих моделях были подобраны при их адаптации к экспериментальным данным в вычислительных экспериментах, которые проводились на высокопроизводительном вычислительном кластере ЦКП «Биоинформатика» ССКЦ СО РАН.

Благодаря расширенной функциональности программного комплекса MGSmodeller/SiBML были оперативно закрыты потребности математического анализа моделей в исследованиях: синтеза биоэтанола и молочной кислоты термофильными бактериями рода *Geobacillus* (Нуриддинов и др., 2013); регуляторных механизмов поддержания состояния плюрипотентности и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток животных (Акбердин, Иванисенко и др., 2014); метаболизма гормона ауксина в клетке меристемы побега (Акбердин, Казанцев и др., 2009) и транспортных потоков ауксина в структурах клеток корня растения (Лихошвай и др., 2009; Novoselova *et al.*, 2013, 2015; Mironova *et al.*, 2010, 2012; Pasternak *et al.*, 2019; Hong *et al.*, 2017).

Глава 3. Моделирование потока ауксина в корне *A. thaliana*

В разделе 3.1 описана модель корня с двумерной структурой, интегрированная на основе моделей (Grieneisen *et al.*, 2007) и (Mironova *et al.*, 2010), в которой учтены процессы ауксин-зависимого биосинтеза белков транспортёров PIN1, PIN2 и PIN3 (в модели подразумевается интегральная активность белков PIN3, PIN4 и PIN7). В работе использовались экспериментальные данные, предоставленные коллегами из Университета г. Фрайбург. В качестве экспериментальных объектов выступают корни проростков *A. thaliana* 3-5 дней после прорастания дикого типа и линии трансгенных растений DR5::GFP, PIN::PIN-GFP и другие.

В разделе 3.2 сформулирована модель меристемы корня «ММК» (см. Рис. 2): Структура процессов, учтённых в модели; Математические модели элементарных подсистем ММК; Обобщённое математическое описание модели ММК.

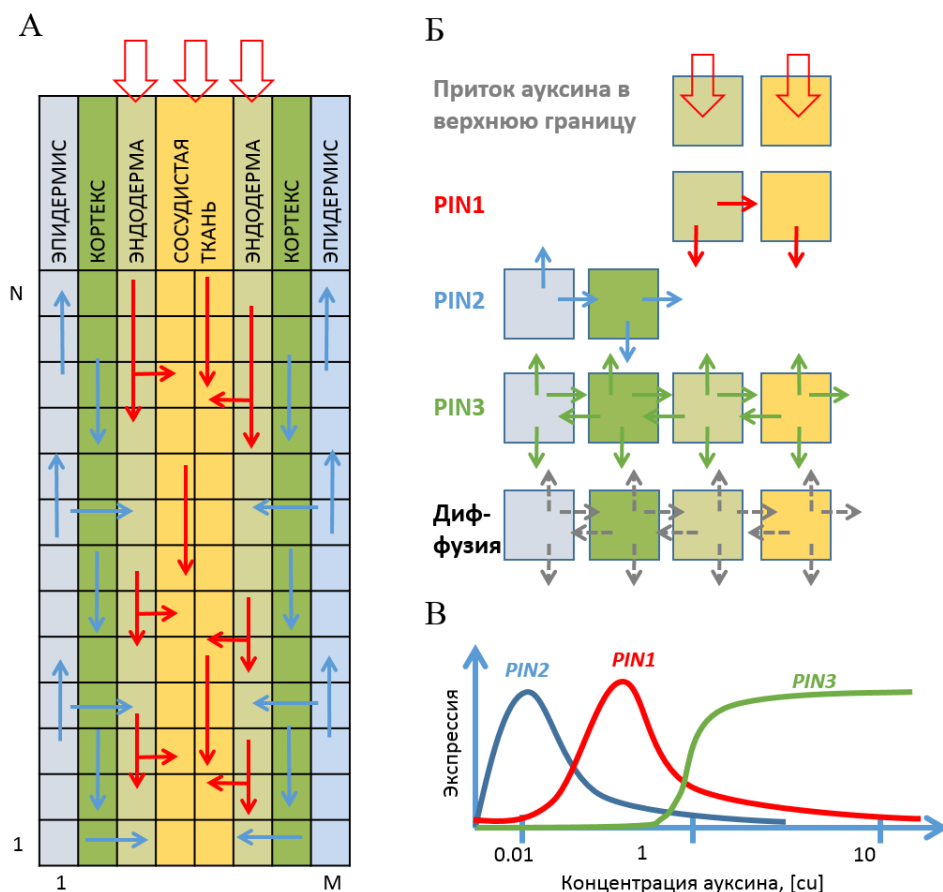


Рисунок 2. Схема модели меристемы корня «ММК». А) Структура моделируемого клеточного ансамбля с направлениями потоков ауксина. Б) схема мест синтеза белков транспортёров и определяющее ими направление транспорта ауксина. Цветом задана принадлежность к слоям клеток из пункта А. В) профиль экспрессии белков транспортёров в зависимости от концентрации ауксина в клетке.

На рисунке 2 показана структура модели с областью моделирования размером 8x20 клеток, которая соответствует продольному срезу корня – 8 слоёв тканей корня в 20 рядов клеток. Итоговый размер этой математической модели получился в 240 уравнений и 30 параметров (Mironova *et al.*, 2012). Подходы, заложенные в данных решениях, позволили, описав 12 элементарных подсистем, формирующих процессы одной клетки, реконструировать математическую модель, соответствующую ансамблю клеток размером 8x20, и серии моделей размерностью 8x100, 8x50, 8x35, 8x15, 8x10 и 8x5 клеток, которые использовались для проверки ряда гипотез функционирования модели. В вычислительных экспериментах показано, что процессы, на которых построена модель, способны удерживать максимум концентрации ауксина в широком диапазоне длин корня, осуществляя поддержку функции ниши стволовых клеток корня (НСК). Они достаточны для регулирования поддержания функции НСК в развивающемся корне. Этот феномен наблюдается на моделях меристемы разной длины (вплоть до 100 рядов клеток) (см. Рис. 3). В рамках получившейся модели возможно исследовать проявления мутаций по генам белков транспортёров ауксина. Было показано, что паттерн распределения ауксина с максимумом в зоне НСК достижим и при активности всего нескольких белков транспортёров (показано установление паттерна ауксина на моделях мутантов с нокаутами *PIN2*, *PIN3*, *PIN2 PIN3*).

В разделе 3.3 рассмотрена расширенная версия модели ММК на которой проводилось исследование влияния салициловой кислоты на меристему корня *A. thaliana* (МСК), опираясь на экспериментальные данные Клауса Пальме из университета г. Фрайбург. В предоставленных данных при обработке проростков *A. thaliana* экзогенной 30 μM салициловой кислотой проявляются следующие явления (Pasternak *et al.*, 2019): Наблюдается характерный паттерн распределения ауксина с максимумом концентрации в зоне покоящегося центра ниши стволовых клеток корня; Наблюдается увеличение интенсивности (в 3 раза) маркера ауксина в клетках меристемы корня, свидетельствующее о наличии базального синтеза ауксина во всех клетках; Наблюдается изменение интенсивности маркера белков транспортёров PIN1 (в 1.3 раза); Наблюдается изменение интенсивности маркера белков транспортёров PIN2 (в 0.4 раза); Наблюдается изменение интенсивности маркера белков транспортёров PIN7 (в 0.6 раз).

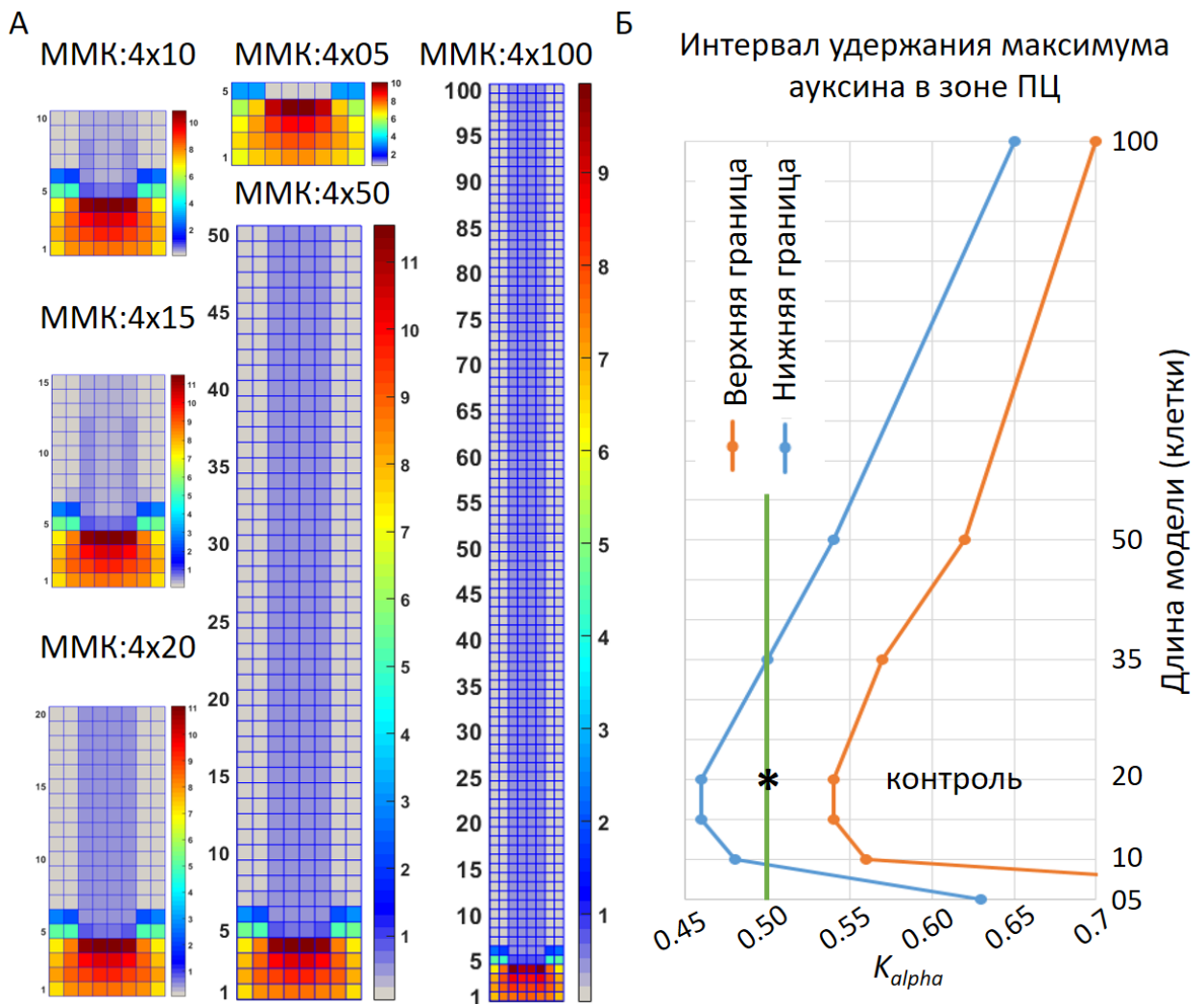


Рисунок 3. А) Варианты распределения ауксина по структуре клеток моделируемого корня в стационаре на моделях «ММК.контроль». Б) Сводная диаграмма на которой отмечены интервалы значений параметра k_{alpha} в границах которого (Синяя – нижний предел, Оранжевая – верхний предел) удерживается максимум концентрации ауксина в зоне покоящегося центра (4 ряд клеток от кончика). По оси ОХ отложены значения интенсивности притока ауксина в модель (k_{alpha}). По оси ОУ отмечены размеры моделей на которых варьировались параметры. Звёздочкой отмечены значения модели «ММК.контроль». Зелёным отмечен параметр k_{alpha} который был выбран как контроль. Шкалы в условных концентрационных единицах.

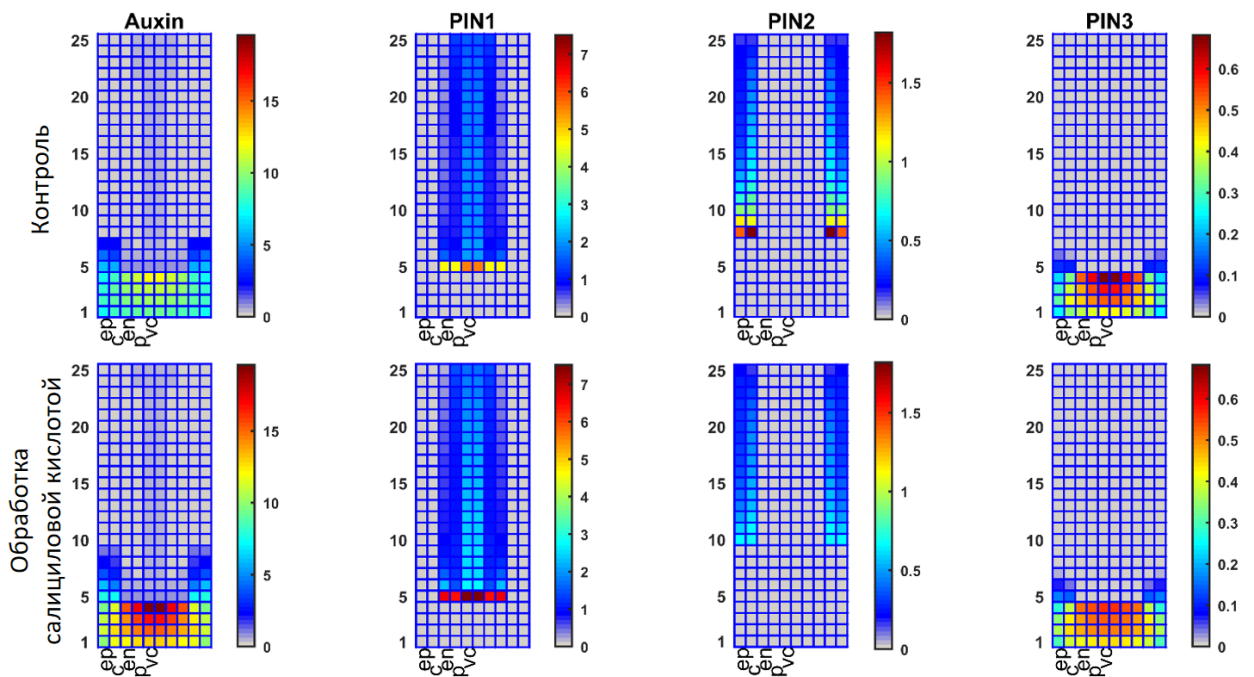


Рисунок 4. Распределение ауксина и белков транспортёров в стационаре для моделей «МСК.контроль» и «МСК.гетерогенный_эффект» (результат воздействия салициловой кислоты). Шкалы в условных концентрационных единицах.

В вычислительных экспериментах показано, что именно гетерогенный эффект (одновременное изменение параметров влияния) влияния салициловой кислоты на биосинтез ауксина и активности белков транспортёров позволяет получить характерный паттерн ауксина с максимумом в зоне покоящегося центра (см. Рис. 4).

Кроме того, анализ результатов вычислительных экспериментов показал повышение концентрации ауксина в слоях эпидермиса, кортекса и эндодермы, по отношению к контролю, и понижение в сосудистых слоях (см. Рис. 5). Повышение концентрации морфогена (ауксина) должно было отразиться на развитии корня. Опираясь на данное предположение, были более подробно изучены экспериментальные данные (корни после обработки 30 μM салициловой кислоты) в системе iRoCS Toolbox. Действительно, при обработке салициловой кислотой на 5 день после прорастания наблюдаются изменения в структуре ниши стволовых клеток корня, а также наблюдаются периклиналильные деления клеток (см. Рис. 5 Б-Д).

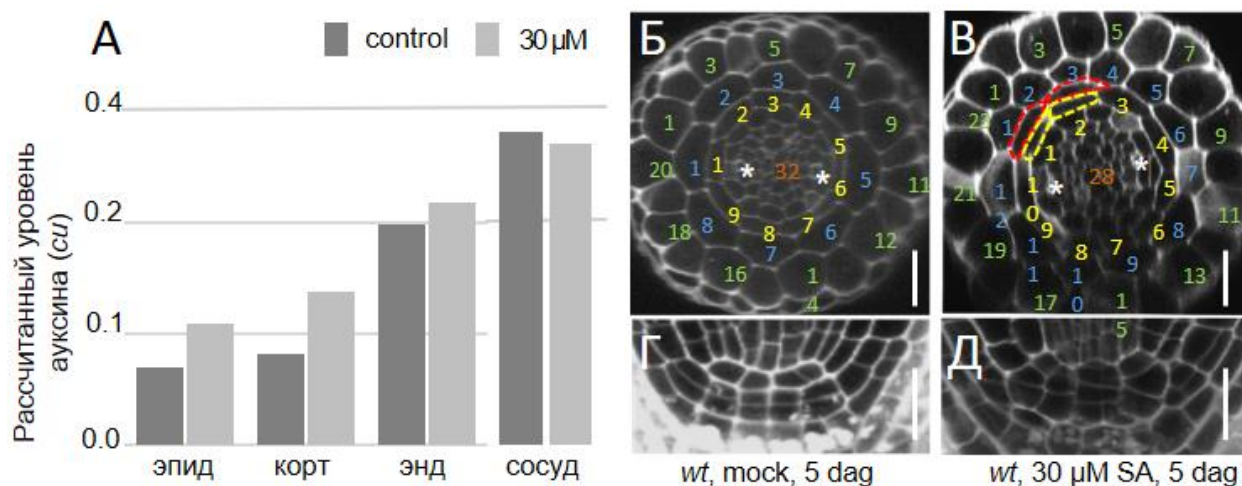


Рисунок 5. А) Модель МСК предсказала накопление ауксина во внешних слоях корня (эпидермис, кортекс и эндодерма) и истощение в сосудистой ткани в корнях, обработанных $30 \mu\text{M}$ салициловой кислоты (сi – концентрация ауксина) в клетках с 10 по 20 в соответствующем слое. Анатомическая структура корня дикого типа возраста 5 дней после прорастания (Б, Г), в сравнении с корнями того же возраста, но прошедшие обработку $30 \mu\text{M}$ салициловой кислоты (В, Д). Белыми звёздочками отмечены клетки протофлоэмы. В) Увеличение количества клеточных слоёв эпидермиса, кортекса и эндодермы и уменьшение клеточных слоёв сосудистой ткани. Переклинные деление клеток в эндодерме порождают клетки среднего кортекса (красный) и эндодермы (желтый). (Pasternak *et al.*, 2019)

Глава 4 База моделей элементарных подсистем MAMMOTH

В данной главе описан разработанный интернет ресурс MAMMOTH (mammoth.biomodelsgroup.ru) как структурированное хранилище адаптированных к экспериментальным данным математических моделей элементарных подсистем. В этой базе размещена созданная в ИЦиГ СО РАН коллекция моделей элементарных подсистем, ассоциированных с несколькими метаболическими путями бактерии *E. coli*. В разделе 4.1 описана структура базы данных. Каждая модель в базе имеет следующие три части: (1) Структурное представление, которое содержит сущности, формирующие процесс и их стехиометрические параметры, а также ссылки на публичные источники (EcoCyc, KEGG, PubChem); (2) математическое представление с законом протекания процесса и заданными параметрами модели; (3) список конкретных значений параметров модели. В разделе 4.2 представлен графический интерфейс пользователя и правила поиска, выбора и экспорта моделей

из базы. В разделе 4.3 представлен интерфейс доступа к данным базы, построенный по технологии REST API. Благодаря этому интерфейсу возможно обращаться к данным базы из кода программ написанных на языках высокого уровня или инженерных сред моделирования. В приложении 2 описан пример работы с этим интерфейсом на языке программирования Python.

В разделе 4.4 описана система MGSgenerator (Казанцев и др., 2009), как дополнение к базе, которое генерирует описание математической модели по поданной на вход структурной организации подсистем.

Идея «блочно-модульной» реконструкции, реализованная в пакете программ, описанных в главе 4, позволяет автоматизировать часть работ по подготовке математических моделей, их расчёту и анализу результатов моделирования с применением высокопроизводительных вычислительных решений (см. Рис. 6).

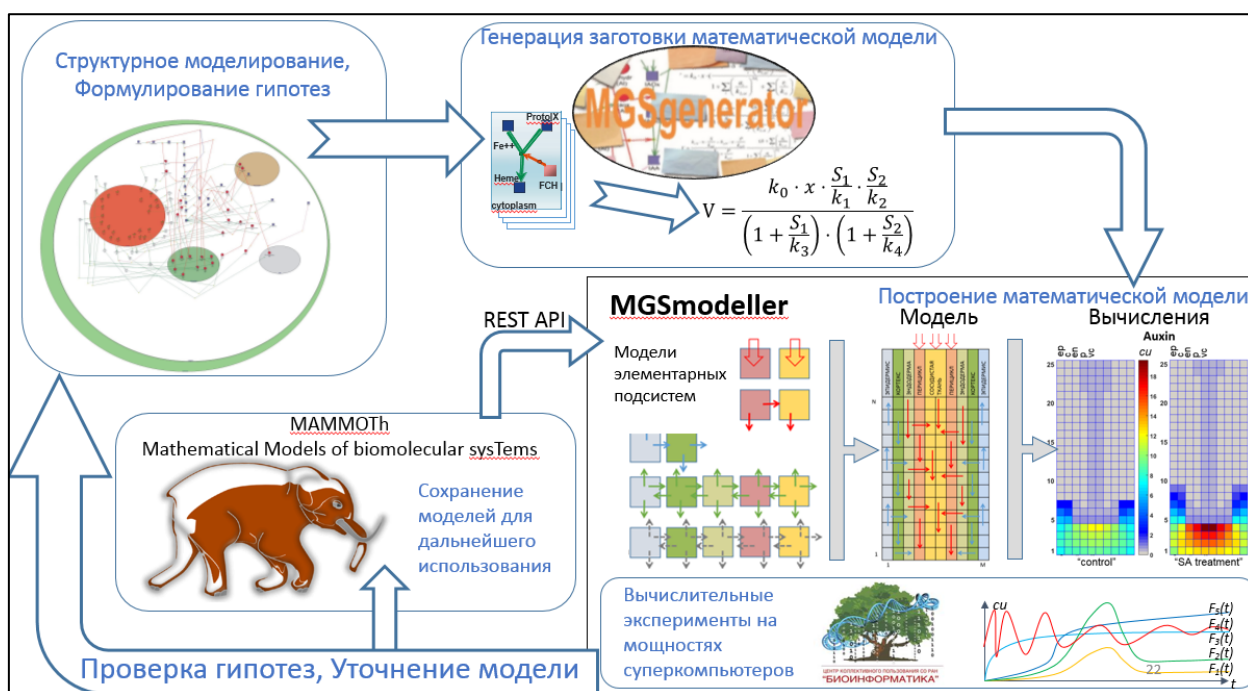


Рисунок 6. Схема информационных потоков в интегральном подходе моделирования молекулярно-генетических систем, построенном на наборе разработанных инструментов.

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 ещё не появились в базе.

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 состояния 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/литр) в развитии корня *A.thaliana*.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

Статьи в журналах

1. Pasternak T, Groot E, **Kazantsev F**, Teale W, Omelyanchuk N , Kovrizhnykh V, Palme K, Mironova V. (2019) Salicylic Acid Affects Root Meristem Patterning via Auxin Distribution in a Concentration-Dependent Manner. *Plant Physiol* 180:1725–1739. doi: 10.1104/pp.19.00130.
2. **Kazantsev F**, Akberdin I, Lashin S, Ree N, Timonov V , Ratushny A , Khlebodarova T , Likhoshvai V. (2018) MAMMOTH: A new database for curated mathematical models of biomolecular systems. *J Bioinform Comput Biol* 16:1740010. doi: 10.1142/S0219720017400108.

3. Акбердин ИР, Иванисенко НВ, **Казанцев ФВ**, Ощепкова ЕА, Омелянчук НА, Матушкин ЮГ, Афонников ДА. (2014) Моделирование механизмов регуляции поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток: кинетический и стохастический подходы. Математическая биология и биоинформатика 9(2):504-517.
4. Novoselova ES, Mironova VV, Omelyanchuk NA, **Kazantsev FV**, Likhoshvai VA. (2013) Mathematical modeling of auxin transport in protoxylem and protophloem of *Arabidopsis thaliana* root tips. Journal of bioinformatics and computational biology. J. Bioinform. Comput. Biol 11(1):1340010. doi:10.1142/S0219720013400106.
5. Нуриддинов МА, **Казанцев ФВ**, Розанов АС, Козлов КН, Пельтек СЕ, Колчанов НА, Акбердин ИР. (2013) Математическое моделирование синтеза биоэтанола и молочной кислоты термофильными бактериями рода *Geobacillus*. Вавиловский журнал генетики и селекции 17(4/1):686-704.
6. **Казанцев ФВ**, Акбердин ИР, Подколотный НЛ, Лихошвай ВА. (2012) Новые возможности системы MGSmodeller. Вавиловский журнал генетики и селекции 16(4/1):799-804.
7. Mironova VV, Novoselova ES, Doroshkov AV, **Kazantsev FV**, Omelyanchuk NA, Kochetov AV, Mjolsness E, Likhoshvai VA. (2012) Combined *in silico/in vivo* analysis of mechanisms providing for root apical meristem self-organization and maintenance. Annals of botany 110(2): 349-360.
8. Акбердин ИР, **Казанцев ФВ**, Лихошвай ВА, Фадеев СИ, Гайнова ИА, Королев ВК, Медведев АЕ. (2009) Компьютерная система интеграции модулей для автоматической генерации и численного анализа математических моделей молекулярно-генетических систем. СибЭМЖ. VI:440-456.
9. **Казанцев ФВ**, Акбердин ИР, Безматерных КД, Лихошвай ВА. (2009) Система автоматизированной генерации математических моделей генных сетей. Информационный вестник ВОГиС 13(1):163-169.
10. Акбердин ИР, **Казанцев ФВ**, Омелянчук НА, Лихошвай ВА. (2009) Математическое моделирование метаболизма ауксина в клетке меристемы побега растения. Информационный вестник ВОГиС 13(1):170-175.
11. Лихошвай ВА, Омелянчук НА, Миронова ВВ, **Казанцев ФВ**, Акбердин ИР, Королев ВК, Фадеев СИ, Колчанов НА. (2009) Моделирование регуляции ауксином инициации латеральных органов у *Arabidopsis thaliana* L. Информационный вестник ВОГиС 13(1):176-185.

Авторские свидетельства на программное обеспечение и базы данных

1. Лихошвай В.А., **Казанцев Ф.В.**, Акбердин И.Р., Безматерных К.Д. Программа автоматической генерации математических моделей генных сетей (МГСгенератор) / Software tool for mathematical models autogeneration on basis of the gene networks structure (MGSgenerator), СВИДЕТЕЛЬСТВО №2008611941, 18 апреля 2008
2. Лихошвай В.А., **Казанцев Ф.В.**, Акбердин И.Р., Безматерных К.Д. Лашин С.А., Подколодная Н.Н., Ратушный А.В. Компьютерная система для конструирования, расчета и анализа моделей молекулярно-генетических систем (МГСмоделлер) / A computer system for reconstruction/ Calculation and analysis mathematical models of molecular genetic system (MGSmodeller), СВИДЕТЕЛЬСТВО №2008612820, 9 июня 2008.
3. Лихошвай В.А., Акбердин И.Р., **Казанцев Ф.В.**, Насонов В.В., Тимонов В.С. Программа визуализации и компиляции математических моделей генных сетей (МГСмодели) / Software tool for gene networks mathematical models view and compile (MGSmodelsDB). СВИДЕТЕЛЬСТВО № 2011616329, 12 августа 2011.
4. Лихошвай В.А., Акбердин И.Р., **Казанцев Ф.В.**, Ри М.Т., Ри Н.А., Хлебодарова Т.М., Лашин С.А., Ощепкова Е.А., Ратушный А.В. База данных «Элементарные подсистемы: метаболизм E.coli» (ЭлСи: *E.coli*) / Database «Elementary subsystems: E.coli metabolism» (ElSy: *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: Геобас) СВИДЕТЕЛЬСТВО № 2014610722, 16 января 2014.

