

Язык моделирования молекулярно-генетических систем *SiBML**

Ф.В. Казанцев, В.В. Миронова, Е.С. Новоселова, Н.Л. Подколотный, В.А. Лихошвай

Институт Цитологии и Генетики СО РАН

Одним из центральных вопросов системной биологии является выяснение молекулярно-генетических механизмов функционирования живых систем. Для изучения их динамических характеристик все шире применяются методы математического и компьютерного моделирования, эффективное применение которых требует учитывать в моделях специфику строения молекулярно-генетических систем (МГС). К таким особенностям относятся: явления линейного характера кодирования информации, где значение имеет взаимное расположение генов, промоторов, терминальных и других генетических элементов на молекуле ДНК; топология молекулы ДНК в разные периоды клеточного цикла; существование обратимых состояний белковых молекул меняющих их свойства; явления полиаллельности генома; анизотропия пространственных компартментов живых систем разделяющая процессы биохимического синтеза, что добавляет регуляторные воздействия на систему процессами мембранного транспорта; эпигенетическая (вне генома) передача наследственной информации. Для адекватного моделирования МГС необходимо разрабатывать подходы, объединяющие эти явления в рамках одного стандарта.

В данной работе представлен разработанный в ИЦиГ СО РАН язык спецификации математических моделей молекулярно-генетических систем и процессов *SiBML* (Siberian Biology Modeling Language). Язык *SiBML* и его программное обеспечение изначально ориентированы на исследование приведенных выше особенностей МГС. Основной лексемой языка служит «объект», который представлен набором пар «атрибут(значение)». Атрибут может отражать информацию о названии, о принадлежности к классу моделируемых объектов (ген, белок, РНК и др.), о его локализации в структуре моделируемых компартментов (органеллы, клетки, принадлежность к ткани и др.) или любое свойство моделируемого объекта. Такой подход позволяет однозначно интерпретировать заложенную информацию об объекте и расширять существующую функциональность средств языка дополнительными инструментами анализа и репрезентации, как результатов, так и самих моделей. На первом этапе реконструкции математической модели в терминах языка *SiBML* проводится декомпозиция моделируемой системы до уровня элементарных подсистем, и описываются их математические модели (или берутся ранее разработанные). Затем, по заданному пользователем сценарию компиляции, начинается процесс объединения моделей элементарных подсистем или в функциональные блоки (молекулы плазмид, например), или по уровням иерархии (распределение подсистем по компартментам: органеллам, клеткам, тканям). Транслятор модели добавляет объектам ряд атрибутов (в зависимости от сценария), по которым однозначно интерпретируются: локализация объекта в модели, позиция и ориентация гена в плазмиде, порядок стадии в цепочке превращений и др. В результате работы транслятора получается и система уравнений, и модель в формате *SiBML*, которая может быть использована как элементарная подсистема при реконструкции новых моделей.

Данная технология была развернута на вычислительном кластере НКС-30Т ССКЦ СО РАН. С ее помощью проведено исследование модели распределения гормона ауксина (*Auxin*) в меристеме корня растения с учетом активного транспорта через его белки-транспортеры *Pin1-Pin3*. В модели рассматривался синтез, деградация и распределение веществ (*Auxin*, *Pin1*, *Pin2*, *Pin3*) по клеточному ансамблю (4x20 клеток). Итоговая модель содержала 240 динамических переменных и 38 параметров. Проведено несколько тысяч вычислительных экспериментов с варьированием параметров модели. Найдены значения параметров модели, которые выводят модель на стационарные решения, соответствующие данным эксперимента. На основе численного анализа модели предложены гипотезы о механизмах формирования в меристеме корня неоднородных распределений ауксина с несколькими максимумами и градиентами концентрации.

* Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ (№10-01-00717, №11-04-01254), Минобрнауки (госконтракты № 07.514.11.4023, П857) и интеграц. проектами СО РАН (№ 130, № 107)