

doi 10.18699/vjgb-26-21

Математическое и компьютерное моделирование биологических систем на разных иерархических уровнях организации

С.А. Лашин , Р.А. Иванов , Ю.Г. Матушкин 

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

 lashin@bionet.nsc.ru

Аннотация. Современная биология все в большей степени опирается на математическое и компьютерное моделирование для описания сложных иерархически организованных биосистем. В данном обзоре рассматриваются математические модели, охватывающие основные уровни биологической организации – от молекулярно-генетического и клеточного до тканевого/органный, организменного, популяционного и экологического. Цель работы состоит в систематизации ключевых подходов к моделированию на каждом из этих уровней, анализе их возможностей и ограничений, а также в обсуждении стратегий построения многомасштабных и гибридных моделей, связывающих воедино процессы разных пространственно-временных масштабов. Рассматриваются классические детерминированные и стохастические модели на основе дифференциальных уравнений в частных производных, логические и графовые модели регуляторных сетей, клеточные автоматы, агентно-ориентированные и индивидуально-ориентированные модели и подходы, базирующиеся на балансе потоков. Приводятся типичные примеры моделирования молекулярно-генетических сетей, метаболизма и хемотаксиса, роста тканей и органов, динамики популяций и генетической структуры, а также функционирования экосистем. Особое внимание уделяется сопоставлению подходов по критериям масштабов описания, сложности моделируемых процессов, доступности исходных данных, вычислительной трудоемкости и интерпретируемости результатов. Обзор обобщает отечественный и зарубежный опыт, подчеркивая вклад российских и, в частности, новосибирских коллективов в развитие гибридных методов моделирования, построения многомасштабных моделей и реализации программных платформ для системной биологии. В результате проведенного анализа показано, что гибридные и многомасштабные модели позволяют наиболее полно учесть нелинейность, стохастичность и структурную неоднородность биологических систем, но требуют значительных вычислительных ресурсов и тщательной калибровки по данным. Отмечаются методические и программно-технологические тенденции, включая развитие специализированных платформ и репозитория моделей, средств стандартизации описания и повторного использования модельных компонентов.

Ключевые слова: математическое моделирование; биологические системы; многомасштабные модели; компьютерная биология

Для цитирования: Лашин С.А., Иванов Р.А., Матушкин Ю.Г. Математическое и компьютерное моделирование биологических систем на разных иерархических уровнях организации. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026; 30(3):502-514. doi 10.18699/vjgb-26-21

Финансирование. Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № FWNR-2025-0032.

Mathematical and computational modeling of biosystems at different levels of organization

S.A. Lashin , R.A. Ivanov , Y.G. Matushkin 

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 lashin@bionet.nsc.ru

Abstract. Modern biology increasingly relies on mathematical and computational modeling to describe complex hierarchically organized biological systems. This review considers models that cover the main levels of biological organization, from the molecular-genetic and cellular levels to tissue/organ, organismal, population and ecological ones. The aim of the work is to systematize the key modeling approaches at each of these levels, to analyze their capabilities and limitations, and to discuss strategies for constructing multiscale and hybrid models that consistently link processes operating at different spatial and temporal scales. We survey classical deterministic and stochastic models based on ordinary and partial differential equations, logical and graph-based models of regulatory networks, cellular automata, agent-based models, as well as flux-balance approaches. Typical examples are given for the modeling of gene regulatory and metabolic networks, chemotaxis, tissue and organ growth, population dynamics and genetic structure, and ecosystem functioning. Special attention is paid to comparing approaches with respect to the scale of description, complexity of modeled processes, data requirements, computational cost and interpretability of results. The analysis shows that hybrid and multiscale models provide an adequate framework to account for nonlinearity, stochasticity and structural heterogeneity of biosystems, but

require substantial computational resources and careful data-driven calibration. Methodological and technological trends are outlined, including the development of specialized platforms and model repositories, standards for model representation and tools for reuse of model components.

Key words: mathematical modeling; biological systems; multiscale models; computational biology

For citation: Lashin S.A., Ivanov R.A., Matushkin Y.G. Mathematical and computational modeling of biosystems at different levels of organization. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii*=*Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(3):502-514. doi 10.18699/vjgb-26-21

Введение

Биологические системы – это сложноорганизованные иерархические системы, различия в характерных размерах объектов которых составляют до 10 порядков, а в характерных временах процессов – до 18 порядков (Ризниченко, 2003; Шумный и др., 2006).

Выделяя наиболее проработанные с точки зрения математического описания уровни биологической организации, отметим следующие:

- молекулярно-генетический;
- клеточный;
- тканевый/органный;
- организменный;
- популяционный;
- экологический/биоценотический.

Каждый из этих уровней характеризуется определенными объектами и процессами и, соответственно, требует для своего описания собственных математических и компьютерных моделей. Отметим также, что понятия *генотип* и *фенотип*, являясь одними из наиболее часто используемых терминов в биологии, могут быть описаны с точки зрения математического моделирования совершенно по-разному и, в зависимости от этого описания, формально относиться к различным уровням биологической организации. В зависимости от контекста рассматриваемой ситуации эти аллельные варианты могут быть выражены как символьные последовательности, числа и т.д. Разнообразие способов описания фенотипических признаков организма еще шире – это могут быть дискретные признаки (например, цвет глаз или волос, цветка) или непрерывные признаки (например, рост или вес). Признаки могут быть результатом измерений, проведенных с помощью как простых приборов типа линейки или весов, так и сложных физических и/или биохимических приборов (например, морфофизиологические признаки).

Цель настоящей обзорной работы – систематизация основных математических и компьютерных методов моделирования биологических систем на различных уровнях организации, анализ их возможностей и ограничений, а также рассмотрение подходов к построению многомасштабных и гибридных моделей, объединяющих несколько уровней в рамках единой концептуальной и вычислительной схемы.

Молекулярно-генетический уровень организации

Молекулярно-генетическая система управления (МГСУ) клетки – совокупность ее нерегулярных полимеров (ДНК, РНК и белков), а также молекулярных подсистем, выпол-

няющих различные биохимические процессы над нерегулярными полимерами (Проблемы теории..., 1985):

- синтез;
- преобразование;
- распад;
- перенос и т.д.

Среди методологических подходов для исследования МГСУ можно выделить три основных:

1. Структурно-функциональный подход – концентрирует внимание на материальных свойствах макромолекул и МГСУ в связи с их функцией. Изучаются структурные, физико-химические и энергетические закономерности строения макромолекул, термодинамика и кинетика процессов и т.п.
2. Информационно-кибернетический подход – сосредоточивается на выявлении принципов организации и управления МГСУ, отвлекаясь от их структурных особенностей. Исследуются самовоспроизведение, информационные процессы, кодирование, память, надежность, системы регулирования и т.д.
3. Эволюционный подход – выявляет пути возникновения и эволюции МГСУ в целом, различных подсистем и фракций макромолекул, а также факторы эволюции, типы эволюционной динамики и т.д. (Проблемы теории..., 1985).

Частным случаем МГСУ являются так называемые *генные сети* – группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты функционирования генных сетей (Колчанов и др., 2013).

Модели биологических систем на молекулярно-генетическом уровне включают в себя простейшие ОДУ (обыкновенные дифференциальные уравнения) и системы ОДУ из нескольких уравнений, дискретные модели, построенные с использованием разных формализмов (булевы сети, сети Петри, клеточные автоматы и др.), дискретно-непрерывные модели, а также всевозможные компьютерные имитационные и агентно-ориентированные модели.

Простейшие модели МГС строились на основе уравнений химической кинетики вида (1), представляли собой различные способы представления *кинетического закона действующих масс* и обобщенного химико-кинетического метода моделирования (ОХКММ), предложенного В.А. Лихошваем (Лихошвай и др., 2000):

$$\frac{dX}{dt} = V(Y, K), \quad (1)$$

где X – вектор (список) управляемых переменных; Y – вектор (список) управляющих переменных; K – список параметров.

Допускается вхождение одних и тех же переменных в оба списка, но в общем случае списки X и Y не совпадают и могут вообще не пересекаться. Переменные обычно имеют смысл концентраций веществ или вероятностей реализации выделенных состояний веществ. Переменные из списка Y , не входящие в список X , являются параметрами для текущей элементарной модели. Функционал V описывает закон скоростей изменения концентраций веществ из списка X .

Кинетический закон действующих масс выводится на основе теории соударений. Пусть имеется биохимическая реакция



Тогда скорость $V_{A+B \rightarrow C}$ формирования комплекса C в текущий момент времени t равна

$$V_{A+B \rightarrow C}(t) = k_1[A][B], \quad (3)$$

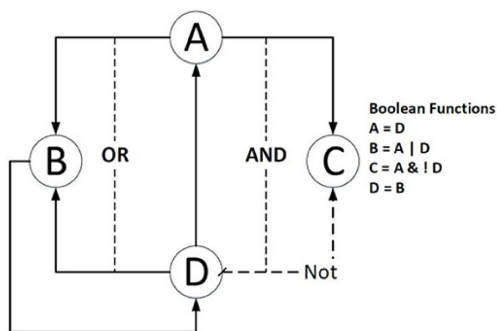
а скорость $V_{C \rightarrow A+B}$ распада комплекса C на составляющие A и B в текущий момент времени t равна

$$V_{C \rightarrow A+B}(t) = k_2[C]. \quad (4)$$

Если имеется конкретная биохимическая схема реакций вида (ур. (2)), то мгновенная скорость изменения концентрации любого вещества равняется сумме локальных скоростей изменения концентрации данного вещества в каждой реакции, в которой данное вещество участвует (Казанцев и др., 2009; Акбердин и др., 2013). Это простое правило позволяет легко выписать итоговую систему дифференциальных уравнений, описывающих целевую биохимическую схему, используя при этом в качестве правых частей уравнений системы (ур. (1)) только полиномы первого и второго порядка. Теоретической основой для этого служит важнейшая для моделирования химической кинетики теорема Корзухина, которая утверждает: «Для любой совокупности неотрицательных кривых, заданных на конечном интервале времени, и любой заданной точности существует такая (может быть, не одна) биохимическая схема, составленная только из бимолекулярных и мономолекулярных реакций, что математическая модель, построенная по данной биохимической схеме, приближает заданную совокупность кривых с заданной точностью» (Жаботинский, 1974).

Важнейшим элементом построения более сложных моделей МГС с помощью ОХКММ (Лихошвай и др., 2000) является правило суммирования локальных скоростей протекания биохимических реакций: общая скорость изменения концентраций компонентов системы является суммой скоростей изменения концентрации данного компонента во всех элементарных процессах (подробнее см. табл. S1 Приложения)¹.

Логические подходы для моделирования МГСУ, введенные еще в 60-х годах XX в., основаны на применении для описания молекулярно-генетических механизмов в терминах логики и дискретной математики (Kauffman, 1969). Приведем пример описания работы генной сети в терминах булевой логики. Генная сеть представляется в



Пример простой булевой генной сети.

В правой части перечислены булевы функции смены состояний; штриховая линия означает, что исходный ген должен быть ингибирован, сплошная – что исходный ген должен быть активирован (по: (Chen et al., 2018)).

виде булевой сети – направленного графа, где вершины – это состояния генов, а дуги – регуляторные события, т. е. действие генов на другие гены (Ратушный и др., 2005; Tran, 2016; Barbuti et al., 2020). Текущее состояние генной сети описывается списком экспрессирующихся (работающих) и не экспрессирующихся (не работающих) генов в дискретные моменты времени. Считается, что гены могут находиться только в двух состояниях: «экспрессируется» (true, 1) либо «не экспрессируется» (false, 0). Состояние генной сети, таким образом, представляет собой булевский вектор

$$X = (A_i), \quad i \in \overline{1, N}, \quad (5)$$

где A_i – состояние i -го гена. Смена состояний сети описывается с помощью булевой вектор-функции f :

$$X(t+1) = f(X(t)) = (f_{A_1}(X(t)), f_{A_2}(X(t)), \dots, f_{A_N}(X(t))), \quad (6)$$

где $f_{A_i}: \{0, 1\}^N \rightarrow \{0, 1\}$ описывает воздействие экспрессии всех генов на экспрессию i -го гена. Пример простой булевой генной сети показан на рисунке.

Отметим, что упомянутые выше подходы имеют ограниченную применимость в количественном прогнозировании в силу своей упрощенности. Поэтому в настоящее время наиболее часто используемыми подходами к описанию МГС являются различные гибридные методы, сочетающие применение непрерывных, дискретных методов и стохастических методов моделирования. Один из первых подобных методов – разработанный в Новосибирске Р.Н. Чураевым еще в 70-х годах XX в. обобщенный пороговый метод моделирования (Чураев, Ратнер, 1972; Чураев, 2005). В данном методе сочетаются подходы теории автоматов и линейных ОДУ. В основе идеи лежит разбиение фазового пространства системы на области, внутри которых поведение системы описывается линейными ОДУ, а условия перехода между областями – булевыми функциями. Решения линейных систем «сшиваются» на границах зон. Другим примером гибридных подходов является моделирование на основе правил (англ. rule-based modeling), в котором модель определяется косвенно, посредством заданного набора правил (Blinov et al., 2004; Harris et al., 2016). Дальнейшее развитие в ИЦиГ СО РАН

¹ Табл. S1 и рис. S1–S7 Приложения см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2026-30/appx27.pdf>

ОХКММ и методов численного моделирования МГС на его основе также велось в парадигме гибридных подходов (Казанцев и др., 2009; Kazantsev et al., 2018).

Клеточный уровень организации

Математическое моделирование на клеточном уровне организации рассматривает такие биологические процессы, как транспорт веществ и энергии из окружающей среды в клетку и обратно и их метаболизм, передвижение клеток в пространстве и их деление. В части моделирования метаболических процессов клеточный уровень организации напрямую связан с молекулярно-генетическим. Появившийся в конце XX–начале XI в. термин «электронная клетка» (Tomita et al., 1999; Tomita, 2001; Ishii et al., 2004; Price et al., 2004; Karr et al., 2012; Акбердин и др., 2013) подразумевает моделирование клетки прежде всего на молекулярно-генетическом уровне биологической организации.

Тем не менее, в отличие от рассмотренных выше моделей, в которых интерес представляют сами МГС, их состояния, режимы функционирования и т. п., модели клетки могут фокусироваться и на других событиях и процессах, рассматривая модели МГС, входящие в них, в качестве «подручных инструментов». Так, японский системный биолог и биоинформатик Масару Томита, лидер проекта E-CELL – одного из первых успешных проектов по моделированию электронной бактериальной клетки, выделяет среди процессов клеточного уровня организации, которые можно смоделировать с помощью процессов МГС, транспорт веществ через мембрану, клеточный цикл и деление клеток, а также развитие патологических состояний (например, для клеток эритроцитов человека) (Tomita et al., 1999; Tomita, 2001; Hucka et al., 2003). Программы, разработанные в рамках проекта E-CELL, используют гибридный подход к моделированию жизнедеятельности клетки. В частности, в версии E-CELL 3 используются системы ОДУ, стохастическое моделирование с помощью алгоритма Гиллеспи, а также специальные алгоритмы «сшивки» решений.

Другим важным клеточным процессом, для моделирования которого также могут применяться модели МГС, является *хемотаксис* – клеточное движение. Бактериальный хемотаксис представляет собой один из самых простых и хорошо изученных примеров поведения микробов. Он позволяет плавающим бактериальным клеткам следовать за химическими веществами в окружающей среде по градиенту концентрации. Молекулярные механизмы хемотаксиса в модельной бактерии *E. coli* изучались с большой детализацией в течение последних 50 лет с использованием широкого спектра экспериментальных, в основном биофизических, методов (Berg, Purcell, 1977; Vladimirov, Sourjik, 2009; Kaizu et al., 2014). Накопление экспериментальных данных в этой области привело к созданию нескольких моделей хемотаксиса. Так, например, группой (Bray et al., 1993) опубликована гибридная блочно-модульная модель, в которой молекулярно-генетическая компонента описывается с помощью уравнений химической кинетики, а физическая – вращение специ-

альных белков-моторов – с помощью конечного автомата. Принципиальная схема этой модели приведена на рис. S1. Модель воспроизводит поведение более 30 мутантов, что говорит о ее высоком качестве. Она получила развитие и была реализована в виде программного комплекса ВСТ (BacterialChemoTaxis) (Bray, Bourret, 1995), что в дальнейшем позволило описать уже более 60 мутантов (Bray et al., 2007). Кроме того, для исследования хемотаксиса использовались агентно-ориентированные модели, сочетающие этот подход со стохастическим моделированием МГС (AgentCell (Emonet et al., 2005)), гибридным моделированием, комбинирующим блоки ОДУ и стохастического моделирования, а также аппроксимацией среднего поля для модели Моно–Уаймена–Шанжэ² (RapidCell (Vladimirov et al., 2008), см. также рис. S2).

Молекулярные механизмы движения более сложных клеток эукариот принципиально отличаются от таковых у бактерий. Тем не менее методический репертуар для математического моделирования этих процессов в целом такой же. Например, математическая модель регуляции волосковых клеток – рецепторов слуховой системы и вестибулярного аппарата животных и человека, описывающая ионный транспорт, мембранный потенциал и движение клеток (O’Beirne, Patuzzi, 2007), была реализована на основе уравнения Больцмана.

Несмотря на имеющийся задел по моделированию биологических систем на клеточном уровне организации, в большинстве работ, проводящихся в настоящее время, модели отдельных клеток используются в качестве вспомогательных инструментов. Это относится к уровням биологической организации, рассматривающим модели клеточных ансамблей, – тканевому, организменному и популяционному.

Тканевый/органный уровень организации

Биологическая *ткань* – это система клеток, сходных по происхождению, строению и выполняемым функциям в организме, а также межклеточных веществ и структур – продуктов их жизнедеятельности (Биологический... словарь, 1986). *Животные ткани* разделяются на четыре основных типа: соединительные, мышечные, нервные и эпителиальные. *Ткани растений* разделяются на *простые*, состоящие из клеток одного типа (например, колленхима), и *сложные*, состоящие из разных типов клеток (например, эпидерма). В зависимости от классификации выделяют два либо три типа растительных тканей. В первом случае ткани подразделяются на *меристематические* (активно делящиеся клетки, например, в корнях или кончиках стеблей) и *постоянные* (утратившие способность к делению). Во втором случае ткани делятся на *тканевые системы*: *эпидермис*, *механическая ткань* и *проводящая ткань* (Биологический... словарь, 1986). Совокупность различных и взаимодействующих тканей образует органы.

Учитывая такое разнообразие свойств и функций биологических тканей и органов, репертуар математических

² Модель Моно–Уаймена–Шанжэ описывает регуляцию ферментативной активности белка, состоящего из одинаковых субъединиц, из-за аллостерического изменения его структуры (Monod et al., 1965).

и компьютерных моделей, представляющих этот уровень биологической организации, чрезвычайно велик. Методический арсенал для построения подобных моделей широк и включает в себя как классические методы моделирования с помощью систем ОДУ и дифференциальных уравнений в частных производных (чаще используемых для моделирования биологических тканей), так и современные методы гибридного моделирования, включающие в себя агентно-ориентированные подходы и т. п.

Математическое и компьютерное моделирование биологических тканей и органов вызывает наибольший интерес медиков и биологов в следующих контекстах: 1) моделирование развития, так называемого *морфогенеза*, *эмбриогенеза* и т. п.; 2) моделирование патологий (болезней) и стратегий их коррекции. В ряде случаев одна и та же модель может рассматриваться в обоих контекстах одновременно, например, модель развития раковой опухоли, позволяющая численно исследовать различные стратегии лечения.

Классической моделью теории морфогенеза считается модель «реакция-диффузия», предложенная в середине XX в. Аланом Тьюрингом (Turing, 1952):

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2}, \end{cases} \quad (7)$$

где r – пространственная координата; $D_x \partial^2 x / \partial r^2$ и $D_y \partial^2 y / \partial r^2$ описывают диффузию веществ x и y вдоль этой координаты. Диффузия нелинейно связанных компонент x и y в данной системе приводит не к выравниванию, а к периодическому во времени и неравномерному в пространстве распределению (Ризниченко, 2003).

Модификации модели «реакция-диффузия» активно исследовались и применялись для широкого круга биологических задач, включая моделирование тканей и органов. В частности, с помощью математической модели, реализованной в виде системы (8), исследовались паттерны окраски шкуры животных. В зависимости от параметров модели, которым соответствуют разные сочетания морфогенов (веществ, влияющих на индивидуальное развитие организма), паттерны окраски варьируют в широком пределе (рис. S3).

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \gamma f(u, v) + \nabla^2 u, \quad \frac{\partial v}{\partial t} = \gamma g(u, v) + d \nabla^2 v, \\ f(u, v) &= a - u - h(u, v), \quad g(u, v) = \alpha(b - v) - h(u, v), \\ h(u, v) &= \frac{\rho uv}{1 + u + Ku^2}. \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь f, g, h – функции, описывающие кинетику реакций; a, b, α, ρ и K – положительные параметры, описывающие кинетику реакции, представляющие собой соотношения кинетических констант (детальный вывод этих параметров приводится в (Murray, 2003)); d – соотношение коэффициентов диффузии; γ определяет размер области.

Другой подход к моделированию биологических систем на тканевом и органном уровне организации был предложен В.А. Лихошваем и получил развитие в работах под руководством В.В. Мироновой по моделированию тка-

ней растений (Лихошвай и др., 2007; Фадеев и др., 2008; Mironova et al., 2010, 2012; Novoselova et al., 2013; Pasternak et al., 2019). Его суть состоит в описании ткани растения в виде системы ОДУ достаточно большой размерности – от сотен до нескольких тысяч уравнений. При этом отдельной клетке ткани соответствует несколько уравнений, в большинстве работ – всего четыре уравнения, описывающих динамику интересующих исследователя веществ: белков и гормонов. Клетки рассматриваются как системы с полным перемешиванием. Перераспределение веществ между клетками посредством диффузии и процессов активного транспорта описывается уравнениями переноса вещества. Пример таких уравнений для гормона ауксин приведен в следующем фрагменте системы (9) из статьи (Лихошвай и др., 2007) (схему модели см. на рис. S4).

$$\begin{aligned} \frac{da_n}{dt} &= \alpha + P_1 a_{n-1} - P_1 a_n - K_d a_n + K_0 a_n f(a_n), \\ \frac{da_i}{dt} &= P_1 (a_{i+1} + a_{i-1}) + K_0 a_{i+1} f(a_{i+1}) - \\ &\quad - 2P_1 a_i - K_d a_i - K_0 a_i f(a_i), \quad i = \overline{n-1, 2}, \\ \frac{da_1}{dt} &= -P_1 a_1 - K_d a_1 + P_1 a_2 + K_0 a_2 f(a_2), \end{aligned} \quad (9)$$

где a_i – концентрация гормона ауксин в i -й клетке корня растения (сам корень рассматривается в этой модели как одномерный массив клеток, см. также рис. S4, а); параметр α описывает постоянный приток ауксина в систему; P_1 – диффузию ауксина между клетками; K_d – параметр деградации ауксина в клетке; функция $f(a_i)$ описывает активный направленный транспорт ауксина через мембрану посредством действия специальных белков-транспортеров (ур. (10)):

$$f(a_i) = \left(\frac{a_i}{q_{11}} \right)^{p_1} \times \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{a_i}{q_2} \right)^{p_2}} \right). \quad (10)$$

В этой функции q_{11} – константа порога активации ауксин-зависимого транспорта; q_{12} – константа порога насыщения ауксин-зависимого транспорта; q_2 – константа порога ингибирования ауксин-зависимого транспорта; p_1 и p_2 – коэффициенты нелинейности механизмов активации и ингибирования соответственно. В вышеупомянутой серии работ по моделированию органов и тканей растений рассматривались как одномерные (1D), так и двумерные (2D) модели (см. рис. S4). Хотя эти модели представляют собой системы ОДУ (нередко большой размерности), идеологически они близки к клеточно-автоматным моделям, которые тоже часто используются для моделирования биологических систем на тканевом и органном уровнях организации.

Так, моделирование с помощью клеточных автоматов использовалось для исследования процессов онтогенеза (Markus et al., 1999; Akberdin et al., 2007; Витвицкий, 2014; Pałubicki et al., 2019) и вегетации (Komarov et al., 2003; Colasanti et al., 2007) растений. Активно применяется этот подход и для моделирования тканей и органов животных и человека, в частности, болезненных состояний, таких как онкологические заболевания (Gevertz, Torquato, 2006; Szabó, Merks, 2013; Brüningk et al., 2019; Salguero et al.,

2019), иммунные (Bezzi et al., 1997), инфекционные (Slimi et al., 2009) и другие (Talaminos-Barroso et al., 2020).

В большинстве перечисленных работ, а также во множестве других, не вошедших в данный обзор, методология клеточно-автоматного моделирования используется в сочетании с другими подходами, в частности агентно-ориентированным моделированием и моделированием, основанным на правилах (рис. S5), упоминавшимся в разделе «Молекулярно-генетический уровень организации». Такие гибридные модели, используемые прежде всего для моделирования тканей и органов, получили название «клеточные модели Поттса» (Cellular Potts Models) (Glazier, Graner, 1993; Marée et al., 2007; Voss-Böhme, 2012).

Дальнейшее развитие методов моделирования биологических тканей и органов привело к появлению программных комплексов, библиотек и платформ, адаптирующих модели Поттса и агентно-ориентированное моделирование для решения конкретных содержательных задач в биологии. Отметим такие программные комплексы, как CellSys (Hoehme, Drasdo, 2010), EPISIM (Sütterlin et al., 2013, 2017), CompuCell3D (Swat et al., 2012) и др. Отдельно назовем проекты по моделированию целых органов, например, платформу для моделирования печени человека VirtualLiver (Holzhütter et al., 2012; Drasdo et al., 2014). Развитие методов моделирования биологических тканей и органов подготовило почву для разработки компьютерных моделей целых многоклеточных организмов, о чем будет сказано в следующем разделе.

Организменный уровень организации

История математического и компьютерного моделирования функционирования отдельных организмов берет свое начало еще в 60-х годах XX в. Первая и простейшая модель дерева была представлена И.А. Полетаевым и его учениками в 1965 г. (Полетаев, 1965, 1966). Несмотря на простоту, модель, базируясь на физических принципах, давала ответ на вопрос, «почему дерево не растет в высоту бесконечно?» В дальнейшем на базе этой модели были построены и исследованы более сложные варианты (Карев, Скоморовский, 1999; Колобов, Фрисман, 2008). Настоящий расцвет детальных моделей отдельных многоклеточных организмов пришелся на последние 10–15 лет. Во многом это обусловлено колоссальным прогрессом, которого достигла производительность компьютеров, а именно быстрым развитием, объемом оперативной памяти и объемами запоминающих устройств. Стало возможным создавать реалистичные модели живых организмов. Появился термин «цифровые двойники живых организмов» (англ. digital twin of biological organism) (Barnabas, Raj, 2020; Tellechea-Luzardo et al., 2020; Miehe et al., 2021) и др.

Методический арсенал, используемый для моделирования на организменном уровне биологической организации, естественным образом включает в себя все те подходы, о которых шла речь в предыдущих разделах. В зависимости от целей и задач, которые авторы «цифровых организмов» ставят перед собой, одни уровни биологической организации, а также соответствующие биологические процессы могут прописываться в модели более детально,

а другие – менее. Так, например, в известном проекте OpenWorm («Открытый червь»), посвященном созданию компьютерной модели червя *Caenorhabditis elegans* (Szigeti et al., 2014; Sarma et al., 2018; Пальянов, 2019), основное внимание уделено моделированию биомеханики движения и биофизике передачи нейроимпульсов, тогда как проект Digital Salmon («Цифровой лосось») (Omholt et al., 2013) в большей степени сосредоточен на процессах метаболизма и онтогенеза лосося.

Отметим, что работы по созданию компьютерных моделей целых организмов – «цифровых двойников» – в настоящее время ведутся большими научными коллективами, а нередко и консорциумами, состоящими из многих коллективов. Как правило, в рамках этих работ разрабатываются целые программные комплексы и даже программные платформы, которые способствуют развитию методической базы математической и системной биологии.

Популяционный уровень организации

Биологическая популяция (лат. *populus* – население) – совокупность особей одного вида, обладающих общим генофондом и занимающих определенную территорию (Биологический... словарь, 1986). История математической биологии связана, прежде всего, с моделированием биологических популяций. Начиная с «Книги абака» Л. Фибоначчи, который в своем труде по арифметике предложил модель изменения размера популяции кроликов с течением времени (решение модели – знаменитые числа Фибоначчи), и продолжая работами Т.Р. Мальтуса «О законе народонаселения» (Malthus, 1798) и П.Ф. Ферхюльста «Обратите внимание на закон, которому следует население в своем росте» (Verhulst, 1838), именно моделирование динамики популяций стало движущей силой развития математической биологии. Описанные в упомянутых работах модели, конечно, очень просты (см. ур. (11) и (12)), но они послужили фундаментом для более сложных моделей не только в биологии, но и в других областях науки – физике, химии и др. Ниже представлено уравнение Мальтуса:

$$\frac{dN}{dt} = aN, \quad a > 0, \quad (11)$$

где N – численность популяции; a – коэффициент прироста численности популяции.

Уравнение Ферхюльста выглядит следующим образом:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K} \right), \quad r > 0, K > 0, \quad (12)$$

где r – коэффициент прироста численности популяции; K – максимальная численность популяции.

Модели взаимодействующих популяций были впервые предложены А. Лоткой (Lotka, 1909, 1920, 1925) и В. Вольтеррой (Вольтерра, 1928, 1976) и получили в дальнейшем название «модели Лотки–Вольтерра», или «модели хищник–жертва»:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x(\varepsilon_x - \gamma_{xy}y), \\ \frac{dy}{dt} &= y(\gamma_{yx}x - \varepsilon_y), \end{aligned} \quad (13)$$

где x – количество жертв; y – количество хищников; коэффициенты: ε_x – естественного прироста жертв, ε_y – есте-

ственной убыли хищников (в отсутствие жертв), γ_{xy} – влияния хищников на численность жертв, γ_{yx} – влияния жертв на численность хищников.

Обобщенная модель Вольтерры (ур. (14)) позволяет рассматривать помимо отношений «хищник–жертва» другие типы взаимодействий между двумя популяциями:

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= a_1N_1 + b_{12}N_1N_2 - c_1N_1^2, \\ \frac{dN_2}{dt} &= a_2N_2 + b_{21}N_1N_2 - c_2N_2^2, \end{aligned} \quad (14)$$

где N_1, N_2 – численность (плотность) соответствующей популяции; a_1, a_2 – скорость прироста соответствующей популяции; c_1, c_2 – коэффициенты смертности соответствующей популяции; b_{12}, b_{21} – коэффициенты влияния популяций друг на друга. В зависимости от значений параметров b_{12} и b_{21} определяется тип взаимодействия между популяциями (см. таблицу).

Режимы функционирования, реализуемые в моделях (13) и (14), сводятся к двум типам – стационарные состояния системы и осциллирующие режимы (Ризниченко, 2002, 2017). При взаимодействии нескольких (более двух) популяций богатство динамических режимов моделей резко возрастает. Так, например, в системе «хищник–две жертвы» была показана возможность существования хаотических режимов (Апонина и др., 1982).

В книге А.Д. Базыкина «Нелинейная динамика взаимодействующих популяций» (2003) проведен исчерпывающий анализ моделей трех взаимодействующих популяций типа обобщенных моделей Вольтерры. Дискретные аналоги непрерывных моделей популяционной динамики – модели Морана и Рикера – рассматривают численность популяции в виде дискретной величины, изменяющейся в некоторые дискретные моменты времени, что соответствует экспериментальным данным по переписи реальных популяций. Если предположить, что численность популяции в момент времени t ($N_t, t = 0, 1, 2, \dots$) зависит от численностей в некоторые предшествующие моменты времени, то для описания динамики численности популяций можно применить аппарат рекуррентных или разностных уравнений (отображений):

$$N_t = F(N_{t-1}, N_{t-2}, \dots, N_{t-k}). \quad (15)$$

Решением этого уравнения является последовательность значений N_t , удовлетворяющая уравнению (15) при каждом t . Модель Морана и Рикера (ур. (16)) была предложена для описания динамики численности популяций насекомых (Moran, 1950) и рыб (Ricker, 1958):

$$N_t = N_{t-1} \exp \left\{ r \left[1 - \frac{N_{t-1}}{K} \right] \right\}. \quad (16)$$

Интересно, что даже в такой простой модели обнаруживаются очень разные режимы функционирования (рис. S6).

Другое большое направление в моделировании популяций – моделирование генетики популяций – было заложено классиками математической биологии: Рональдом Фишером, Дж. Холдейном, С. Райтом и другими (Haldane, 1924, 1926, 1990; Fisher, 1930; Wright, 1931, 1951). В отличие от моделей популяционной динамики, описывающих изменения численности популяций, модели популяцион-

ной генетики фокусируются на описании изменений частот аллелей (вариантов генов) в популяциях. Математический аппарат, используемый в классических моделях популяционной генетики, во многом напоминает таковой в моделях динамики популяций – это либо рекуррентные уравнения, либо ОДУ. В качестве примера ниже приведена модель менделевской бесполой диплоидной панмиктической популяции с одним диаллельным локусом (геном, имеющим только два состояния – A_1 или A_2):

$$\frac{dp}{dt} = \frac{sp(1-p)}{1-s(1-p)} \approx sp(1-p), \quad (17)$$

где p – частота аллеля A_1 в популяции (тогда частота аллеля A_2 равна $1-p$); приспособленность гамет определяется как w_1, w_2 , а их разница $s = w_1 - w_2$. Уравнение (17) описывает изменение частот аллелей с течением времени.

Еще один класс моделей – матричные модели динамики структуры популяций со сложной половозрастной структурой, или популяции, включающие особей одного вида с различающимися физиологическими или биологическими характеристиками, впервые предложенные П. Лесли (Leslie, 1945, 1948), детально исследованы в работах (Динамическая теория..., 1974; Логофет, Белова, 2007). Модель представляется уравнением вида

$$x(t+1) = Lx(t), \quad t = 0, 1, 2, \dots, \quad (18)$$

где вектор-столбец $x(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T$ описывает структуру популяции (численности отдельных групп особей), а матрица L , называемая также матрицей Лесли, имеет вид

$$L = \begin{pmatrix} b_1 & b_2 & \dots & b_{n-1} & b_n \\ s_1 & 0 & & 0 & 0 \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & s_{n-1} & 0 \end{pmatrix},$$

где b_i – коэффициенты рождаемости; s_i – коэффициенты дожития.

До недавнего времени, в связи с недостатком широко масштабных геномных данных, такие модели строились преимущественно исходя из неких биологически осмысленных предположений, что позволяло проводить теоретические исследования в этой области лишь на качественном

Тип отношений	Влияние вида 1	Влияние вида 2	Параметры
Симбиоз	+	+	$b_{12}, b_{21} > 0$
Комменсализм	+	0	$b_{12} > 0, b_{21} = 0$
Хищник–жертва	+	–	$b_{12} > 0, b_{21} < 0$
Аменсализм	0	–	$b_{12} = 0, b_{21} < 0$
Конкуренция	–	–	$b_{12}, b_{21} < 0$
Нейтрализм	0	0	$b_{12}, b_{21} = 0$

уровне. Развитие методов секвенирования и последовавший за этим большой объем экспериментальных данных привели к появлению компьютерных моделей популяционно-генетических процессов, учитывающих эти данные на количественном уровне. Имитационное моделирование эволюции генетических последовательностей получило название «моделирование коалесценций» (coalescence simulation).

Методически моделирование коалесценций представляется собой разновидность стохастического моделирования с применением различных подходов (методов Монте-Карло, марковских цепей и др.) (Salem et al., 2005). Большинство работ в этой области основывается на развитии и модификации классических моделей популяционной генетики, таких как модель Райта–Фишера (Hudson, 2002), островная модель (Wakeley, 2001) и др. Схема последовательного усложнения популяционно-генетической модели путем добавления в нее дополнительных биологических параметров была предложена (Schaffner et al., 2005) совместно с алгоритмом верификации значений этих параметров. В настоящее время создан ряд программных пакетов для такого моделирования: SIMCOAL 2.0 (Laval, Excoffier, 2004), GENOME (Liang et al., 2007), Migrate-n (Beerli, Palczewski, 2010), CoaSim (Mailund et al., 2005) и др. С помощью этих пакетов получены биологически значимые результаты. В работе (Bataillon et al., 2006) были оценены эффективная численность популяции Исландии, скорость рекомбинации, а также ряд других популяционных параметров. Тестирование новых методов анализа генетических ассоциаций с болезнями человека с помощью компьютерного моделирования приводится в (Guan et al., 2009). Статистическая оценка альтернативных сценариев эволюции человека с помощью моделирования проведена в работе (Fagundes et al., 2007).

Экологический/биоценотический уровень организации

Экология (от греч. oikos – дом и logos – учение), согласно Э. Геккелю, – наука о взаимоотношениях организмов и их популяций друг с другом и со средой обитания (Haeckel, 1866). Экология изучает *биоценозы* и *экосистемы* как результат взаимообусловленной эволюции организмов (биоты) и биоценотической среды с учетом осуществляемой на разных трофических уровнях деятельности популяций, определяющей мощность потоков энергии и веществ в экосистемах и общий круговорот веществ, а также авторегуляцию экосистем и их роль в биосфере планеты (Быков, 1983). В настоящее время функционирование экосистем планеты зависит от социальных факторов и антропогенных влияний. В любом ограниченном пространстве, как правило, обитает множество видов, между которыми установились постоянные и сложные взаимоотношения. Иными словами, различные виды организмов, существующие в определенном пространстве с комплексом физико-химических условий, образуют сложную систему, более или менее длительно сохраняющуюся в природе. В экологии их называют *экосистемами* (Tansley, 1935) или *биогеоценозами* (Сукачев, 1972).

Термин «*экологическое моделирование*» включает в себя рассмотрение как моделей взаимодействия отдельных организмов со средой (*автоэкология*), взаимодействия популяций со средой (*демэкология*), так и целых сообществ или биоценозов (*синэкология*). В основе экологических моделей лежит, прежде всего, описание переноса вещества, энергии и информации между разными частями экосистемы. Основное внимание уделяется тому, как эти части взаимодействуют, как они связаны друг с другом и влияют друг на друга, включая физическую среду.

Размерными единицами, используемыми в экологическом моделировании, как правило, являются количество энергии или материи, перемещающейся через систему. Это одно из основных отличий экологических моделей от популяционных, в которых единицей измерения обычно служит размер популяции (Jørgensen, 2009).

Методический арсенал экологического моделирования во многом повторяет методы, используемые для описания молекулярно-генетического, клеточного, организменного и популяционного уровней. В частности, в экологическом моделировании применяется *метод анализа баланса потоков* (англ. flux balance analysis, FBA) (Allen, Gillooly, 2009; Orth et al., 2010). Его основная идея состоит в описании потоков превращения веществ в виде задачи линейного программирования с ограничениями, что дает возможность оценить скорости синтеза и деградации этих веществ. Пример схематичного изображения модели, основанной на принципах баланса потоков, приведен на рис. S7.

Активно используются в экологическом моделировании и методы ОДУ (Введение..., 2001; Owolabi, Patidar, 2016; Lavaud et al., 2020) и систем ДУ в частных производных (Holmes et al., 1994; Введение..., 2001), клеточные автоматы (Gómez Esteban, Rodríguez-Patón, 2011), стохастическое моделирование (Kutalik et al., 2005; Phillips et al., 2006; Khatri et al., 2012), графовый анализ (Fath et al., 2007) и др.

Экологическое моделирование является также одним из направлений, в котором многомасштабное (англ. multiscale) и многоуровневое (англ. multilevel/multilayer) получило наиболее сильный импульс к развитию (Grimm et al., 2005, 2010; Grimm, Berger, 2016).

Частный случай многомасштабных моделей – агентно-ориентированные модели, которые в экологическом моделировании традиционно называются индивидуально-ориентированными. Являясь по своей сути имитационными моделями, они покрывают значительный спектр вопросов функционирования экосистем на уровне как отдельных организмов, так и их популяций и сообществ (Kreft et al., 1998; Doebeli, Dieckmann, 2003, 2004; Hellweger et al., 2016; Widder et al., 2016). В индивидуально-ориентированной парадигме разработаны современные программные комплексы, в частности, для моделирования бактериальных сообществ. Например, программа-симулятор BacSim (Kreft et al., 1998, 2001), а также программный комплекс (Xavier et al., 2005) описывают такие процессы жизнедеятельности бактерий, как поглощение (транспорт) субстратов, метаболизм, клеточное деление и гибель клеток, выделяя в качестве объекта отдельную клетку и рас-

смаивая сообщества в виде ансамблей таких объектов. Они ориентированы, прежде всего, на исследование бактериальных сообществ в виде биопленок. Программа Micro-Gen Bacteria Simulator моделирует жизненный цикл растущей культуры бактерий и ее взаимодействие с различными молекулами, например антибиотиками (Murphy, Walshe, 2011). В этих программах детально описываются экологические, метаболические и популяционные компоненты, но отсутствует описание генетических процессов и наследования.

Заключение

Современные методы моделирования биологических систем на разных иерархических уровнях организации базируются как на традиционных подходах (дифференциальные, алгебраические и стохастические уравнения, теория графов, клеточные автоматы и т. д.), так и на гибридных техниках, сочетающих объектно-ориентированный и агентно-ориентированный (индивидуально-ориентированный) подходы с упомянутыми выше традиционными. Хотя в совокупности они охватывают практически все аспекты экологических (Jørgensen et al., 2009) и эволюционных (de Jong, 2002; Ferrer et al., 2008) процессов, сочетание экологической и эволюционной составляющих в рамках одной модели по-прежнему встречается достаточно редко.

Сравнивая традиционные подходы построения математических моделей с имитационным моделированием, мы видим, что и в том и в другом случае присутствуют определенные ограничения, существенные для такого объекта моделирования, как сложно организованная биологическая система, например микробное сообщество. В первом случае в качестве ограничения выступает статичная структура модели: число уравнений, переменных и параметров модели в процессе расчета не меняется. В случае имитационного моделирования проблема статичности структуры модели решается, поскольку имитационные модели могут содержать переменное количество объектов (например, особей). Однако имитационные модели эволюции и динамики популяций весьма требовательны к размеру оперативной памяти и имеют большую вычислительную сложность.

Исходя из вышесказанного, разработка методов моделирования сложных иерархически организованных биологических систем с учетом разномасштабных процессов, протекающих в этих системах, а также с учетом их эволюции – важная задача современной математической биологии. Не менее важной является и задача разработки программных комплексов, позволяющих эффективно решать содержательные задачи биологии с помощью математического и компьютерного моделирования.

Отдельно следует подчеркнуть, что роль математических и компьютерных моделей в биотехнологии будет только возрастать. Моделирование биотехнологических процессов – от кинетики ферментативных реакций и работы биореакторов до рационального конструирования метаболических путей и оптимизации штаммов-продуцентов – позволяет не только снижать стоимость и длительность экспериментального поиска, но и целенаправленно

формировать пространство решений. Такие модели служат основой для *in silico*-скрининга условий культивирования и конструкций генетических модификаций, поддержки принятия технологических решений и масштабирования процессов от лабораторного уровня к промышленному. Включение биотехнологических приложений в контур системного моделирования сложных биосистем представляется важным направлением дальнейшего развития междисциплинарных исследований на стыке математики, биологии и инженерных наук.

Список литературы / References

- Акбердин И.Р., Казанцев Ф.В., Ермак Т.В., Тимонов В.С., Хлебарова Т.М., Лихошвай В.А. «Электронная клетка»: проблемы и перспективы. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013;8(1):295-315. doi 10.17537/2013.8.295
[Akberdin I.R., Kazantsev F.V., Ermak T.V., Timonov V.S., Khlebarova T.M., Likhoshvai V.A. *In silico* cell: challenges and perspectives. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2013;8(1):295-315. doi 10.17537/2013.8.295 (in Russian)]
- Апонина Е.А., Апонин Ю.М., Базыкин А.Д. Анализ сложного динамического поведения в модели хищник – две жертвы. *Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем*. 1982;5:163-180
[Aponina E.A., Aponin Yu.M., Bazykin A.D. Analysis of complex dynamic behavior in the “predator – two prey” model. *Problems of Ecological Monitoring and Ecosystem Modeling*. 1982;5:163-180 (in Russian)]
- Базыкин А.Д. Нелинейная динамика взаимодействующих популяций. Ижевск, 2003
[Bazykin A.D. *Nonlinear Dynamics of Interacting Populations*. Izhevsk, 2003 (in Russian)]
- Биологический энциклопедический словарь. М.: Сов. энциклопедия, 1986
[Gilyarov M.S., Baev A.A., Vinberg G.G., Zavarzin G.A., Ivanov A.V., Severin S.E., Simolin A.V., Sokolov V.E., Tatarinov L.P., Takhtadzhian A.L., Yablokov A.V. (Eds) *Biological Encyclopedic Dictionary*. Moscow: Sovetskaya Entsiklopediya Publ., 1986. (in Russian)]
- Быков Б.А. Экологический словарь. Алма-Ата: Наука, 1983
[Bykov B.A. *Ecological Dictionary*. Alma-Ata: Nauka Publ., 1983 (in Russian)]
- Введение в экологическое моделирование. Барнаул: Азбука, 2001
[Tkhai A.A., Pulian M., Beldeeva L.N., Ganulis J., Zherelina I.V., Kvon V.I., Kirillov V.V., Liakhova S.A., Nakhtnebel H.-P. *Introduction to Ecological Modeling*. Barnaul: Azbuka Publ., 2001 (in Russian)]
- Витвицкий А.А. Клеточные автоматы с динамической структурой для моделирования роста биологических тканей. *Сибирский журнал вычислительной математики*. 2014;17(4):315-327
[Vitvitsky A.A. Cellular automata with dynamic structure to simulate the growth of biological tissues. *Numer Anal Appl*. 2014;17(4):263-273. doi 10.1134/S1995423914040016]
- Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. *Успехи физических наук*. 1928;8(1):13-34. doi 10.3367/UFNr.0008.192801b.0013
[Volterra V. *Mathematical theory of the struggle for existence*. *Uspehi Fizicheskikh Nauk*. 1928;8(1):13-34. doi 10.3367/UFNr.0008.192801b.0013 (in Russian)]
- Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. М.: Наука, 1976
[Volterra V. *Mathematical Theory of the Struggle for Existence*. Moscow: Nauka Publ., 1976 (in Russian)]
- Динамическая теория биологических популяций. М.: Наука, 1974
[Gimelfarb A.A., Ginzburg L.R., Poluektov R.A., Pykh Yu.A., Ratner V.A. *Dynamic Theory of Biological Populations*. Moscow: Nauka Publ., 1974 (in Russian)]

- Жаботинский А.М. Концентрационные автоколебания. М.: Наука, 1974
[Zhabotinskii A.M. Concentration Self-oscillations. Moscow: Nauka Publ., 1974 (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., Likhoshvai V.A. The tool for automatic generation of gene networks mathematical models. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders*. 2009;13(1):163-169 (in Russian)]
- Карев Г.П., Скоморовский Ю.И. Моделирование динамики однопородных древостоев. *Сибирский экологический журнал*. 1999; 6(4):403-417
[Karev G.P., Skomorovsky Yu.I. Simulation on the time course of the state of one-species tree stands. *Sibirskii Ekologicheskii Zhurnal = Siberian Journal of Ecology*. 1999;6(4):403-417 (in Russian)]
- Колобов А.Н., Фрисман Е.Я. Моделирование процессов динамической самоорганизации в пространственно распределенных растительных сообществах. *Математическая биология и биоинформатика*. 2008;3(2):85-102
[Kolobov A.N., Frisman E.Ya. Modelling of dynamics of the self-organizing processes in spatially distributed plant communities. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2008;3(2):85-102 (in Russian)]
- Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколodная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850
[Kolchanov N.A., Ignat'eva E.V., Podkolodnaia O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2013;17(4/2):833-850 (in Russian)]
- Лихошвай В.А. Математическое моделирование и компьютерный анализ генных сетей: Дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2008
[Likhoshvai V.A. Mathematical Modeling and Computational Analysis of Gene Networks. Dr. Biol. Sci. Diss. Novosibirsk, 2008 (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(Спецвыпуск):87-99
[Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Vatin Yu.N., Bazhan S.I. A generalized chemical-kinetic method for modeling complex biological systems. Computer model of bacteriophage Lambda ontogenesis. *Journal of Computational Technologies*. 2000;5(Special issue):87-99 (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
[Likhoshvai V.A., Omel'yanchuk N.A., Mironova V.V., Fadeev S.I., Mjolsness E.D., Kolchanov N.A. Mathematical model of auxin distribution in the plant root. *Russ J Dev Biol*. 2007;38(6):374-382. doi 10.1134/S1062360407060057]
- Логофет Д.О., Белова И.Н. Неотрицательные матрицы как инструмент моделирования динамики популяций: классические модели и современные обобщения. *Фундаментальная и прикладная математика*. 2007;13(4):145-164
[Logofet D.O., Belova I.N. Nonnegative matrices as a tool to model population dynamics: classical models and contemporary expansions. *J Math Sci*. 2008;155(6):894-907. doi 10.1007/s10958-008-9249-2]
- Одум Ю. Основы экологии. М.: Мир, 1975
[Odum E. Fundamentals of Ecology. Moscow: Mir Publ., 1975 (in Russian)]
- Пальянов А.Ю. Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии. Новосибирск, 2019
[Palyanov A.Yu. Methods and Algorithms for Solving a Number of Current Problems in Computational Neurobiology, Biomechanics and Molecular Biology. Novosibirsk, 2019 (in Russian)]
- Поletaев И.А. О некоторых моделях биогеоценозов. В: Применение математических методов в биологии. Л., 1965
[Poletaev I.A. On some models of biogeocenoses. In: Application of Mathematical Methods in Biology. Leningrad, 1965 (in Russian)]
- Поletaев И.А. О математических моделях элементарных процессов в биоценозах. В: Проблемы кибернетики. Вып. 16. М.: Наука, 1966;171-190
[Poletaev I.A. On mathematical models of elementary processes in biocenoses. In: Problemy Kibernetiki. Iss. 16. Moscow: Nauka Publ., 1966;171-190 (in Russian)]
- Проблемы теории молекулярной эволюции. Новосибирск: Наука, 1985
[Ratner V.A., Zharkikh A.A., Kolchanov N.A., Rodin S.N., Solov'ev V.V., Shamin V.V. Problems of the Theory of Molecular Evolution. Novosibirsk: Nauka Publ., 1985. (in Russian)]
- Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Ананько Е.А., Владимиров Н.В., Гунбин К.В., Лашин С.А., Недосекина Е.А., Николаев С.В., Омелянчук Л.В., Матушкин Ю.Г., Колчанов Н.А. Новосибирская школа системной компьютерной биологии: исторический экскурс и перспективы развития. *Информационный вестник ВОГиС*. 2005;9(2):232-261
[Ratushnyi A.V., Likhoshvai V.A., Anan'ko E.A., Vladimirov N.V., Gunbin K.V., Lashin S.A., Nedosekina E.A., Nikolaev S.V., Omel'yanchuk L.V., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A. The Novosibirsk school of systems computational biology: historical review and future prospects. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders*. 2005;9(2):232-261 (in Russian)]
- Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. М.; Ижевск, 2002
[Riznichenko G.Yu. Lectures on Mathematical Models in Biology. Moscow, Izhevsk, 2002 (in Russian)]
- Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биофизике и экологии. М.; Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003
[Riznichenko G.Yu. Mathematical Models in Biophysics and Ecology. Moscow, Izhevsk, 2003 (in Russian)]
- Ризниченко Г.Ю. Математическое моделирование биологических процессов. Модели в биофизике и экологии. М.: Изд-во Юрайт, 2017
[Riznichenko G.Yu. Mathematical Modeling of Biological Processes: Models in Biophysics and Ecology. Moscow: Urait Publ., 2017 (in Russian)]
- Сукачев В.Н. Избранные труды в трех томах. Л.: Наука, 1972
[Sukachev V.N. Selected Works: in 3 vols. Leningrad: Nauka Publ., 1972 (in Russian)]
- Фадеев С.И., Лихошвай В.А., Когай В.В., Омелянчук Н.А. О математическом моделировании паттерна распределения ауксина в корне растений. *Сибирские электронные математические известия*. 2008;5:25-41
[Fadeev S.I., Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Omel'yanchuk N.A. On mathematical modeling of auxin distribution patterns in plant root. *Siberian Electronic Mathematical Reports*. 2008;5:25-41 (in Russian)]
- Чураев Р.Н. Генные и эпигенные сети: два уровня организации наследственной системы. *Информационный вестник ВОГиС*. 2005; 9(2):199-208
[Churaev R.N. Gene and epigenetic networks: two levels of organization of the hereditary system. *Informatsionny Vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders*. 2005; 9(2):199-208 (in Russian)]
- Чураев Р.Н., Ратнер В.А. Моделирование молекулярно-генетических систем управления на языке теории автоматов. Сообщ. 1.

- Опероны и оперонные системы. В: Исследования по теоретической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 1972;210-228 [Churaev R.N., Ratner V.A. Modeling of molecular-genetic control systems in the language of automata theory. Report 1. Operons and operon systems. In: Studies in Theoretical Genetics. Novosibirsk, 1972;210-228 (in Russian)]
- Шумный В.К., Шокин Ю.И., Колчанов Н.А., Федотов А.М. (ред.) Биоразнообразие и динамика экосистем: информационные технологии и моделирование. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2006 [Shumnyi V.K., Shokin Yu.I., Kolchanov N.A., Fedotov A.M. (Eds) Biodiversity and Ecosystem Dynamics: Information Technologies and Modeling. Novosibirsk, 2006 (in Russian)]
- Abkberdin I.R., Ozonov E.A., Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Likhoshvai V.A., Gorpichenko D.N., Kolchanov N.A. A cellular automaton to model the development of primary shoot meristems of *Arabidopsis thaliana*. *J Bioinf Comput Biol*. 2007;05(02b):641-650. doi 10.1142/S0219720007002862
- Allen A.P., Gillooly J.F. Towards an integration of ecological stoichiometry and the metabolic theory of ecology to better understand nutrient cycling. *Ecol Lett*. 2009;12(5):369-384. doi 10.1111/j.1461-0248.2009.01302.x
- Barbuti R., Gori R., Milazzo P., Nasti L. A survey of gene regulatory networks modelling methods: from differential equations, to Boolean and qualitative bioinspired models. *J Membr Comput*. 2020;2(3):207-226. doi 10.1007/s41965-020-00046-y
- Barnabas J., Raj P. The human body: a digital twin of the cyber physical systems. *Adv Comput*. 2020;117(1):219-246. doi 10.1016/bs.adcom.2019.09.004
- Bataillon T., Mailund T., Thorlacius S., Steingrimsson E., Rafnar T., Halldorsson M.M., Calian V., Schierup M.H. The effective size of the Icelandic population and the prospects for LD mapping: inference from unphased microsatellite markers. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(9):1044-1053. doi 10.1038/sj.ejhg.5201669
- Beerli P., Palczewski M. Unified framework to evaluate panmixia and migration direction among multiple sampling locations. *Genetics*. 2010;185(1):313-326. doi 10.1534/genetics.109.112532
- Berg H.C., Purcell E.M. Physics of chemoreception. *Biophys J*. 1977;20(2):193-219. doi 10.1016/S0006-3495(77)85544-6
- Bezzi M., Celada F., Ruffo S., Seiden P.E. The transition between immune and disease states in a cellular automaton model of clonal immune response. *Physica A Statist Mech Appl*. 1997;245(1-2):145-163. doi 10.1016/S0378-4371(97)00290-2
- 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
- Bray D., Bourret R.B. Computer analysis of the binding reactions leading to a transmembrane receptor-linked multiprotein complex involved in bacterial chemotaxis. *Mol Biol Cell*. 1995;6(10):1367-1380. doi 10.1091/mbc.6.10.1367
- Bray D., Bourret R.B., Simon M.I. Computer simulation of the phosphorylation cascade controlling bacterial chemotaxis. *Mol Biol Cell*. 1993;4(5):469-482. doi 10.1091/mbc.4.5.469
- Bray D., Levin M.D., Lipkow K. The chemotactic behavior of computer-based surrogate bacteria. *Curr Biol*. 2007;17(1):12-19. doi 10.1016/j.cub.2006.11.027
- Brüningk S.C., Ziegenhein P., Rivens I., Oelfke U., Haar G.T. A cellular automaton model for spheroid response to radiation and hyperthermia treatments. *Sci Rep*. 2019;9(1):17674. doi 10.1038/s41598-019-54117-x
- Chen L., Kulasiri D., Samarasinghe S. A novel data-driven Boolean model for genetic regulatory networks. *Front Physiol*. 2018;9:1328. doi 10.3389/fphys.2018.01328
- Colasanti R.L., Hunt R., Watrud L. A simple cellular automaton model for high-level vegetation dynamics. *Ecol Modell*. 2007;203(3-4):363-374. doi 10.1016/j.ecolmodel.2006.12.039
- de Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review. *J Comput Biol*. 2002;9(1):67-103. doi 10.1089/10665270252833208
- Doebeli M., Dieckmann U. Speciation along environmental gradients. *Nature*. 2003;421(6920):259-264. doi 10.1038/nature01274
- Doebeli M., Dieckmann U. Adaptive dynamics of speciation: spatial structure. In: Adaptive Speciation. Cambridge Studies in Adaptive Dynamics. Cambridge University Press, 2004;140-168
- Drasdo D., Bode J., Dahmen U., Dirsch O., Dooley S., Gebhardt R., Ghallab A., ... Klingmüller U., Kuepfer L., Timmer J., Zerial M., Hengstler J.G. The virtual liver: state of the art and future perspectives. *Arch Toxicol*. 2014;88(12):2071-2075. doi 10.1007/s00204-014-1384-6
- Emonet T., Macal C.M., North M.J., Wickersham C.E., Cluzel P. AgentCell: a digital single-cell assay for bacterial chemotaxis. *Bioinformatics*. 2005;21(11):2714-2721. doi 10.1093/bioinformatics/bti391
- Fagundes N.J.R., Ray N., Beaumont M., Neuenschwander S., Salzano F.M., Bonatto S.L., Excoffier L. Statistical evaluation of alternative models of human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(45):17614-17619. doi 10.1073/pnas.0708280104
- Fath B.D., Scharler U.M., Ulanowicz R.E., Hannon B. Ecological network analysis: network construction. *Ecol Modell*. 2007;208(1):49-55. doi 10.1016/j.ecolmodel.2007.04.029
- Ferrer J., Prats C., López D. Individual-based modelling: an essential tool for microbiology. *J Biol Phys*. 2008;34(1-2):19-37. doi 10.1007/s10867-008-9082-3
- Fisher R.A. The Genetical Theory of Natural Selection. Clarendon Press, Oxford, 1930. Available: <https://archive.org/details/geneticaltheoryo031631mbp/page/n25/mode/2up>
- Gevertz J.L., Torquato S. Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *J Theor Biol*. 2006;243(4):517-531. doi 10.1016/j.jtbi.2006.07.002
- Glazier J.A., Graner F. Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 1993;47(3):2128-2154. doi 10.1103/physreve.47.2128
- Gómez Esteban P., Rodríguez-Patón A. Simulating a Rock-Scissors-Paper bacterial game with a discrete cellular automaton. In: Ferrández J.M., Álvarez Sánchez J.R., de la Paz F., Toledo F.J. (Eds) New Challenges on Bioinspired Applications. IWINAC 2011. Lecture Notes in Computer Science. Vol. 6687. Berlin: Springer, 2011;363-370. doi 10.1007/978-3-642-21326-7_39
- Grimm V., Berger U. Structural realism, emergence, and predictions in next-generation ecological modelling: synthesis from a special issue. *Ecol Modell*. 2016;326:177-187. doi 10.1016/j.ecolmodel.2016.01.001
- Grimm V., Revilla E., Berger U., Jeltsch F., Mooij W.M., Railsback S.F., Thulke H.-H., Weiner J., Wiegand T., DeAngelis D.L. Pattern-oriented modeling of agent-based complex systems: lessons from ecology. *Science*. 2005;310(5750):987-991. doi 10.1126/science.1116681
- Grimm V., Berger U., DeAngelis D.L., Polhill J.G., Giske J., Railsback S.F. The ODD protocol: a review and first update. *Ecol Modell*. 2010;221(23):2760-2768. doi 10.1016/j.ecolmodel.2010.08.019
- Guan W., Liang L., Boehnke M., Abecasis G.R. Genotype-based matching to correct for population stratification in large-scale case-control genetic association studies. *Genetic Epidemiol*. 2009;33(6):598-517. doi 10.1002/gepi.20403
- Haeckel E. Generelle Morphologie der Organismen. Allgemeine Grundzüge der organischen Formen-Wissenschaft, mechanisch begründet durch die von C. Darwin reformirte Descendenz-Theorie. Berlin: Verlag Von Georg Reimer, 1866. Available: <https://archive.org/details/generellemorphol01haec/page/n9/mode/2up>
- Haldane J.B.S. A mathematical theory of natural and artificial selection. Part II. The influence of partial self-fertilisation, inbreeding, assortative mating, and selective fertilisation on the composition of Mendelian populations, and on natural selection. *Biol Rev*. 1924;1(3):158-163. doi 10.1111/j.1469-185X.1924.tb00546.x

- Haldane J.B.S. A mathematical theory of natural and artificial selection. *Math Proc Cambridge Philos Soc.* 1926;23(4):363-372. doi 10.1017/S0305004100015176
- Haldane J.B.S. A mathematical theory of natural and artificial selection – I. 1924. *Bull Math Biol.* 1990;52(1-2):209-240. doi 10.1007/BF02459574
- Harris L.A., Hogg J.S., Tapia J.J., Sekar J.A., Gupta S., Korsunsky I., Arora A., Barua D., Sheehan R.P., Faeder J.R. BioNetGen 2.2: advances in rule-based modeling. *Bioinformatics.* 2016;32(21):3366-3368. doi 10.1093/bioinformatics/btw469
- Hellweger F.L., Clegg R.J., Clark J.R., Plugge C.M., Kreft J.-U. Advancing microbial sciences by individual-based modelling. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(7):461-471. doi 10.1038/nrmicro.2016.62
- Hoehme S., Drasdo D. A cell-based simulation software for multi-cellular systems. *Bioinformatics.* 2010;26(20):2641-2642. doi 10.1093/bioinformatics/btq437
- Holmes E.E., Lewis M.A., Banks J.E., Veit R.R. Partial differential equations in ecology: spatial interactions and population dynamics. *Ecology.* 1994;75(1):17-29. doi 10.2307/1939378
- Holzhütter H.-G., Drasdo D., Preusser T., Lippert J., Henney A.M. The virtual liver: a multidisciplinary, multilevel challenge for systems biology. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2012;4(3):221-235. doi 10.1002/wsbm.1158
- Hucka M., Finney A., Sauro H.M., Bolouri H., Doyle J.C., Kitano H., Arkin A.P., ... Stelling J., Takahashi K., Tomita M., Wagner J., Wang J. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics.* 2003;19(4):524-531. doi 10.1093/bioinformatics/btg015
- Hudson R.R. Generating samples under a Wright–Fisher neutral model of genetic variation. *Bioinformatics.* 2002;18(2):337-338. doi 10.1093/bioinformatics/18.2.337
- Ishii N., Robert M., Nakayama Y., Kanai A., Tomita M. Toward large-scale modeling of the microbial cell for computer simulation. *J Biotechnol.* 2004;113(1-3):281-94. doi 10.1016/j.jbiotec.2004.04.038
- Jørgensen S.E. (Ed.) Ecosystem Ecology. Elsevier, 2009
- Jørgensen S.E., Chon T.-S., Recknagel F.A. (Eds) Handbook of Ecological Modelling and Informatics. WIT Press, 2009
- Kaizu K., de Ronde W., Pajmans J., Takahashi K., Tostevin F., ten Wolde P.R. The Berg–Purcell limit revisited. *Biophys J.* 2014;106(4):976-985. doi 10.1016/j.bpj.2013.12.030
- Karr J.R., Sanghvi J.C., MacKlin D.N., Gutschow M.V., Jacobs J.M., Bolival B., Assad-Garcia N., Glass J.I., Covert M.W. A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype. *Cell.* 2012;150(2):389-401. doi 10.1016/j.cell.2012.05.044
- Kauffman S.A. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J Theor Biol.* 1969;22(3):437-467. doi 10.1016/0022-5193(69)90015-0
- Kazantsev F., Akberdin I., Lashin S., Ree N., Timonov V., Ratushnyi A., Khlebodarova T., Likhoshvai V. MAMMOTH: a new database for curated mathematical models of biomolecular systems. *J Bioinf Comput Biol.* 2018;16(01):1740010. doi 10.1142/S0219720017400108
- Khatri B.S., Free A., Allen R.J. Oscillating microbial dynamics driven by small populations, limited nutrient supply and high death rates. *J Theor Biol.* 2012;314:120-129. doi 10.1016/j.jtbi.2012.08.013
- Komarov A.S., Palenova M.M., Smirnova O.V. The concept of discrete description of plant ontogenesis and cellular automata models of plant populations. *Ecol Modell.* 2003;170(2-3):427-439. doi 10.1016/S0304-3800(03)00243-6
- Kreft J., Booth G., Wimpenny J.W.T. BacSim, a simulator for individual-based modelling of bacterial colony growth. *Microbiology.* 1998;144(12):3275-3287. doi 10.1099/00221287-144-12-3275
- Kreft J.U., Picioreanu C., Wimpenny J.W., Van Loosdrecht M.C. Individual-based modelling of biofilms. *Microbiology.* 2001;147(11):2897-2912. doi 10.1099/00221287-147-11-2897
- Kutalik Z., Razaz M., Baranyi J. Connection between stochastic and deterministic modelling of microbial growth. *J Theor Biol.* 2005;232(2):285-299. doi 10.1016/j.jtbi.2004.08.013
- Laval G., Excoffier L. SIMCOAL 2.0: a program to simulate genomic diversity over large recombining regions in a subdivided population with a complex history. *Bioinformatics.* 2004;20(15):2485-2487. doi 10.1093/bioinformatics/bth264
- Lavaud R., Filgueira R., Nadeau A., Steeves L., Guyonnet T. A Dynamic Energy Budget model for the macroalga *Ulva lactuca*. *Ecol Modell.* 2020;418:108922. doi 10.1016/j.ecolmodel.2019.108922
- Leslie P.H. On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika.* 1945;33(3):183-212. doi 10.1093/biomet/33.3.183
- Leslie P.H. Some further notes on the use of matrices in population mathematics. *Biometrika.* 1948;35(3/4):213. doi 10.2307/2332342
- Liang L., Zöllner S., Abecasis G.R. GENOME: a rapid coalescent-based whole genome simulator. *Bioinformatics.* 2007;23(12):1565-1567. doi 10.1093/bioinformatics/btm138
- Lotka A.J. Contribution to the theory of periodic reactions. *J Phys Chem.* 1909;14(3):271-274. doi 10.1021/j150111a004
- Lotka A.J. Undamped oscillations derived from the law of mass action. *J Am Chem Soc.* 1920;42(8):1595-1599. doi 10.1021/ja01453a010
- Lotka A.J. Elements of Physical Biology. Williams and Wilkins, Baltimore, 1925
- Mailund T., Schierup M.H., Pedersen C.N.S., Mechlenborg P.J.M., Madsen J.N., Schauer L. CoaSim: a flexible environment for simulating genetic data under coalescent models. *BMC Bioinformatics.* 2005;6(1):252. doi 10.1186/1471-2105-6-252
- Malthus T.R. An Essay on the Principle of Population. Cambridge University Press, 2008
- Marée A.F.M., Grieneisen V.A., Hogeweg P. The Cellular Potts Model and biophysical properties of cells, tissues and morphogenesis. In: Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Rejniak K.A. (Eds) Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine. Mathematics and Biosciences in Interaction. Birkhäuser, Basel, 2007;107-136. doi 10.1007/978-3-7643-8123-3_5
- Markus M., Böhm D., Schmick M. Simulation of vessel morphogenesis using cellular automata. *Math Biosci.* 1999;156(1-2):191-206. doi 10.1016/S0025-5564(98)10066-4
- Miehe R., Horbelt J., Baumgarten Y., Bauernhansl T. Reprint of: Basic considerations for a digital twin of biointelligent systems: applying technical design patterns to biological systems. *CIRP J Manuf Sci Technol.* 2021;34:133-145. doi 10.1016/j.cirpj.2021.06.004
- 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
- Monod J., Wyman J., Changeux J.-P. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J Mol Biol.* 1965;12(1):88-118. doi 10.1016/S0022-2836(65)80285-6
- Moran P.A.P. Some remarks on animal population dynamics. *Biometrics.* 1950;6(3):250-258. doi 10.2307/3001822
- Murphy J.T., Walshe R. Modeling antibiotic resistance in bacterial colonies using agent-based approach. In: Dubitzky W., Southgate J., Fuß H. (Eds) Understanding the Dynamics of Biological Systems. Springer, New York, 2011;131-154. doi 10.1007/978-1-4419-7964-3_7
- Murray J.D. (Ed.) Mathematical Biology. II. Spatial Models and Biomedical Applications. New York: Springer, 2003. doi 10.1007/b98869
- 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 Bioinf Comput Biol.* 2013;11(1):1340010. doi 10.1142/S0219720013400106
- O’Beirne G.A., Patuzzi R.B. Mathematical model of outer hair cell regulation including ion transport and cell motility. *Hear Res.* 2007;234(1-2):29-51. doi 10.1016/j.heares.2007.09.008

- Omholt S.W., Gjuvsland A.B., Vik J.O. The Digital Salmon – key to both more science and more profit. In: Grue J., Almås K.A. (Eds) Food from the Ocean – Norway’s Opportunities. Oslo, Norway, 2013;81-112
- Orth J.D., Thiele I., Palsson B.Ø. What is flux balance analysis? *Nate Biotech.* 2010;28(3):245-248. doi 10.1038/nbt.1614
- Owolabi K.M., Patidar K.C. Numerical simulations of multicomponent ecological models with adaptive methods. *Theor Biol Med Modell.* 2016;13(1):1. doi 10.1186/s12976-016-0027-4
- Pałubicki W., Kokosza A., Burian A. Formal description of plant morphogenesis. *J Exp Bot.* 2019;70(14):3601-3613. doi 10.1093/jxb/erz210
- Pasternak T., Groot E.P., Kazantsev F.V., Teale W., Omelyanchuk N., Kovrizhnykh 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
- Phillips S.J., Anderson R.P., Schapire R.E. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecol Modell.* 2006;190(3-4):231-259. doi 10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026
- Price N.D., Reed J.L., Palsson B.Ø. Genome-scale models of microbial cells: evaluating the consequences of constraints. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(11):886-897. doi 10.1038/nrmicro1023
- Ricker W.E. Handbook of Computations of Biological Statistics of Fish Populations. Ottawa: Queen’s Printer and Controller of Stationery, 1958. Available: <https://waves-vagues.dfo-mpo.gc.ca/library-bibliotheque/10161.pdf>
- Salem R.M., Wessel J., Schork N.J. A comprehensive literature review of haplotyping software and methods for use with unrelated individuals. *Hum Genom.* 2005;2(1):39. doi 10.1186/1479-7364-2-1-39
- Salguero A.G., Capel M.I., Tomeu A.J. Parallel cellular automaton tumor growth model. In: Practical Applications of Computational Biology and Bioinformatics, 12th International Conference. PACBB-2018. Advances in Intelligent Systems and Computing. Vol. 803. Springer, 2019;175-182. doi 10.1007/978-3-319-98702-6_21
- Sarma G.P., Lee C.W., Portegys T., Ghayoomie V., Jacobs T., Alicea B., Cantarelli M., ... Khayrulin S., Lung D., Palyanov A., Watts M., Larson S.D. OpenWorm: overview and recent advances in integrative biological simulation of *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1758):20170382. doi 10.1098/rstb.2017.0382
- Schaffner S.F., Foo C., Gabriel S., Reich D., Daly M.J., Altshuler D. Calibrating a coalescent simulation of human genome sequence variation. *Genome Res.* 2005;15(11):1576-1583. doi 10.1101/gr.3709305
- Slimi R., El Yacoubi S., Dumonteil E., Gourbière S. A cellular automata model for Chagas disease. *Appl Math Modell.* 2009;33(2):1072-1085. doi 10.1016/j.apm.2007.12.028
- Sütterlin T., Kolb C., Dickhaus H., Jäger D., Grabe N. Bridging the scales: semantic integration of quantitative SBML in graphical multi-cellular models and simulations with EPISIM and COPASI. *Bioinformatics.* 2013;29(2):223-229. doi 10.1093/bioinformatics/bts659
- Sütterlin T., Tsingos E., Bensaci J., Stamatas G.N., Grabe N. A 3D self-organizing multicellular epidermis model of barrier formation and hydration with realistic cell morphology based on EPISIM. *Sci Rep.* 2017;7(1):43472. doi 10.1038/srep43472
- Swat M.H., Thomas G.L., Belmonte J.M., Shirinifard A., Hmeljak D., Glazier J.A. Multi-scale modeling of tissues using CompuCell3D. *Methods Cell Biol.* 2012;110:325-366. doi 10.1016/B978-0-12-388403-9.00013-8
- Szabó A., Merks R.M.H. Cellular potts modeling of tumor growth, tumor invasion, and tumor evolution. *Front Oncol.* 2013;3:87. doi 10.3389/fonc.2013.00087
- Szigeti B., Gleeson P., Vella M., Khayrulin S., Palyanov A., Hokanson J., Currie M., Cantarelli M., Idili G., Larson S. OpenWorm: an open-science approach to modeling *Caenorhabditis elegans*. *Front Comput Neurosci.* 2014;8:137. doi 10.3389/fncom.2014.00137
- Talaminos-Barroso A., Reina-Tosina J., Roa-Romero L.M. Models based on cellular automata for the analysis of biomedical systems. In: Control Applications for Biomedical Engineering Systems. Elsevier, 2020;405-445. doi 10.1016/B978-0-12-817461-6.00014-7
- Tansley A.G. The use and abuse of vegetational concepts and terms. *Ecology.* 1935;16(3):284-307. doi 10.2307/1930070
- Tellechea-Luzardo J., Winterhalter C., Widera P., Kozrya J., de Lorenzo V., Krasnogor N. Linking engineered cells to their digital twins: a version control system for strain engineering. *ACS Synth Biol.* 2020;9(3):536-545. doi 10.1021/acssynbio.9b00400
- Tomita M. Whole-cell simulation: a grand challenge of the 21st century. *Trends Biotechnol.* 2001;19(6):205-210. doi 10.1016/S0167-7799(01)01636-5
- Tomita M., Hashimoto K., Takahashi K., Shimizu T., Matsuzaki Y., Miyoshi F., Saito K., Tanida S., Yugi K., Venter J., Hutchison C. E-CELL: software environment for whole-cell simulation. *Bioinformatics.* 1999;15(1):72-84. doi 10.1093/bioinformatics/15.1.72
- Tran Q.N. Finding long-term influence and sensitivity of genes using probabilistic genetic regulatory networks. In: Emerging Trends in Applications and Infrastructures for Computational Biology, Bioinformatics, and Systems Biology. Morgan Kaufmann, 2016;107-120. doi 10.1016/B978-0-12-804203-8.00008-0
- Turing A.M. The chemical theory of morphogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1952;237(641):37-72. doi 10.1098/rstb.1952.0012
- Verhulst P.F. Notice sur la loi que population suit dans son accroissement. *Correspondance Mathématique et Physique.* 1838;10:113-121
- Vladimirov N., Sourjik V. Chemotaxis: how bacteria use memory. *Biol Chem.* 2009;390(11):1097-1104. doi 10.1515/BC.2009.130
- Vladimirov N., Lövdok L., Lebedz D., Sourjik V. Dependence of bacterial chemotaxis on gradient shape and adaptation rate. *PLoS Comp Biol.* 2008;4(12):e1000242. doi 10.1371/journal.pcbi.1000242
- Voss-Böhme A. Multi-scale modeling in morphogenesis: a critical analysis of the cellular Potts model. *PLoS One.* 2012;7(9):e42852. doi 10.1371/journal.pone.0042852
- Wakeley J. The coalescent in an island model of population subdivision with variation among demes. *Theor Popul Biol.* 2001;59(2):133-144. doi 10.1006/tpbi.2000.1495
- Widder S., Allen R.J., Pfeiffer T., Curtis T.P., Wiuf C., Sloan W.T., Cordero O.X., ... Klapper I., Labarthe S., Smets B.F., Wang H., Soyer O.S. Challenges in microbial ecology: building predictive understanding of community function and dynamics. *ISME J.* 2016;10(11):2557-2568. doi 10.1038/ismej.2016.45
- Wright S. Evolution in Mendelian populations. *Genetics.* 1931;16(2):97-159. doi 10.1093/genetics/16.2.97
- Wright S. The genetical structure of populations. *Ann Eugen.* 1951;15(4):323-354. doi 10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x
- Xavier J.B., Picioreanu C., van Loosdrecht M.C.M. A framework for multidimensional modelling of activity and structure of multispecies biofilms. *Environ Microbiol.* 2005;7(8):1085-1103. doi 10.1111/j.1462-2920.2005.00787.x

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 28.11.2025. После доработки 04.02.2026. Принята к публикации 04.02.2026.