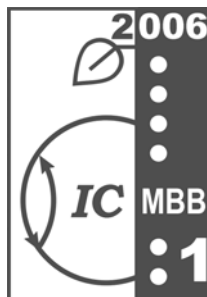


**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ
БИОЛОГИИ**



**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И
БИОИНФОРМАТИКА**

ДОКЛАДЫ I МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

Пушино, 9-15 октября 2006 г.

В.Д.Лахно, ред.

Пушино 2006

Математическая биология и биоинформатика: Доклады I Международной конференции.

9-15 октября 2006 г., г. Пущино

В сборнике представлены доклады 1-й Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика», проводимой Научным советом по математической биологии и биоинформатике при Отделении биологических наук РАН и Институтом математических проблем биологии РАН. При финансовой поддержке РФФИ (грант 06-04-58102) и Федерального агентства по науке и инновациям (Роснаука).

Состав Оргкомитета

Лахно В.Д., д.ф.-м.н., проф. – председатель
Молчанов А.М., д.ф.-м.н., проф. –
почетный председатель
Колчанов Н.А., д.б.н., проф., чл.-кор.
РАН – зам.председателя
Рудаков К.В., д.ф.-м.н., чл.-кор. РАН –
зам.председателя
Устинин М.Н., д.ф.-м.н. –
зам.председателя
Александров А.А., д.б.н.,
Арсеньев А.С., д.х.н., проф.,
Арчаков А.И., д.б.н., д.м.н., проф.,
акад. РАН,
Бердышев В.И., д.ф.-м.н., проф., чл.-кор.
РАН
Васин А.А., д.ф.-м.н., проф.
Деб Суаш, проф.
Дегерменджи А.Г., д.ф.-м.н., чл.-кор. РАН,
Евтушенко Ю.Г., д.ф.-м.н., проф.,
чл.-кор. РАН,

Жижченко А.Б., д.ф.-м.н., чл.-кор. РАН,
Ильин В.А., д.ф.-м.н.,
Козлов Н.Н., д.ф.-м.н.,
Коротков Е.В., д.б.н., проф.,
Левин В.К., д.ф.-м.н., проф., акад. РАН ,
Марков А.В., д.б.н.,
Матвеев С.В., д.ф.-м.н., чл.-кор. РАН ,
Миронов А.А., д.ф.-м.н., проф.,
Назипова Н.Н., к.ф.-м.н.,
Ризниченко Г.Ю., д.ф.-м.н., проф.,
Романюха А.А., д.ф.-м.н., проф.,
Рубин А.Б., д.ф.-м.н., проф., чл.-кор. РАН ,
Самсонова М.Г., к.б.н.,
Туманян В.Г., д.ф.-м.н.,
Федотов А.М., д.ф.-м.н., проф.,
чл.-кор. РАН,
Фрисман Е.Я., д.б.н., проф.,
Четверушкин Б.Н., д.ф.-м.н., чл.-кор. РАН ,
Шабанов Борис Михайлович, к.т.н.,
Шайтан К.В., д.ф.-м.н., проф.
Шокин Ю.И., д.ф.-м.н., проф., акад. РАН,

Редакционная группа:

Махортых С.А., к.ф.-м.н.
Назипова Н.Н., к.ф.-м.н.
Уханова Е.С.
Маркова Е.Г.

© Научный совет по математической биологии и биоинформатике РАН

© Институт математических проблем биологии РАН

Оглавление

Предисловие	7
<i>Лахно В.Д.</i> Математическая и компьютерная биология: успехи и проблемы	8
I. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ	
Внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия молекул и их комплексов	
<i>Sizov I., Dobretsov M.</i> Reliability of afferent signaling and kinetics of isoforms of the Na ⁺ , K ⁺ -ATPase.	10
<i>Naumoff D.G.</i> A Hierarchical Classification of the TIM-Barrel Type Glycoside Hydrolases.	12
<i>Novoseletsky V.N., Chugunov A.O., Efremov R.G.</i> Assessment of the packing quality of β -helical transmembrane domains.	14
<i>Pyrkov T.V., Kosinsky Yu.A., Efremov R.G.</i> Simulations of binding of ATP to Ca-ATPase.	16
<i>Цаплина Л.А., Каратаско Ю.О., Вржец П.В.</i> Кинетическая модель ингибирования фермента простагландин-Н-синтазы тераметил-п-фенилендиамином. Инактивация фермента в ходе циклооксигеназной и пероксидазной реакций.	18
<i>Шульгин С.В., Кузнецов П.Е., Кузнецова Н.Б.</i> Моделирование межмолекулярного взаимодействия тетрапептида ССК-4 с внеклеточными петлями рецептора холецистокинин-2.	20
<i>Bystrov V., Paramonova E., Sapronova A., Filippov S., Kim I., Bystrova N., Dekhtyar Yu., Messner C., Polyaka N., Katashev A., Patmalnieks A., Bendere R., Roth W.</i> Computer modeling of Hydroxyapatite Nanoparticles and its interaction with heavy metal ions and titanium substrate.	22
<i>Bystrov V., Kamyshlov V.</i> Analytical exploration and computer calculations of nonlinear properties of ferroelectric-like systems: Application to PVDF polymer ferroelectric films.	24
<i>Bystrov V., Paramonova E., Sapronova A., Filippov S., Kim V., Bystrova N., Dekhtyar Y., Messner C., Polyaka N., Katashev A., Patmalnieks A., Fridkin V., Verkhovskaya K., Kholkin A., Bdikin I., Kliem H., Florange R., Tadros-Morgane R.</i> Computational exploration and physical properties of the nanostructured ultra-thin PVDF ferroelectric polymers films.	25
Процессы переноса заряда, вещества и энергии в молекулярно-биологических системах	
<i>Лахно В.Д., Фялко Н.С.</i> Температурный развал солитона в ДНК.	27
<i>Коршунова А.Н., Лахно В.Д.</i> Численное моделирование динамического поведения солитона при наличии внешнего поля	29
<i>Лахно В.Д., Ольшевец М.М.</i> Вычисление равновесной скорости солитона в регулярной нуклеотидной цепочке во внешнем электрическом поле.	31
<i>Лахно В.Д., Султанов В.Б.</i> Перенос заряда в одно- и двухцепочечных ДНК.	33
Биологические мембраны	
<i>Кулибякина О.В., Борисов И.В., Петрова Л.П., Шелудько А.В., Великов В.А., Кацы Е.И., Матора Л.Ю., Широков А.А.</i> Роль липополисахаридов у <i>azospirillum brasilense</i> в формировании биопленок	35
<i>Корнилов В.В., Балабаев Н.К., Бессонов В.В., Рабинович А.Л.</i> Влияние холестерина на свойства бислоев ненасыщенных фосфатидилхолинов: моделирование методом молекулярной динамики	37
<i>Блюм В.С., Заболотский В.П.</i> Конструирование моделей биологических мембран для 3-х мерного симулятора иммунной системы	39
Математическая физиология	
<i>Елькин Ю.Е., Москаленко А.В., Starmer C.F.</i> Ускоренный дрейф вихря в возбудимой среде	42
<i>Mornev O.A.</i> Nonlinear Concentration Waves: How Are They Refracted?	44
<i>Хворост О.Ю., Цалюк З.Б.</i> Некоторая математическая модель инфекционного заболевания	46
<i>Мельниченко О.А.</i> Оценивание параметров модели заболеваемости туберкулезом. Результаты обработки данных	47
<i>Руднев С.Г. Романюха А.А.</i> Моделирование развития Т-системы иммунитета и оценка эффективности распределения ресурсов	49
<i>Романюха А.А.</i> Математическая модель динамики специфического иммунитета при антигенной	

нагрузке	51
Савостьянов Г.А. Аксиоматизированный подход к топологическому и геометрическому описанию пространственной организации биологических тканей	53
Shibeko A.M., Lobanova E.S., Pantelev M.A., Avilov O.E., Gusev A.V., Shnol E.E., Ataulakhanov F.I. Mathematical modeling of fibrin clot formation in the presence of blood flow	55
Айду Э.А.И., Трунов В.Г., Сидорова Е.В., Тутомир Л.И. Метод дипольной электрокардиотопографии (ДЭКАРТО) и его диагностические приложения	57
Быстрова Н.К., Маевский Е.И., Парамонова Е.В. Алгоритм прогноза развития неоптимальных функциональных состояний у лиц, работающих в условиях высокого психо-эмоционального напряжения	59
Fedotova M., Katsnelson L.B., Solovyova O., Markhasin V.S. Mechanical and Electrical Function of Myocardium in 1D Mathematical Model	61
Katsnelson L., Sulman T., Solovyova O., Markhasin V. Rhythm disturbances in cardiomyocytes with decreased Na^+ - K^+ pump function. contribution of mechanical factors assessed in a mathematical model	63
Moskvina A.S., Philipiev M.P., Solovyova O.E., Kohl P., Markhasin V.S. Electron-conformational theory of cardiac calcium release channel gating	65
Клдиашвили А.Т. Потребление кислорода организмом: математическое моделирование продолжительности жизни у человека	67
Аксенов В.Н., Шевцова В.С., Снежина Н.Г. Некоторые особенности динамики крыла чешуекрылых насекомых	69
Еремеев В.А., Соловьев А.Н., Шевцова В.С. Моделирование поверхностных волновых движений крыла чешуекрылых	71
Aliiev R.R. Computer simulations of electrical activity in the heart	73
Миндукшеев И.В., Кривошлык В.В., Никаноров П.С., Остаев В.Б., Джагацян И.Э., Кривченко А.И. Распределение эритроцитов человека по размерам при кислотной и осмотической нагрузке: опыт применения техники малоуглового светорассеяния	75
Бодин О.Н., Гладкова Е.А., Мулюкина Л.А. Прогнозирование ритмов сердца человека	77
Руденко В.М., Коротков Е.В. Разработка математической модели развития вируса гепатита С в гепатоците	79
Коротков Е. Аннотация биологических функций аминокислотных последовательностей	81
Mokhov K.Y., Shilnikov A.L., Symbalyuk G.S. Linear Control of the Period of Ca^{2+} Oscillations: Qualitative and Quantitative Approach	83
Chernyshev I.V., Shenkneht N.A. Filtration flows in biological porous particles	84
Попов А.С., Клишко А.Н. Исследование групповой скорости поверхностных акустических волн в «ближней зоне»	85
Isaeva O.G., Osipov V.A. Theoretical Study of Strategies for Treatment of Cancer	86
Огнева И.В., Елисеев В.В. Математическое моделирование механизма генерации движения у эукариотических жгутиков	87
Шпильман А.А. Стохастическое моделирование динамики микротрубочек	90
Шуваев А.Н., Брильков А.В. Стохастическая модель внутриклеточной динамики бактериальных R-плазмид при малых изменениях концентрации антибиотика	91
Шуваев А.Н., Ганусов В.В., Брильков А.В. Оценка популяционной стоимости бактериальных плазмид с помощью математической модели внутриклеточной динамики белка DNAA	93

Модели обработки информации в структурах мозга

Татузов А.Л. Нейросетевая модель для изучения таблицы умножения.	95
Татузов А.Л. Нейросетевое моделирование эволюции организмов.	97
Столновский К.В., Устинин М.Н. Моделирование потенциалов головного мозга человека	99
Derguzov A.V., Makhortykh S.A., Semchkin R.A. Computer diagnostics of Parkinson's disease according to the data of magnetic encephalography	100
Трофимов О.Е., Загоруйко А.С. Определение временных сдвигов сигналов по интервальным критериям синхронизации	102
Red'ko V.G. Neural Network Models of Adaptive Behavior	104
Редько В.Г. Модели адаптивного поведения	106
Махортых Г.П., Махортых С.А. Комбинаторно-топологический метод оценки репертуарной решетки Хинкла	108
Панкратова Н.М. Переключение между режимами в математических моделях электрической активности головного мозга	110
Kazanovich Ya.B., Borisyuk R.M. Global and Partial Synchronization in a System of Phase Oscillators	112

Биология развития

Андреев С.Г., Эйдельман Ю.А., Сальников И.В., Талызина Т.А. Биофизика интерфазных хромосом: структурные и радиационные аспекты	114
---	-----

<i>Zhudenkov K.V., Molodtsov M.I., Ataullakhanov F.I.</i> Mathematical modeling of the mitotic spindle formation and mechanics of the microtubule end	116
<i>Novikov S.O., Lebedev O.A.</i> Growth Analysis of Biological Objects Considering Allometry	118
<i>Малыгин А.Г.</i> Аксиоматический подход к изучению филлотаксиса	120
<i>Ростопшин Ю.А.</i> Биофизические изоморфизмы в исследованиях устойчивого развития	121

Математические модели эволюции

<i>Fazalova V., Semovski S., Dieckmann U.</i> Influence of spatial interactions on speciation in an individual-based model of a sexual population	123
<i>Frisman, E.Ya., Last E.V., Khvedzevich E.V.</i> Modeling number dynamics of Northern fur seal (<i>Callorhinus ursinus</i>)	124
<i>Frisman E.Ya., Zdanova O.L.</i> The Exploitation Effect on Both Genetic Variety and Dynamic Behavior of Mendelian Limited Population	125
<i>Меншуткин В.В., Левченко В.Ф.</i> Компьютерная имитация эволюции: генетические изменения и культурная трансмиссия	127
<i>Левченко В.Ф.</i> Новый этап развития биосферы	129
<i>Michalski A.</i> Use Of Genetic Information In Solution of Population Analysis Inverse Problems	130
<i>Гринченко С.Н.</i> Системная память живого: введение в проблему	132

Моделирование экосистем

<i>Абакумов А.И.</i> Модельный анализ морского рыбного промысла	134
<i>Кудряков А.В., Бляхман Ф.А.</i> Построение модели нектаро- и пыльцепродуктивных (агро)экосистем	136
<i>Рыкх Ю.А.</i> The Thermodynamic Characteristics of the Ecosystems with nonlinear pairwise interactions	138
<i>Авилов К.К.</i> Настройка модели распространения туберкулеза на реальные данные. Анализ источников ошибок	140
<i>Говорухин В.Н., Говорухина А.Д., Еремеев В.А.</i> Численное исследование пространственно-неоднородной модели сообщества хищник-жертва с активным хищником	142

Вычислительная экология

<i>Монтиле А.А., Шавнин С.А., Монтиле А.И.</i> Кластерный и регрессионный анализ изменений количественных морфометрических признаков	144
<i>Florinsky I.V.</i> Oscillating processes in soils	146
<i>Zaugol'nova L., Braslavskaya T., Morozova O.</i> The database COENOFUND: an interactive tool to review forest biodiversity of European Russia	148
<i>Smirnova O., Zaugol'nova L., Khanina L., Braslavskaya T., Glukhova E.</i> FORUS - database on geobotanic relevés of European Russian forests	150
<i>Grabarnik P., Komarov A., Bykhovets S., Mikhailov A., Bezrukova M.</i> Uncertainty assessment, global sensitivity analysis and Bayesian calibration of parameters of forest dynamic model	152
<i>Komarov, A.S., Chertov, O.G., Mikhailov, A.V., Nadporozhskaya, M.A., Bykhovets S.S., Zubkova, E.V., Loukianov A.M.</i> The simulation models system of forest grow and elements cycles in woodland ecosystems uniting population and balance approach	154
<i>Komarov A.S., Mikhailova N.V., Mikhailov A.V., Zhukova L.A.</i> Spatial-temporal algorithmic models of maintaining biodiversity using the concept of discrete description of plant ontogeny	156
<i>Галицкий В.В.</i> Квазитрехмерная модель динамики биомассы дерева	158
<i>Соколова С.П., Кузьмина Е.А.</i> Интеллектуальная геоинформационная система с интервальными данными	160
<i>Неймин С.И., Монтиле А.И., Шавнин С.А.</i> Модель сжатия совокупности и эпигенетических признаков растений в виде интегрального показателя	162
<i>Рубашко Г.Е., Бессонов В.В., Богданова Н.Е.</i> Моделирование зарастания муравейников <i>Lasius niger</i> и <i>Formica rufa</i> звездчаткой ланцетолистной	164
<i>Матвеев А.С., Махортых С.А.</i> МКЭ в акустической экологии	166
<i>Romanov M.S., Masterov V.B.</i> Modelling of Population Dynamics of the Steller's Sea Eagle in NE Sakhalin in Conditions of Uncertainty of Many Variables	167
<i>Khanina L., Bobrovsky M., Komarov A., Mikhailov A., Smirnov V., Glukhova E.</i> Simulation of ground vegetation in forest ecosystems	169
<i>Novakovsky A.B., Dubrovsky Y.A.</i> Correlation and indicator values based coenotic groups separation	171

II. БИОИНФОРМАТИКА

Структурно-функциональная организация генетических последовательностей

<i>Дедус Ф.Ф., Куликова Л.И., Махортых С.А., Назипова Н.Н., Панкратов А.Н., Тетуев Р.К.</i> Аналитические методы в проблемах распознавания структурно-функциональной организации генетических последовательностей	173
<i>Дедус Ф.Ф., Куликова Л.И., Махортых С.А., Панкратов А.Н., Тетуев Р.К.</i> Спектрально-аналитический метод в задачах математической биологии	175
<i>Усанов Н.Н., Гильванова Е.А., Усанов Н.Г., Чемерис А.В.</i> Анализ повторов в текстах геномов прокариот свидетельствует о дискретном характере эволюции ДНК	177
<i>Чалей М., Кутыркин В.</i> Методы выделения периода в сложных спектрах профильной периодичности биологических последовательностей	179
<i>Чалей М., Назипова Н., Кутыркин В.</i> Сравнение эффективности статистических критериев выявления скрытой периодичности	181
<i>Зимин А.А., Микулинская Г.В., Фишман К.С., Назипова Н.Н.</i> Сравнительное исследование области генов <i>uvrW-tnIB</i> - 24 геномов бактериофагов Т4-типа	183
<i>Burianitsa A.V., Korotkov E.V.</i> Modeling energy transformations in the FPU-lattices with latent periodicity	185
<i>Shelenkov A.A., Korotkov E.V.</i> Search and Classification of Potential Minisatellite Sequences from Bacterial Genomes	187

Пространственные структуры биологических макромолекул

<i>Shestopalov B.V.</i> Code Physics Of Secondary Structure of Water-Soluble Proteins	189
<i>Shestopalov B.V.</i> Effect Of pH On The Content Of Alpha-helix And Beta-structure In Proteins	190
<i>Shestopalov B.V., Mavropulo-Stoliarenko G. R.</i> Largest List Of Sequence Unique X-ray Protein Structures	191
<i>Тенлухин А.В.</i> Моделирование водной оболочки В-ДНК методом Монте-Карло с использованием параллельных вычислений	192
<i>Лухачев И.В., Балабаев Н.К.</i> Анализатор траекторий молекулярной динамики	194

Моделирование метаболизма и генных сетей

<i>Ермаков Г.Л.</i> Граф-теоретический подход к изучению сложных метаболических и генных сетей	196
<i>Дроздов-Тихомиров Л.Н., Елькин Ю.Е., Панюков В.В., Назипова Н.Н.</i> Разработка программного обеспечения для расчета скоростей внутренних метаболических реакций в растущей клетке методом баланса стационарных стехиометрических потоков (метод БССП)	198
<i>Малыгин А.Г.</i> Рациональная систематизация материала на метаболических картах	200
<i>Васин А.А., Теплов А.Е.</i> Математическое моделирование биохимических реакций	202
<i>Riznichenko G., Abaturova A., Beljaeva N., Grachev E., Kovalenko I., Ustinin D., Rubin A.</i> Mathematical modeling of photosynthetic primary processes	204

III. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В БИОЛОГИИ

<i>Дедус Ф.Ф., Куликова, Л.И., Сулейменова Б.О.</i> Вычисление производных высокого порядка зашумленных сигналов	206
<i>Zhuravlev Yu.I., Kuznetsova A.V., Ryazanov V.V., Senko O.V., Kropotov D.A., Mamayev V.B., Strelnikov A.N.</i> Medical Applications of Pattern Recognition Methods	207
<i>Ким В.Л., Погорелый Е.Н., Филиппов С.В.</i> Разработка интерактивной трехмерной модели эукариотической животной клетки. I. Моделирование пространственной структуры основных клеточных органелл	209
<i>Аветисов В.А.</i> Р-Адическая математическая физика в биологии (p-Adic mathematical physics in biology)	211
<i>Цепков Г.В.</i> Спектральный анализ сигналов, заданных параметрами экстремумов	213
<i>Куликова Л.И., Дедус Ф.Ф., Панкратов А.Н., Тетуев Р.К.</i> Обобщенный спектрально-аналитический метод в задачах исследования динамических систем	216
<i>Nevozhay D., Wietrzyk J., Opolski A.</i> Software package for computer analysis of data from <i>in vitro</i> anticancer screening studies	218

Предисловие

В математической биологии и биоинформатике живые системы изучаются методами математики и информатики. Применение этих методов делает биологию более точной и количественной наукой. Наибольший прогресс в применении математических методов связан прежде всего с развитием молекулярной биологии.

В настоящее время математические методы широко используются при расшифровке геномов живых организмов, определении структуры биомолекул и изучении их динамических свойств. На надмолекулярном уровне при описании процессов метаболизма живых систем развитие математических подходов дает надежду на построение математической модели клетки – основного кирпичика жизни. В свою очередь, на надклеточном уровне совместное математическое описание метаболических и генетических сетей закладывает основу описания математическими методами организма как целого.

Развитие этих фундаментальных направлений в первую очередь связано с обработкой и хранением огромной информации в базах данных – задачей, которая решается биоинформатикой. Методы биоинформатики позволяют выйти на качественно новый уровень в решении таких фундаментальных задач, как расшифровка биологических ультраструктур, представляющих собой сложные биомолекулярные комплексы, таких важнейших

прикладных задач, как конструирование лекарств. Без биоинформатики невозможно развитие новейших направлений, связанных с нанобиоэлектроникой и нанобиотехнологией.

В кратком предисловии невозможно перечислить весь широкий спектр вопросов, которые призвано решать новому научному направлению и которому посвящена первая международная конференция, доклады которой представлены в данном сборнике. По этой причине, вошедшие в сборник краткие статьи, лишь частично отражают проблематику нового научного направления. С другой стороны, математическая биология и биоинформатика представляют собой столь стремительно развивающиеся области знания, что многие вопросы, кажущиеся сегодня актуальными, могут в будущем утратить свою приоритетность.

По этой причине для обсуждения и решения всех новых быстро возникающих в этой области вопросов оргкомитет конференции принял решение о ее регулярном проведении с двухлетним периодом. Этой же цели служит новый электронный журнал «Математическая биология и биоинформатика» (www.matbio.org), призванный оперативно публиковать результаты исследований в этой быстро развивающейся области исследований.

Председатель Оргкомитета Конференции, д.ф.-м.н., проф. В.Д.Лахно

Математическая и компьютерная биология: успехи и проблемы

В.Д.Лахно

ИМПБ РАН
lak@impb.psn.ru

Рассматриваются основные направления компьютерной биологии и её приложения. Сделан вывод о том, что задачей компьютерной биологии ближайшего будущего будет построение математической модели клетки.

В связи с лавинообразным нарастанием объёма знаний и данных по молекулярной биологии и прежде всего в связи с выполнением программы геном человека возникло новое научное направление: математическая и компьютерная биология и биоинформатика. Базовой концепции молекулярной биологии: от ДНК к РНК и от РНК к белку компьютерная биология сопоставляет задачи расшифровки генома, определения пространственной структуры белков (а также ДНК и РНК) и модели их функционирования. В круг задач по расшировке генома также входят задачи сравнения нуклеотидных последовательностей, поиск заданной нуклеотидной последовательности в уже имеющихся базах данных геномов, а также задачи выравнивания аминокислотных последовательностей и поиск заданной аминокислотной последовательности в уже имеющихся базах данных. С математической точки зрения эти задачи можно назвать задачами комбинаторной геномики.

Следующей, в соответствии с концепцией иерархии задач математической и компьютерной биологии является задача определения пространственной структуры белков. Хорошо известной, поставленной и нерешённой задачей здесь является теоретический расчёт пространственной структуры белков по их первичной структуре (проблема фолдинга белков). В настоящее время основными экспериментальными методами расшифровки структуры белков являются методы ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Роль компьютерной биологии в этом случае состоит в обработке эксперимента. В рентгеноструктурном анализе это известная проблема фаз, связанная с тем, что в рентгеноструктурном эксперименте измеряются только интенсивности рассеянного рентгеновского излучения, в то время как для полной реконструкции структуры необходимо знание фаз колебаний рассеянного рентгеновского излучения. Разработка математических и компьютерных методов расчёта неизвестных фаз составляет большой раздел современной компьютерной биологии. К сравнительно новым разделам компьютерной биологии относятся расчёты пространственных

структур ДНК и РНК в растворе и при взаимодействии с белками. Как правило эти задачи требуют огромных вычислительных ресурсов.

Решение задачи определения структуры биомакромолекул позволяет перейти к следующему кругу задач математической и компьютерной биологии, связанному с моделированием их функционирования. Используемые здесь подходы включают метод молекулярной динамики и прямое имитационное моделирование. В методе молекулярной динамики используется знание структуры биомакромолекулы, которое дополняется знанием атом-атомных взаимодействий всех атомов, из которых состоит рассматриваемая биомакромолекула. Вычислительная часть задачи состоит в решении классических уравнений движения для всех атомов биомакромолекулы с учётом всех имеющихся взаимодействий.

Метод молекулярной динамики позволяет рассчитывать не только динамику белков, фрагментов ДНК, но и целых участков биологических мембран. Ближайшей перспективой этого направления является моделирование фрагментов мембраны с входящими в её состав белковыми комплексами, а также моделирование прохождения белков сквозь биологическую мембрану.

Метод прямого имитационного моделирования позволяет описывать такие сложные объекты как фотореакционный центр фотосинтеза и дыхательную цепь электронного транспорта в митохондриях. В этом методе фрагмент мембраны рассматривается как сцена на которой активные центры расположены в соответствии с данными электронной микроскопии. Движение переносчиков, например в случае дыхательной цепи электронного транспорта убихинонов и цитохромов, моделируется как случайное блуждание броуновских частиц на сцене, передающих заряд активным центрам, когда расстояние от переносчика до активного центра становится меньше некоторого минимального. Такой подход позволяет получать кинетические кривые не прибегая к стандартному феноменологическому подходу.

Знание структуры и моделирование функциональных свойств биомакромолекул позволяет решать важные прикладные задачи компьютерной биологии, к числу которых относится конструирование лекарств (drug design). В процесс создания нового лекарственного соединения входят этапы поиска мишени (например белка) действия нового лекарства и

поиск низкомолекулярного соединения, обладающего нужным фармакологическим действием. Если пространственная структура белка - мишени известна, то применяют так называемые прямые методы компьютерного конструирования лекарств. Вначале устанавливают место связывания низкомолекулярного соединения (лекарства) и белка - мишени. Затем проводят анализ полученного комплекса с помощью молекулярной графики (так называемый докинг) с последующим молекулярно динамическим и квантово - химическим расчётом.

Несмотря на то, что данный подход в конце 20 - го века превратился в быстро развивающееся направление биомедицины, его концептуальная часть оказывается весьма уязвимой. Организм и даже его отдельная клетка являются сверхсложными системами в функционировании которых принимают участие многие тысячи белков, ферментов, активных соединений и т.д., объединённых в единую сеть метаболических реакций. В этой сети имеется большое число обходных и параллельных путей, так что ингибирование выбранного белка - мишени не в состоянии выполнить возложенную на этот процесс функцию.

Компьютерное моделирование и расчёты метаболических путей реакций вплотную подводит компьютерную биологию к моделированию кирпичика жизни - живой клетки. В начале 21 -

века несколько исследовательских групп объявило о начале работ по созданию математической модели клетки (см. V.D.Lakhno, Construction of a Mathematical Model of a Cell as a challenge for Science in the 21 Century and EGEE project //EGEE user forum 01 - 03 March, 2006, CERN, Switzerland, Book of abstracts; 2006, p.4, и цитированные в статье работы). Моделирование этими группами клетки как системы метаболических путей в виде однородного бульона химических реакций нельзя принять в качестве адекватного способа описания живой клетки. Разработка интегрированной модели эукариотической клетки является целью проекта Mathematical Cell, развиваемого в ИМПБ РАН (<http://www.mathcell.ru>). Описание функционирования клетки в этом подходе опирается на представление о переносе, заряда во всех компонентах, входящих в состав клетки, учитывающее молекулярную структуру этих компонент. Безусловно, это очень долгосрочный проект. Его выполнение будет связано с преодолением многочисленных трудностей, которое невозможно без использования опыта работы над крупными проектами, накопленного математиками, физиками, химиками и применения методов, накопленных в этих дисциплинах, которые могут быть успешно перенесены на биологию.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 04-07-90402 и программы президиума РАН № 14.

I. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия молекул и их комплексов

Reliability of afferent signaling and kinetics of isoforms of the Na^+ , K^+ -ATPase

I.Sizov, M.Dobretsov

University of Arkansas for Medical Sciences
DobretsovMaxim@uams.edu

The functional significance of the existence and non-uniform distribution of multiple isoforms of Na^+ , K^+ -ATPase is unknown. In the somatic nervous system of vertebrates most neurons express $\alpha 1$; while the stretch receptor afferents abundantly express $\alpha 3$ Na^+ , K^+ -ATPase. It was reported that compared to $\alpha 1$ Na^+ , K^+ -ATPase, the $\alpha 3$ isozyme has lower affinity to intracellular Na^+ and lacks voltage dependence. Here we used a multi-compartmental computer model of a pseudounipolar neuron to determine whether these differences in properties of isozymes of Na^+ , K^+ -ATPase may be an important determinant of central propagation of sensory signals. The model consisted of spherical soma, unmyelinated axonal hillock and initial segment, stem axon, T-junction, and myelinated peripheral and central axonal branches. Hodgkin-Huxley equations and parameters derived from the literature on leak and voltage-dependent Na^+ and K^+ conductances in sensory neurons of vertebrates were used in the simulation. Two configurations of the model were tested, one incorporating voltage-independent Na^+ , K^+ -ATPase with $K_{0.5}$ to intracellular Na^+ of 30 mM ($\alpha 3$ neuron), and another having voltage-dependent transporter with $K_{0.5}$ to Na^+ of 10 mM ($\alpha 1$ neuron). Frequency discharge was induced by stimulation of proximal axon, and monitored in the central axon. The $\alpha 3$ model neuron with soma diameter of 50 μm propagated peripherally evoked discharge to the central process at 1:1 stimulus-response ratio for up to 100 Hz of stimulation frequency. At higher frequencies the low pass filtering of the discharge occurs at branching point of the T-junction. In contrast, central propagation in $\alpha 1$ model neuron was reliable for up to 50 Hz stimulation frequency only.

These results suggest that the expression of $\alpha 3$ Na^+ , K^+ -ATPase may be prerogative of reliable conduction of frequency-coded messages in the processes of large primary afferent neurons.

Introduction

Na^+ , K^+ -ATPase is a complex of integral membrane protein subunits that sets and maintains Na^+ and K^+ gradients across the cell plasma membrane. The major, α

subunit of the mammalian enzyme has four isoforms (α isoforms of Na^+ , K^+ -ATPase) that are expressed on a cell type-, and developmental stage-dependent manner. The reasons behind existence and differential expression of multiple isoforms of the Na^+ , K^+ -ATPase are not known.

The “neuronal” $\alpha 3$ Na^+ , K^+ -ATPase is abundant in nervous system, but is rarely detected in other tissues of adult vertebrates. Furthermore, within the nervous system, only neurons, but not glial cells, and only certain but not all populations of neurons, express this isozyme. Thus in rat somatosensory system only in some of the largest, but not the majority of medium- or small-sized primary afferent neurons; the plasma membrane is labeled with $\alpha 3$ Na^+ , K^+ -ATPase-specific antibodies. Recently we have identified these $\alpha 3$ - Na^+ , K^+ -ATPase-positive afferent neurons as stretch receptor afferents and have shown that other modalities of primary afferent neurons use $\alpha 1$ isozyme as their major Na^+ , K^+ -ATPase (Dobretsov et al., 2003). Determining the reasons standing behind stretch afferent-specific expression of $\alpha 3$ Na^+ , K^+ -ATPase in the somatosensory system may help to explain the non-uniform expression of this isozyme within the CNS, and it may help to generate a hypotheses that explains cell- and tissue-specific expression of different isozymes of Na^+ , K^+ -ATPase in general.

Experiments in transfected cells suggest that when compared to $\alpha 1$ Na^+ , K^+ -ATPase; the $\alpha 3$ isozyme is voltage-independent and it has about 3 times lower affinity to activation by intracellular Na^+ . The stretch receptor is a low threshold, slowly adapting mechanoreceptor which when compared to other classes of peripheral mechanoreceptive neurons is uniquely capable to code and transmit its messages to central neurons as a prolonged and high-frequency series of action potentials. Taking into consideration that intense electrical activity associated with strong influx and accumulation of intracellular Na^+ , it is likely that the functional features of the stretch receptor afferents may impose special requirements on active transport of cellular Na^+ , and may need a Na^+ , K^+ -pump having special properties. It is however, not known if differences of isozymes of Na^+ , K^+ -ATPase in their voltage-dependence and Na^+ affinities are of functional importance and which of basic characteristics of a

peripheral receptor (threshold, duration and frequency of discharge, or frequency accommodation) may depend on these characteristics of Na^+, K^+ -ATPase.

As a first step to address this question, we have studied the generation and propagation of high-frequency neuronal discharges in simplified multi-compartmental computer model of dorsal root ganglion neuron incorporating either voltage-dependent Na^+, K^+ -ATPase with high affinity to intracellular Na^+ , or voltage-independent pump with low Na^+ affinity.

Methods

The model consists of compartments with active electrical membrane (nodes of Ranvier, initial segment, hillock and soma) and passively conducting myelinated internodal segments, 40 and 10 segments in peripheral and central branches, respectively (Fig. 1).

The main set of equations describes kinetics of

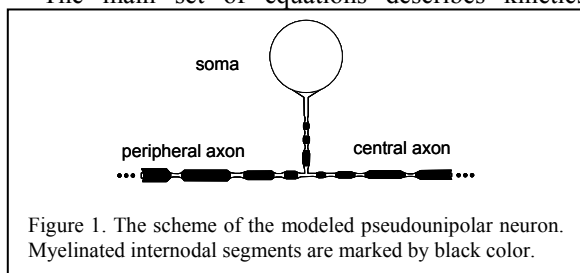


Figure 1. The scheme of the modeled pseudounipolar neuron. Myelinated internodal segments are marked by black color.

membrane potential and intracellular Na^+ and K^+ concentrations. These equations include Na^+ and K^+ voltage-gated conductances, hyperpolarization-activated non-selective cation current, three linear leak conductances (Na^+ , K^+ , and Cl^-), current generated by electrogenic Na^+/K^+ pump (I_p), and local, intra-axonal currents. To introduce voltage-independent Na^+, K^+ -ATPase with low affinity to activation by intracellular Na^+ and resemble the cell expressing $\alpha 3 \text{ Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase

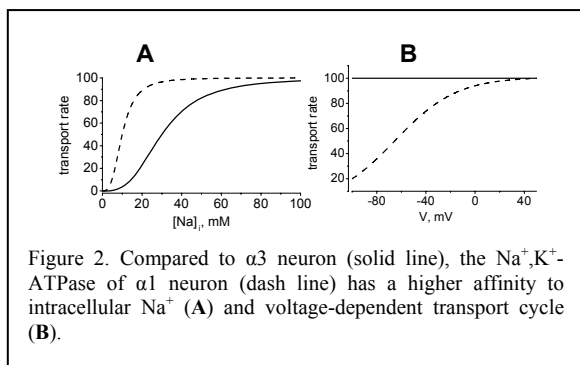


Figure 2. Compared to $\alpha 3$ neuron (solid line), the Na^+, K^+ -ATPase of $\alpha 1$ neuron (dash line) has a higher affinity to intracellular Na^+ (A) and voltage-dependent transport cycle (B).

($\alpha 3$ neuron) we set $K_{0.5}(\text{Na}^+) = 30 \text{ mM}$ in all compartments. As alternative, we have compared $\alpha 3$ neuron with a neuron expressing voltage-dependent transporter with relatively high affinity to Na^+ ($\alpha 1$ neuron; $K_{0.5}(\text{Na}^+) = 10 \text{ mM}$). Sigmoid Boltzman relation was used to introduce scaling factor reflecting voltage-dependence of $\alpha 1 \text{ Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase (Fig. 2). Parameters of this relationship were taken from literature on I_p in rat cardiac myocytes ($\alpha 1 \text{ Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase), while all other parameters were derived from the literature on leak and voltage-dependent Na^+ and K^+ conductances in sensory neurons of vertebrates.

Numerical integration using explicit third order Adams-Bashford method was performed with a C-program with a fixed time increment of $1 \mu\text{s}$.

Results

We conducted numerical experiments to study the ability of the neurons to propagate high-frequency signals from the peripheral to central axon. 1 ms stimulating super-threshold current was applied to the first Ranvier node of the peripheral axon.

It was found that when stimulation frequency becomes more than 50 Hz , only the $\alpha 3$ neuron is still capable to follow 1:1 stimulation-response ratio up to 100 Hz (Fig. 3).

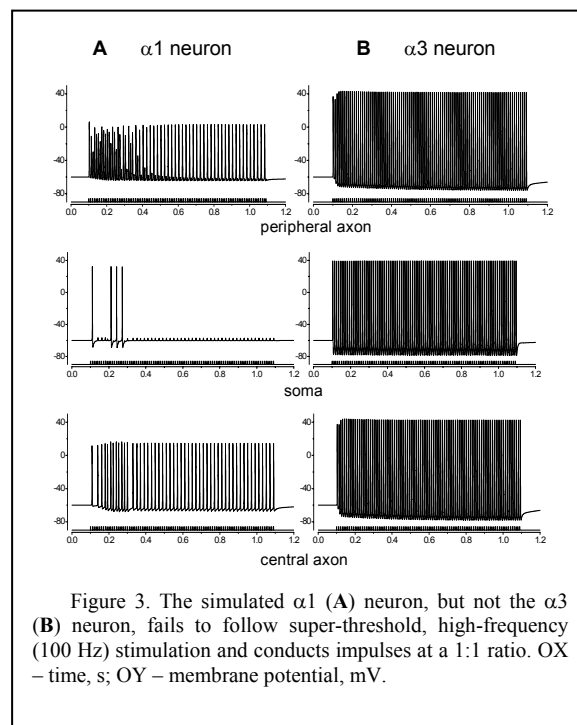


Figure 3. The simulated $\alpha 1$ (A) neuron, but not the $\alpha 3$ (B) neuron, fails to follow super-threshold, high-frequency (100 Hz) stimulation and conducts impulses at a 1:1 ratio. OX – time, s; OY – membrane potential, mV.

Conclusions

Computer simulation predicts that compared to the neuron expressing high Na^+ affinity, voltage-dependent Na^+, K^+ -ATPase, the neuron with low Na^+ affinity and voltage-independent transporter has:

1. Lower threshold of impulse generation.
2. Better capacity to generate and propagate into the soma and central process lasting and high-frequency series of action potential.
3. Significantly lower accommodation of high-frequency firing.

These characteristics are in good agreement with characteristics of low-threshold, slowly accommodating stretch receptor primary afferent neurons. It is possible that in general all neurons which physiological function requires generation and propagation of high-frequency and prolonged series of action potentials may need to express a sodium pump with features (Na^+ affinity and voltage-dependence) of the $\alpha 3 \text{ Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase.

References

- [1] Dobretsov M., Hastings, S.L., Sims, T.J., Stimers, J.R. and Romanovsky D. 2003. Stretch receptor-associated expression of $\alpha 3$ isoform of the Na^+/K^+ -ATPase in rat peripheral nervous system. *Neuroscience*, 116: 1069-1080.

Hierarchical Classification of the TIM-Barrel Type Glycoside Hydrolases

D.G.Naumoff

State Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms, Moscow, Russia
daniil_naumoff@yahoo.com

On the basis of sequence similarity all known glycosidases were classified into one hundred families. In many cases proteins of different families have a common evolution origin. It makes necessary to develop a hierarchical classification of glycosidases, which would reflect the degree of their relationship. Taken together, pairwise sequence comparison, analysis of the order of sequence appearance in the BLAST search results, and phylogenetic tree topology allow us to distinguish several subfamilies in each glycosidase family. Iterated BLAST screening and comparison of 3D structures allow to reveal relationships between members of different families. We have developed a hierarchical classification of the (B/6)₈-barrel glycosidase catalytic domains.

1 Introduction

Glycoside hydrolases or glycosidases [EC 3.2.1.-] are a widespread group of enzymes that hydrolyze the glycosidic bonds between two carbohydrates. A large multiplicity of these enzymes is a consequence of the extensive variety of their natural substrates: di-, oligo-, and polysaccharides. The traditional nomenclature of glycosidases (IUBMB) is based on their substrate specificity and occasionally on the molecular mechanism of their action; such a classification does not reflect the structural features and evolutionary relationships of these enzymes, and it is not appropriate for enzymes that act on several substrates.

Accumulation of glycosidase sequences in databases has allowed to propose a sequence-based classification of glycosidases [2]. This classification is regularly updated and now it is available at the CAZy site [1]. It covers about 30,000 sequences of glycosidases and their homologues, which are grouped into more than 100 families. The molecular mechanism of their action (with inverting or retaining of the anomeric configuration) is conserved among members of a certain family. A careful examination of amino acid sequences and the 3D structures allows to show the evolutionary relationships among many glycosidase families. The relative families, having the same catalytic mechanism, were proposed to be grouped into clans [4]. Currently, 14 clans (GH-A – GH-N) are described, and in total they contain 46 families. The largest of them (clan GH-A) includes 17 families; the others consist of 2 or 3 families each.

However, two different clans have never been merged in the CAZy classification, even when their significant similarity has been established. Moreover, relationships between glycosidases appear to be more complex: some

glycosidases having different mechanisms of hydrolyzing reaction have been shown to be homologous. For example, we have described the furanosidase superfamily that includes clans GH-F (inverting glycosidases) and GH-J (retaining glycosidases), as well as the GHLP (COG2152) family of enzymatically-uncharacterized proteins [9].

Several CAZy families appear to present two drawbacks: (i) they are very large (up to 4,000 members in the case of GH13 family) and (ii) they contain enzymes that are poly-specific. Thus, it could be expedient to divide these large families into smaller clusters (= subfamilies) in order to better qualify the relationship between homologous glycosidases and better predict their substrate specificity. We have distinguished several subfamilies in the furanosidase superfamily [9].

The TIM-barrel, which has eight B/6 motifs folded into a barrel structure, is one of the most usual protein folds [8]. A common origin of all (B/6)₈-barrel domains has been proposed. According to this hypothesis, all of them have evolved from an ancestral (B/6)₄-half-barrel by a tandem gene duplication, followed by a fusion and diversification [7]. About 50% of known glycosidases have (B/6)₈-barrel fold of their catalytic domains [11]. They belong to four clans (GH-A, GH-D, GH-H, and GH-K), as well as to several other families, those have not been assigned to any clan.

2 Results and discussion

Melibioses or 6-galactosidases [E.C. 3.2.1.22] are glycosidases that cleave, with overall retention of the anomeric configuration, the terminal non-reducing 6-D-galactose residues in 6-D-galactosides, including galactose oligosaccharides, galactomannans, and galactolipids. The majority of known 6-galactosidases have (B/6)₈-barrel fold of the catalytic domain and belong to GH27 and GH36 families, which form clan GH-D. We have performed sequence analysis of all proteins from this clan. Subfamily structure was determined using pairwise sequence comparison (>30% of identity), analysis of the order of sequence appearance in the BLAST search results, and phylogenetic tree topology (monophyletic status). We distinguished three and four main subfamilies in GH27 and GH36 family, respectively.

Analysis of the PSI-BLAST search results suggests approximately the same evolutionary distance between GH27 and GH36 family proteins, and between them and members of GH31 family. This allows us to group these three families into the 6-galactosidase superfamily. The phylogenetic analysis shows that GH27 and GH31 families are most probably

monophyletic groups, but GH36 family has a polyphyletic origin. We propose to consider four subfamilies of GH36 family as four different families of glycosidases (GH36A-GH36D) within the β -galactosidase superfamily.

Iterated screening of the database by PSI-BLAST revealed distant sequence relationship of the β -galactosidase superfamily proteins with members of several other families, including GH13, GH97, and COG1649. GH13 is the largest family of glycoside hydrolases that contains enzymes of almost 30 different specificities comprising hydrolases, transferases, and isomerases. GH13 and two closely related families, GH70 and GH77, compose GH-H clan (or the β -glucosidase superfamily).

COG1649 (or DUF187) is a family of enzymatically-uncharacterized proteins. We distinguished four main subfamilies in this family. Iterated sequence analysis allowed us to reveal relationship of its members with proteins belonging to families GH13, GH20 (GH-K clan), GH31, and GH36.

GH97 is a recently established glycoside hydrolase family that includes only two proteins with known enzymatic activity. We distinguished five main subfamilies in this family. Iterated BLAST searches showed the highest similarity of GH97 family proteins to members of the β -galactosidase superfamily. More distant relationship was found with GH20 and GH13 family glycosidases, as well as with some members of COG0535 (a group of ORFs).

3D-PSSM searches of the PDB database with several GH97 family proteins used as a query sequence yielded the highest level of 3D similarity with members of the β -galactosidase superfamily. Among other best hits we found representatives of several other glycoside hydrolase families: GH2 (GH-A clan), GH5 (GH-A), GH13 (GH-H), GH17 (GH-A), GH18 (GH-K), and GH20 (GH-K), as well as some other enzymes with (B/ β)₈-barrel fold.

Taken together, these data suggest a common evolutionary origin of glycosidase catalytic domains belonging to clans GH-A, GH-D, GH-H, and GH-K. Complementary results have been reported by several authors. Henrissat [3] and Janenek [6] found a distant sequence similarity of GH13 with GH31 and GH57 families, respectively. Imamura *et al.* [5] proposed a common ancestor for family GH38 and GH57 glycoside hydrolases. Nagano *et al.* [8] suggested an evolutionary relationship of GH-A clan with GH13 and GH14 families. A common origin of GH13, GH27, GH31, GH36, and GH66 families was proposed by

Rigden [10]. Fold reconstruction methods allowed to predict a TIM-barrel type catalytic domain in GH29, GH44, GH50, GH71, GH84, GH85, and GH89 glycosidase families [11]. Moreover, GH50 family was suggested to be a common evolutionary ancestor of GH14 and GH42 families.

Based on the CAZy two-level classification and taking into consideration the data mentioned above, as well as protein classifications at SCOP and Pfam sites, we propose a hierarchical classification of the TIM-barrel type glycoside hydrolases.

References

- [1] Carbohydrate-active enzymes (CAZy), 2006. http://www.cazy.org/CAZY/fam/acc_GH.html
- [2] Henrissat B. (1991) A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities. *Biochem. J.*, 280, 309-316.
- [3] Henrissat B. (1998) Glycosidase families. *Biochem. Soc. Trans.*, 26, 153-156.
- [4] Henrissat B., Bairoch A. (1996) Updating the sequence-based classification of glycosyl hydrolases. *Biochem. J.*, 316, 695-696.
- [5] Imamura H., Fushinobu S., Jeon B.-S., Wakagi T., Matsuzawa H. (2001) Identification of the catalytic residue of *Thermococcus litoralis* 4- β -glucanotransferase through mechanism-based labeling. *Biochem.*, 40, 12400-12406.
- [6] Janenek J.B. (1998) Sequence of archaeal *Methanococcus jannaschii* β -amylase contains features of families 13 and 57 of glycosyl hydrolases: a trace of their common ancestor? *Folia Microbiol.*, 43, 123-128.
- [7] Lang D., Thoma R., Henn-Sax M., Sterner R., Wilmanns M. (2000) Structural evidence for evolution of the β / β barrel scaffold by gene duplication and fusion. *Science*, 289, 1546-1550.
- [8] Nagano N., Porter C.T., Thornton J.M. (2001) The (B/ β)₈ glycosidases: sequence and structure analyses suggest distant evolutionary relationships. *Protein Eng.*, 14, 845-855.
- [9] Naumoff D.G. (2001) β -Fructosidase superfamily: homology with some α -L-arabinases and β -D-xylosidases. *Proteins*, 42, 66-76.
- [10] Rigden D.J. (2002) Iterative database searches demonstrate that glycoside hydrolase families 27, 31, 36 and 66 share a common evolutionary origin with family 13. *FEBS Lett.*, 523, 17-22.
- [11] Rigden D.J., Jedrzejewski M.J., de Mello L.V. (2003) Identification and analysis of catalytic TIM barrel domains in seven further glycoside hydrolase families. *FEBS Lett.*, 544, 103-111.

Assessment of the packing quality of δ -helical transmembrane domains

Novoseletsky V.N., Chugunov A.O., Efremov R.G.

M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, 117997 GSP, Moscow V-437, Russia.

valeryns@mail.ru

Integral membrane proteins (MPs) are pharmaceutical targets of exceptional importance. Whereas the modern methods for 3D protein structure determination are often incapable to supply the rapidly growing field of structure-based drug design with required membrane proteins structures, computational modeling techniques for these objects gain a special importance. We have developed an empiric method for assessment of packing “quality” of transmembrane (TM) δ -helical domains of MPs. The method is based on the concept of protein environment classes, where microenvironment of residues in a spatial structure is described in terms of polarity and accessibility to the membrane. The proposed criterion unambiguously distinguishes the crystal structure of bovine rhodopsin among 12 its computer models, built prior to structure release. Our “membrane score” method is supposed to be useful for optimization of computer models of TM domains of MPs, especially of the G-protein coupled receptors.

1 Introduction

MPs are the objects of exceptional biological importance. TM signal transduction, light absorption, generation of TM potential is an incomplete list of their functions. In spite of the obvious importance of MP structure exploration, modern experimental techniques, such as X-ray crystallography and NMR spectroscopy, often fail to provide 3D structure of MPs due to technical difficulties. This situation can be improved by means of molecular modeling, aimed to predict spatial structure of these proteins. Here the main problem lies in the necessity to assess quality of the *in silico* models of MPs.

In case of globular proteins, several methods have been developed ([1, 2]) to solve this task. They employ microscopic parameters characterizing environment of a particular residue in terms of polarity and accessibility to the surrounding. But there is a serious doubt concerning applicability of these methods to MPs.

In this study we present an empiric method for assessment of the packing “quality” of TM δ -helical domains of MPs.

2 Results and discussion

2.1 Development of the method

The principles of the method are the following: (I)

each residue is characterized by two values describing its environment polarity and membrane accessibility. This was done using two parameters: the fractions of residue surface area in contact with polar and non-polar atoms of the *other* TM helices, Fp^1 and Fnp^1 , respectively.

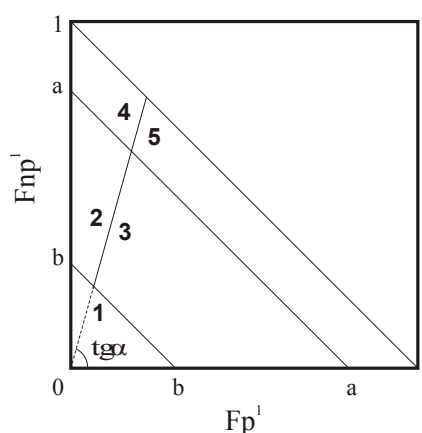


Figure 1. **Environment classes scheme.** According to the values of Fp^1 and Fnp^1 , each residue is attributed to one of five environment classes. Class 1 corresponds to membrane-exposed residues, classes 2 and 3 – to intermediately buried ones, and classes 4 and 5 – to completely buried residues. Classes 2 and 4 denote predominantly non-polar environment, while 3 and 5 – polar environment.

(II) These values determine to which of the predefined classes a particular residue falls. In order to quantitatively characterize residues' environment, we introduced the following pictorial scheme for definition of the membrane environment classes (see fig. 1). (III) Each residue in a certain environment receives a tabulated score value derived from statistics on frequencies of occurrence of a certain residue type in a given environment. This statistics was based on the analysis of 26 high-resolution X-ray structures of non-related MPs.

The event of a residue occurrence in a certain environment class was taken into account in the developed “membrane score” function, analogous to well-known Eisenberg's 3D-1D function [1]: the positive score values indicate that the residue falls into a favorable class (typical for it with relation to the training test), and *vice versa*.

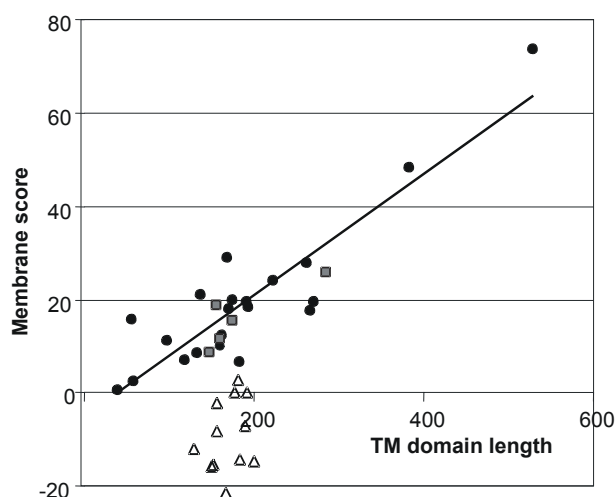


Figure 2. The membrane score vs the TM domain length. Results for the training set (black circles), test set (gray squares), and computer models of rhodopsin (white triangles). The solid line depicts the regression trend-line for the training set.

(a) 2.2 Validation of the method

The validation of the method was carried out using two complementary approaches: (A) validation involving a test set and (B) examination whether the method is capable to distinguish crystallographic (“correct”) structure among a set of its computer models, containing certain errors.

(A) Since it is likely that proteins contained in the training set and test sets possess similar organization in terms of environment classes of residues, the test set proteins should receive the score values close to those of the training set proteins of a similar length. Also, a correlation between the length of a protein sequence and its score value for both the sets is expected. Figure 2 illustrates the dependence of the membrane score on the length of a protein sequence for the training and test sets. Furthermore, it shows the scores for the set of twelve *in silico* models of rhodopsin (see below).

The test set structures fit well the regression line for the training set, providing the evidence that the test set proteins possess similar organization and the training set is representative. Cross validation was used to confirm the reproducibility of results and self-consistency of the method.

(B) To evaluate the capability of the method to distinguish deliberately “correct” structure (e.g. crystallographic model) from misfolded ones, we used bovine visual rhodopsin [3] and a set of its twelve *in silico* models, which possess some modeling errors. The proposed method proves to be able to reliably discriminate “correct” structure from all models used (see fig. 2). Actually, there is a considerable anticorrelation (with coefficient of $R^2 = -0.6$) between the score and the RMSD value as compared to crystal structure (data not shown). Meanwhile, Eisenberg’s 3D-1D function was unable to distinguish the crystallographic structure from the most of *in silico* models of rhodopsin.

3 Conclusions

We have developed a method to assess the packing “quality” of TM domains of MPs. Good correlation between the sequence length and corresponding score values for structures of the training set allows determination of some threshold value of the scoring function, delimiting well-packed MP structures from probably misfolded ones. Stability and self-consistency of the method were evaluated using the cross validation test. Sensitivity and selectivity of the method were illustrated with the set of theoretical rhodopsin models, which have certain errors. It was shown that RMSD of the model from the crystal structure correlates well with the deterioration of the “membrane score” of a model. This observation is believed to be useful for optimization of computer models of MPs.

References

- [1] Bowie JU, Luthy R, Eisenberg D. A method to identify protein sequences that fold into a known three-dimensional structure. In *Science*, volume 253(5016), pages 164-170, 1991.
- [2] Delarue M, Koehl P. Atomic environment energies in proteins defined from statistics of accessible and contact surface areas. In *Journal of Molecular Biology*, volume 249(3), pages 675-690, 1995.
- [3] Okada T et al. The retinal conformation and its environment in rhodopsin in light of a new 2.2 Å crystal structure. In *Journal of Molecular Biology*, volume 342, pages 571-583, 2004

Simulations of binding of ATP to Ca-ATPase

T.V.Pyrkov, Y.A.Kosinsky, R.G.Efremov

M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, 117997 GSP, Moscow V-437, Russia.

pyrkov@nmr.ru

Most molecular docking algorithms consider only flexibility of ligand molecules while receptor is held rigid. At the same time for some protein-ligand complexes it has been shown that receptor's flexibility is indispensable for obtaining correct structures of protein-ligand complexes via docking simulations. To study the effect of receptor flexibility we used the ATP – Ca-ATPase complex. In experimental structures of this complex ATP-analogues simultaneously interact with two active sites residing in different protein domains. Meanwhile, in the apo-form the distance between these sites is twice as large as the dimensions of the ATP molecule. This fact prevents reproducing the experimental structure with the standard docking protocols. We used molecular dynamics simulations of nucleotide-binding part of Ca-ATPase to study its domain motions and generate a representative ensemble of the receptor conformations. This approach allowed correct prediction of the structure of the complex based on the apo-structure of the Ca-ATPase.

1 Introduction

Most algorithms of docking of a small ligand to the protein binding site imply ligand flexibility while keeping the receptor rigid. But structural studies of ligand-protein association show that these processes are often accompanied by conformational changes in protein structure. These changes are primarily related to the protein side-chain conformations although main-chain motions of flexible loops are also observed. Moreover, for some proteins (e.g. ATP – Ca-ATPase complex [1]) changes in the receptor structure even involve relative domain motions. These observations indicate the necessity of modeling receptor's flexibility in the docking procedure.

Nowadays, a lot of various approaches are applied to incorporate the flexibility of receptor into the docking procedure. In general, these are aimed at collecting a representative ensemble of protein conformations. After this is done, the standard docking algorithm of a flexible ligand to rigid receptor is performed for each of them. The ways of generating such ensemble may vary – from collecting different X-ray structures of the target protein and stochastic exploring its conformational space (sampling methods based on bonds network, “rotamer libraries”) to taking snapshots of molecular dynamics (MD) simulations. However, the latter approach yet has

very few examples of applications to investigate the influence of global domain motions on docking simulations. Our work was aimed at implementation of MD simulations to sample global domain rearrangements and local side-chain motions of ATP-binding part of Ca-ATPase as a target for ATP docking.

2 Methods

MD of ATP-binding domain of Ca-ATPase was performed using the GROMACS [2] program for 3 different starting structures. The length of each trajectory was 2 ns which allowed the analysis of the domain motions. The relative position of the ATP-binding domains was described in terms of the interdomain angle Ψ . Its value was calculated as the angle between two vectors originating at the centre of the hinge region and pointing to the centers of the domains.

To dock ATP the program GOLD 2.0 [3] was used. The docking pose was considered correct when the RMSD over the adenine moiety compared to experimental structures was < 3 Å. To rank the docking solutions we applied an ATP-specific criterion based on hydrophobic intermolecular interactions.

3 Results and discussion

3.1 Docking to X-ray structures of Ca-ATPase

We first assessed the ability of the docking and scoring methods to obtain correct solutions. Docking of ATP to 8 available high-resolution Ca-ATPase structures was performed. The ligand pose in the N-domain was reproduced for all receptor structures that were crystallized with ATP-analogs (Table 1). Contrary, docking to the apo-forms failed in most cases. Moreover, in the experimental models the bound ATP-analogues interact simultaneously with active sites in N and P-domains, the interdomain angle Ψ being $\sim 111^\circ$. But in the apo-forms Ψ has values of $\sim 125^\circ$ – 165° . This corresponds to the distance between active sites twice as large as the extension of the ATP molecule. Obviously, this fact does not allow the standard docking algorithms to make successful predictions about the ligand-receptor complex structure.

3.2 Docking to MD-structures of Ca-ATPase

To take into account flexibility of the receptor we used MD simulations to generate an ensemble of its conformational states starting from 3 different

experimental models. In the calculated MD trajectories high-amplitude relative domain motions of type “closure” were detected. This agrees well with the available experimental structures of Ca-ATPase.

It was shown for each trajectory that it is possible to obtain correct docking solutions for the N-domain site for nearly a half of the receptor conformations. Also, it is possible to dock ATP to both active sites when the relative domain orientation is appropriate, namely it was found that such docking solutions can be obtained for MD-conformations, with the angle $\Pi < 120^\circ$. Such “closed” forms were observed in each trajectory regardless of the starting conformation.

Table 1. Docking to X-ray structures of Ca-ATPase.

PDB code	ligand	angle Π	rank of correct docking solution	
			“goldscore”	ATP-criterion
1VFP	ACP	112°	1	1
1T5T	ADP	111°	1	1
1T5S*	ACP	111°	7	1
1WPE	ADP	111°	1	1
1WPG	ADP	157°	20	1
1IWO*	-	125°	33	11
1XP5	-	155°	-	-
1EUL*	-	165°	-	-

*) For these models MD simulations were performed

3.2 Scoring the docking solutions

Proper scoring of the docking solutions needs a special consideration. Thus, docking yielded correct solutions for 6 experimental Ca-ATPase structures, but the standard scoring function “goldscore” [3] ranked them top only in 3 cases. To improve ranking we applied our ATP-criterion which ranked correct solution top in 5 cases and improved the rank of such solution in the remaining case. The results over all ATP poses for each MD trajectory were similar. Comparison with the experimental structure of the ATP – Ca-ATPase complex showed that among ~14000 solutions only ~450 were correct predictions. The distribution of these correct solutions when ranked by ATP-criterion is rather better than that ranked by the “goldscore” function, which is close to a random distribution (Fig.1).

4 Conclusions

Regardless the starting conformation of the receptor MD allows generation of the representative set of its conformations for subsequent docking. Application of the standard docking algorithm (flexible ligand – rigid receptor) to this set permits successful predictions about the structure of the protein-ligand complex.

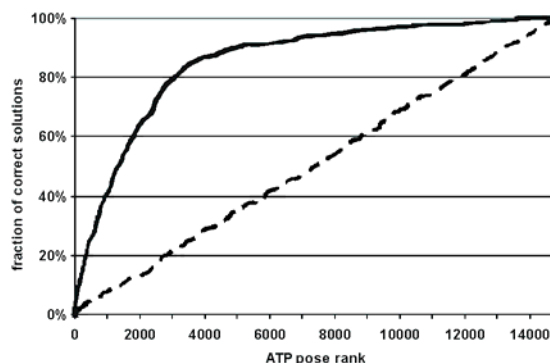


Figure 1. Ranking of docking solutions by the “goldscore” function (dashed line) and by the ATP-criterion (solid line) over all MD-conformations of the receptor (here the results for 1EUL are shown). The fraction of correct docking solutions (~450 in total) is indicated along the Y-axis.

References

- [1] C. Toyoshima, H. Nomura, T. Tsuda. Lumenal gating mechanism revealed in calcium pump crystal structures with phosphate analogues. In *Nature*, volume 432, pages 361-368, 2004.
- [2] H.J.C. Berendsen, D. van der Spoel, R. Drunen. GROMACS. In *Comp. Phys. Comm.*, volume 91, pages 43-56, 1995.
- [3] G. Jones, P. Willet, R.C. Glen, A.R. Leach, R. Taylor. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. In *J. Mol. Biol.*, volume 267, pages 727-748, 1997.

Кинетическая модель ингибирования фермента простагландин-Н-синтазы тераметил-п-фенилендиамином. Инактивация фермента в ходе циклооксигеназной и пероксидазной реакций

Л.А.Цаплина, Ю.О.Каратассо, П.В.Вржеш

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет
биоинженерии и биоинформатики, биологический факультет.
tsaplina-ludmila@yandex.ru

В настоящей работе было исследовано влияние тетраметил-п-фенилендиамина (TMPD) на циклооксигеназную реакцию фермента простагландин-Н-синтазы (PGHS). Предложена кинетическая модель, описывающая как полученные в работе, так и известные из литературы экспериментальные результаты. Кроме того, впервые применен новый подход к изучению инактивации фермента в ходе катализируемых им реакций.

Введение

Фермент простагландин-Н-синтаза (PGHS, К.Ф.1.14.99.1) катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландин H_2 , который является исходным соединением в биосинтезе всех простагландинов, тромбоксана и простациклина в организме большинства млекопитающих, в том числе человека. PGHS имеет 2 активных центра, на которых протекает циклооксигеназная (окисление арахидоновой кислоты до простагландина G_2) и пероксидазная (восстановление перекисной группы простагландина G_2 до спиртовой) реакции. В результате двух реакций получается простагландин H_2 , который под действием специфических ферментов – конвертаз, может превращаться в физиологически активные соединения, такие как простагландины E_2 , D_2 , $F_{2\alpha}$, тромбоксан A_2 , простациклин. Эти физиологически активные вещества играют ключевую роль в развитии воспалительных процессов и иммунного ответа, являются модуляторами сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и репродуктивной систем. Поэтому молекула PGHS является важной фармакологической мишенью для нестероидных противовоспалительных препаратов, терапевтический эффект которых обусловлен ингибированием молекулы фермента.

Несмотря на многолетние исследования, кинетический механизм действия простагландин-Н-синтазы остается до конца не выясненным: отсутствие конкурентных взаимоотношений и взаимная активация двух реакций не находят своего объяснения в рамках традиционно используемых кинетических схем. Предложенная нами кинетическая модель

действия фермента позволяет описать независимое и взаимовлияющее протекание двух реакций и объясняет полученные в настоящей работе и известные из литературы экспериментальные факты. Также предложена кинетическая модель, описывающая кинетику инактивации PGHS.

Экспериментальные результаты

Исследовано влияние субстрата пероксидазной реакции – донора электронов TMPD на скорость циклооксигеназной реакции. Показано, что присутствие TMPD в малых концентрациях (до 60 мкМ) увеличивает начальную скорость циклооксигеназной реакции, а при более высоких концентрациях – уменьшает. Однако ингибирование циклооксигеназной реакции донорами электронов при высоких концентрациях наблюдается не для всех доноров: L-адреналин, ферроцианид, ABTS не проявляют подобных свойств в большом диапазоне концентраций. Следовательно, способность ингибировать циклооксигеназную реакцию не является неотъемлемой чертой всех доноров электронов, а зависит от природы последних. Таким образом, наши экспериментальные результаты и работы других исследователей требуют от кинетической модели PGHS объяснения следующих экспериментальных результатов: в отсутствие донора электрона циклооксигеназная реакция идет, в присутствии донора электрона скорость циклооксигеназной реакции увеличивается, для некоторых доноров увеличение переходит в ингибирование. Ингибирование циклооксигеназной реакции не приводит к изменению скорости пероксидазной реакции PGHS. Циклооксигеназная и пероксидазная реакции идут одновременно, и нет явных признаков конкурентных взаимоотношений между ними.

К настоящему моменту в литературе нет однозначного понимания процесса инактивации пероксидазной и циклооксигеназной реакций, остается невыясненным вопрос о том, является ли процесс инактивации этих реакций одним и тем же химическим процессом или это различные

процессы. Нами был предложен новый подход к изучению инактивации этих реакций, заключающийся в сравнении скоростей инактивации циклооксигеназной активности PGHS, обусловленной протеканием циклооксигеназной реакции со скоростью инактивации циклооксигеназной активности PGHS, обусловленной протеканием пероксидазной реакции. Фермент, инактивированный в ходе пероксидазной реакции, сохраняет способность катализировать циклооксигеназную реакцию.

Кинетическая модель фермента PGHS

В настоящей работе на основании теоретических разработок обобщенных кинетических моделей бифункционального фермента предложена кинетическая схема действия PGHS, предусматривающая независимое протекание двух ферментативных реакций на одной молекуле фермента, но не постулирующая отсутствие взаимовлияния этих реакций. Принципиальное отличие этой схемы от всех предлагавшихся ранее в том, что материальный баланс ведется отдельно по всем возможным

промежуточным состояниям фермента, и реакции могут протекать по разным маршрутам. Эта схема позволяет объяснить все имеющиеся экспериментальные данные. Однако, она довольно сложна для анализа. Качественное исследование ее проводили с использованием экспериментально обоснованных упрощений. Мы предполагаем, что протекание циклооксигеназной реакции не влияет на скорость пероксидазной реакции. Но скорость циклооксигеназной реакции зависит от того, в каком состоянии находится активный центр пероксидазной реакции. На основании этих предположений построена кинетическая модель. При проведении анализа этой модели, была получена формула, связывающая скорость циклооксигеназной реакции с концентрациями донора электронов и арахидоновой кислоты. Проведена математическая обработка экспериментальных данных по этой формуле и получены основные числовые характеристики модели. Полученные константы хорошо описывают экспериментальные данные.

Механизм инактивации

На основании полученных экспериментальных данных по инактивации PGHS в различных условиях, была предложена модель, описывающая кинетику инактивации фермента.

Моделирование Межмолекулярного Взаимодействия Тетрапептида ССК-4 с Внеклеточными Петлями Рецептора Холецистокинин-2

С. В.Шульгин^{1,2}, П.Е.Кузнецов^{1,2}, Н.Б.Кузнецова¹

¹Саратовский Государственный Университет им. Н.Г. Чернышевского, 410026, г. Саратов, ул. Астраханская, 83;

²Институт Биохимии и Физиологии Растений и Микроорганизмов РАН, 410049, г. Саратов, пр. Энтузиастов, 13
Schulginsv@mail.ru

С помощью методов молекулярного моделирования по частично экспериментальным данным получен комплекс активного центра рецептора холецистокинин-2 с тетрапептидом ССК-4.

На сегодняшний день методы квантовой химии и молекулярной динамики получили широкое распространение в компьютерном моделировании электронной и атомной структур сложных молекулярных систем. С помощью методов молекулярного моделирования стало возможно моделировать и анализировать нанопроцессы в живом организме.

Рецепторы холецистокинин-2 распространены в мозге и вовлечены в формирование психоэмоционального и когнитивного статуса человека. Холецистокининовые рецепторы относятся к классу родопсиновых рецепторов и к мембранным G-протеин связывающим белкам. Состоят из семи трансмембранных доменов, трёх внеклеточных, трёх внутриклеточных петель, имеют внеклеточный N-концевой участок и внутриклеточный C-концевой участок. По литературным данным [1] во взаимодействии с лигандом ССК-8 участвуют три внеклеточных петли рецептора холецистокинин-2 (ССК₂), при этом из экспериментальных данных ЯМР спектроскопии известна пространственная структура лишь одной внеклеточной петли. Нами на основании пространственных структур петель родопсинового рецептора путем точечных аминокислотных замен были сконструированы две петли ССК₂ рецептора, пространственные структуры которых не известны. Полученные структуры каждой петли оптимизировались последовательно методом молекулярной механики с применением модельного потенциала *BIO+* и полуэмпирическим квантово-химическим методом РМЗ. Для уточнения геометрии и имитации водного микроокружения петли помещались в бокс с молекулами воды (плотность 1мг/мл) и проводились расчёты полученного комплекса методом молекулярной динамики. В

результате молекулярного моделирования по частичным экспериментальным данным были получены энергетически минимизированные вероятные конформации двух внеклеточных петель рецептора ССК₂.

Минимальный пептидный фрагмент, узнаваемый ССК₂ рецептором, является тетрапептид ССК-4, биологически активная конформация которого представлена на рисунке 1.

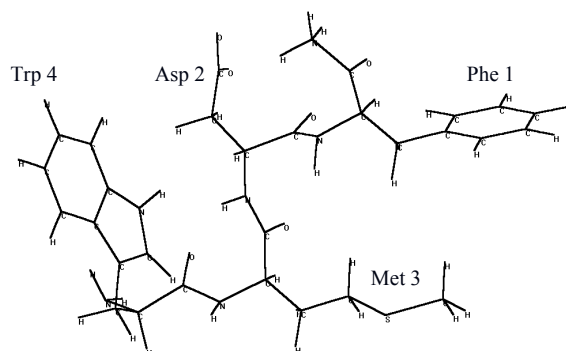


Рис. 1 – Биологически активная конформация тетрапептида ССК-4

ССК-4 проявляет выраженную селективность именно к ССК₂ рецептору, а октапептид ССК-8 - к ССК₁ рецептору. На основании литературных данных [1] нами был сконструирован активный центр ССК₂ рецептора, образуемый тремя внеклеточными петлями. Далее был получен комплекс молекулы тетрапептида ССК-4 с полученным активным центром рецептора ССК₂. При этом в комплексе между атомами тетрапептида ССК-4 и атомами аминокислот петель рецептора образуется 7 водородных связей. На рисунке 2 представлена молекула ССК-4 и атомы аминокислот рецептора, участвующие в образовании с атомами тетрапептида водородных связей.

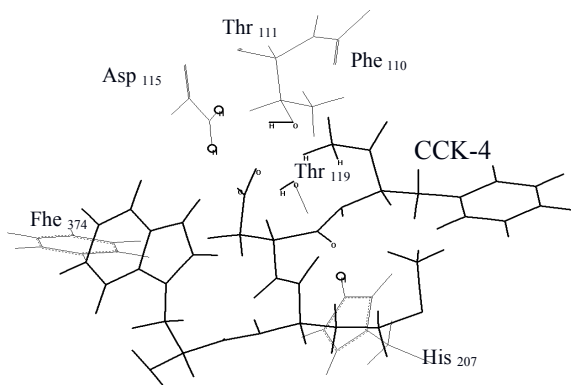


Рис. 2 - Молекула ССК-4 и атомы аминокислот рецепторных петель, участвующие в образовании водородных связей

В образовании водородных связей с атомами молекулы ССК-4 участвуют следующие аминокислотные остатки рецепторных петель:

Phe₁₁₀, Thr₁₁₁, Asp₁₁₅, Thr₁₁₉, His₂₀₇. Далее проводилась оптимизация геометрии молекулы тетрапептида ССК-4 в комплексе последовательно методом молекулярной механики с применением поддельного потенциала *BIO+* и полуэмпирическим квантово-химическим методом PM3. При этом фиксировались водородные связи между атомами молекулы тетрапептида ССК-4 и соответствующими атомами аминокислот внеклеточных петель активного центра ССК₂ рецептора.

Таким образом, в результате молекулярного моделирования по частичным экспериментальным данным была получена пространственная структура комплекса активного центра рецептора ССК₂ и лиганда тетрапептида ССК-4.

Литература

[1]Giragossian C., Mierke D.F. Intermolecular interactions between cholecystokinin-8 and the third extracellular loop of the cholecystokinin-2 receptor // Biochemistry.-2002–Vol.41, N14.-P.4560-4566.

Computer modeling of Hydroxyapatite Nanoparticles and its interaction with heavy metal ions and titanium substrate

V.Bystrov, E.Paramonova, A.Sapronova, S.Filippov, V.Kim¹, N.Bystrova²
Y.Dekhtyar, C.Messner, N.Polyaka, A.Katashev, A.Patmalnieks³, R.Bendere⁴, W.Roth⁵

¹Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia

e-mail: vsbys@mail.ru

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, Russia

³Riga Technical University, BINI, Riga, Latvia

⁴Waste Management Association of Latvia, Riga, Latvia

⁵Erothitan Titanimplantate AG, Schmalkanden, Germany

Hydroxyapatite (HAp) is widely in use to fabricate implants and for another aims. In this work, we present the results of computer simulation of structures and properties of different sized HAp nanoparticles in compare with experimental studies. Computer simulation was employed to calculate the HAp clusters ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) structural and electrical (dipole momentum, polarization) properties by quantum semiempirical SCF Hartree-Fock (PM3) and by molecular mechanics (MM+) methods. A size of simulated cluster has an influence on its dipole momentum, polarization and as result on electron work function (ϕ). Values ϕ were estimated owing to photoelectron emission measurements. The comparison of calculated values with measured magnitude of ϕ demonstrates the positive correlation on size of HAp nanoparticle.

The computer simulation of HAp clusters on titanium substrate (as model of implant coating) and in the heavy metal solutions (such as Zn, Cu, Cr, Cd, Pb, Hg) are presented.

1 Introduction

Properties of surface and characteristic of interaction with living cells are very important for biomedical application of hydroxyapatite (HAp). Bone diseases are often treated owing to inserting of implants into the humans. The bone cells that couple regenerating into bone tissue with an implant should be adhered on its surface [1]. Such process depends on a surface charge of the implant, including the HAp components. Now bone implants have a trend to be fabricated from nanoparticles and/or powder of HAp. The thin coatings of HAp on titanium implants is created by using the laser deposition technique. The charge and adhesion properties of HAp nanoparticles are very important for the processes of this fabrication.

HAp has wide applications in various another fields, such as for example powder carriers for removing heavy metal ions. The fabricated from HAp special percolated ceramics (e.g. PERCERAMICS [2]) is using ones as template for yeast cells substrate in the aim for water

purification filter. The adhering properties of HAp to the heavy metals are very important in this case.

A size of the particles affects its surface dilatation and perhaps density of electrical charge [3]. As the result, interaction with the cells and other surface, contacted with HAp cluster, is influenced.

The present paper is directed to:

- computational simulation of HAp clusters structural properties with different size, positioning of HAp ions at the nanoparticles surface, which determine the electrical properties of HAp cluster's surface;
- analysis of experimental estimation of the HAP nanoparticles surface charge properties under size alteration in compare with calculated data;
- computer simulation of HAp clusters adhered on the titanium substrate;
- computer simulation and calculations for HAp in heavy metals (Zn, Cu, Cd, Cr, Pb, Hg) environment.

2 Main results

2.1 Methods and used software

HAp ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) has a crystalline structure. A most small $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ cluster, now known as Posner's cluster (PC), is present in various simulated body fluids and could be the growth unit of HAp [4]. HAp can occur either in a monoclinic phase (space group $P2_1/b$) or in the hexagonal system ($P6_3/m$). The data from CIF (Crystallographic Information File) library [5] were used to create the structures of different sized HAp clusters from CIF files. Then, obtained OH positions were optimized by *Hyper Chem* [6]. Computer simulations of structure and physical properties (such as dipole momentum and polarization) of the HAp were done by molecular mechanics (MM+ method using *Hyperchem* 7.01). Ab initio quantum-chemical calculations at the Hartree-Fock (HF) level (using *Gaussian* 98 [7]) and the **6-31G**** basis were made to Posner's cluster of HAp. For visualisation were used such software as *Web Lab Viewer Lite*, *ArgusLab*.

Calculated data

The following model clusters were employed:

- big HAP cluster: symmetry- $P6_3/m$; size - $5 \times 5 \times 3$ elementary crystal cells; volume = $47 \times 47 \times 20.4 \text{ \AA}^3$

- small HAP cluster: symmetry - $P6_3/m$. Cluster size $3 \times 2 \times 2$ elementary crystal cells; volume: $\sim 28 \times 19 \times 14 \text{ \AA}^3$.

Size of HAP particle (elementary crystal cells) $a \times b \times c$ $a=b=0.94 \text{ nm}$ $c=0.68 \text{ nm}$	Volume (nm^3)	Dipole momentum	
		D	$*10^{-30}$ C*m
5x5x3	45,06	5.829	19.443
3x2x2	7,21	6.392	21,324

The computer simulation demonstrated that the size of the cluster has a strong influence on its surface charge, dipole momentum, surface potential and as the result on the electron work function (ϕ). Moreover these parameters depend on concentration of the oxygen couples trapping protons. For instance the dipole moment increases for big cluster from 5.829 D to 6.679 D, when protons are trapped. The value of ϕ rises from 0.05-0.06 eV to 0.5-0.6 eV, when the cluster size varies from the small to the big one. Alongside, trapping of protons increases ϕ to 20 %.

On the basis of these calculated clusters the simulation of the HAp cluster on the titanium substrate and in the heavy metal ions environment were carrying out.

Comparison with experimental data

The experimental approach was directed to measure such a surface feature as ϕ and energy spectra of photoelectrons emitted from HAP nanoparticles. To verify the size of the particles, a transmission electron microscopy (TEM) was employed. X-ray diffraction was applied to verify HAP origin. Infra red spectroscopy was in use to test chemical content. The reached particles had typical sizes from 20 to 100 nm.

The magnitudes of ϕ were directly proportional to the typical sizes (X) of the nanoparticles, which is in accord with the computer simulation. A derivation of the emission current (I) to a photon energy (hv) demonstrated a sharp maximum at 5.2 eV for the powders sized to ≈ 20 nm. However the particles belonged to the sizes ≈ 100 nm indicated the maximum at 5.5 eV that had a scattered structure.

Following the computer simulation result one could assume that such a scattered structure could be connected with the oxygen-proton couple concentration. The further research should be done to verify this.

3. Conclusions

Structural parameters, dipole momentum and polarization for different sized particles of HAP particles were calculated. Simulation demonstrated that the density of the positively charges ions (protons) became higher for the HAP clusters having smaller sizes. Both computational simulation and experiment demonstrate that charge of the HAP nanoparticle surface depends on its size. The smaller clusters have higher density of the protons at the surface. The smaller particles are characterized with the lower energy to escape the electron.

The simulation of the HAp cluster on the titanium substrate surface was made and demonstrates the high adhesion to titanium, which corresponds to laser deposition images after implant coating with HAp.

The simulation of the HAp clusters interacting with different heavy metal ions (Zn, Cu, Cr, Cd, Pb, Hg) from environmental solution was made and results show that HAp clusters adhere metal ions with very high energy balance issue and form HAp-ions hyperclusters. These results correspond to experimentally observe considerable high sorption of metal ions with HAp pellets.

4 Acknowledgement

The research had been worked in the frames of the EC project NMP3-CT-2003- 504937 (PERCERAMICS).

References

- [1] Biomaterial science. Ed. B.D. Ratner et al. Academic Press. London 1996.
- [2] <http://www.perceramics.vip.lv/>
- [3] Electronic properties of two-dimensional systems. TY. Ando, et al. Reviews of modern physics. V. 54, No. 2, 1982. .
- [4] Xilin Yin and Malcolm J. Stott. Biological calcium phosphates and Posner's cluster. J. Chem. Phys. Vol. 118, No 86 pp. 3717-3723, 2003.
- [5] [ftp://ftp.geo.arizona.edu/pub/xtal/data/CIFfiles/\(074087001 and 075029501\)](ftp://ftp.geo.arizona.edu/pub/xtal/data/CIFfiles/(074087001 and 075029501))
- [6] Расчеты в HyperChem <http://www.kirensky.ru/books/book/>
- [7] <http://www.gaussian.com>

Analytical exploration and computer calculations of nonlinear properties of ferroelectric-like systems: Application to PVDF polymer ferroelectric films

V.Bystrov, V.Kamyshlov

Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia

e-mail: vsbys@mail.ru

The proposed method allowed us to obtain the analytical expressions of the nonlinear physical characteristics (polarization, relaxation time etc.) of ferroelectric-like systems under the electric field and temperature alteration is described in this paper. The special K_{lm} -function of second type is used to found the analytical connection between initial nonlinear mathematical expressions. The application of the proposed method to calculation of the PVDF polymer ferroelectric films nonlinear characteristics was presented. The proposed method can be in use for any ferroelectric-like systems.

1 Introduction

Properties of usual ferroelectrics, polymer ferroelectric films, ferroelectric liquid crystals, biological ferroelectric-like systems (such as biological membrane, ion channels etc. – bioferroelectric systems and phenomena [1]) have the nonlinear behavior especially in the vicinity of phase transition or critical points. The analysis of these nonlinear properties is very complicated because the mathematical description of ones leads to polynomial equations with high powers, which couldn't be solved in usual analytical expressions.

The proposed in this paper new approach based on the so-called K_{ml} – functions allow us to obtain exact analytical solutions of these nonlinear equations [2]. The main physical properties of ferroelectric-like systems, such as polarization, dielectric permittivity, relaxation time etc., could now be expressed in the term of these functions and to be calculated in the wide region of the independent parameters of system (temperature, pressure, electrical field, mechanical stress etc.).

The application of proposed technique for the PVDF polymer ferroelectric films is described on this paper. The calculated values of main physical parameters are in good agreement with known experimental data [3].

The obtained results open new opportunities for calculations and analysis of many others nonlinear systems including wide class of the bioferroelectric systems and phenomena.

2 Main results

Proposed method involves the special class of the K_{lm} -function of second type, which is used to found the

analytical connection between initial nonlinear mathematical expressions. The structure of the obtained series and groups of the series, representing the K_{lm} -function at the any point of the complex plane, are assigned. The regions of the series convergence are obtained as the equations of the particular inequalities.

The application of proposed method for the calculations of the nonlinear behavior of main physical properties of the PVDF films and materials is presented.

3 Conclusions

The main nonlinear physical properties of PVDF films (polarization etc.) under temperature and electric field alteration in the wide vicinity of the phase transition point were calculated and compared with experimental data. The calculations were made on the base of new proposed methods of K_{lm} -function of second type. The obtained results are in good agreements and confirm us the possibilities of this new method for further applications in the field of nonlinear system's analytical analyses.

4 Acknowledgement

The research was undertaken under the projects of INTAS No. 03-51-3967 and of the RFBR 05-02-16871.

References

- [1] Ferroelectric and related models in biological systems/ Ed. H.R.Leuchtag & V.S.Bystrov.- *Ferroelectrics*, 1999, v.220, N. 3-4.
- [2] Kamyshlov V.V., Bystrov V.S. Analytical method of the characteristic equations exploration. *Investigated in Russia*, 2006. - in print (in Russian).
- [3] Fridkin V.M., Vizdrik, G., Yudin, S. G. *Ferroelectrics*, 2003, v. 285, p.377.

Computational exploration and physical properties of the nanostructured ultra-thin PVDF ferroelectric polymers films

V.Bystrov^{1,5}, E.Paramonova, A.Sapronova, S.Filippov, V.Kim¹, N.Bystrova²
Y.Dekhtyar, C.Messner, N.Polyaka, A.Katashev, A.Patmalnieks³, V.Fridkin, K.Verkhovskaya⁴,
A.Kholkin, I.Bdikin⁵, H.Kliem, R.Florange, R. Tadros-Morgane⁶

¹Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia

e-mail: vsbys@mail.ru

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, Russia

³Riga Technical University, BINI, Riga, Latvia

⁴Institute of Crystallography RAS, Moscow, Russia

⁵University of Aveiro, CICERO, Aveiro, Portugal

⁶Saarland University, IEEP, Saarbruecken, Germany

New recently designed ultra-thin ferroelectric polymer Langmuir-Blodgett films, based on polymer poly(vinylidene fluoride) PVDF and its copolymers with trifluoroethylene TrFE ($\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{:CHF-CF}_2$) are very perspective for wide medical and biological applications. In this work, we present the results of detailed characterization P(VDF-TrFE) conjugated with the models, computational simulation and calculations, and experimental exploration of their structural and physical properties.

1 Introduction

Ultra-thin ferroelectric Langmuir-Blodgett (UTFELB) films of a crystalline polymer polyvinylidene fluoride and its copolymers are known as new molecular Two Dimensional Ferroelectric nano-material [1]. These materials have the unique electrical and switching properties on the molecular level. Furthermore, their low acoustic impedance matches well with water and organic tissue. Such a rare combination of useful properties allows a wide employment of this material in modern industry.

The fundamental ferroelectric phenomena of UTFELB on a nanoscale level open up new opportunities and prospects for practical applications of this materials in nano- and bio-technology, molecular electronics, nanomedicine and nanochemistry. These films demonstrated clear switching phenomena on a nanometer scale with a possibility to reverse polarization with a voltage of a fraction of a volt [2]. Another possibilities offered by these films is a new self-assembly and molecular recognition strategy very need for creation of diseases diagnosticum platforms and molecular chips, platform for delivering drugs such as potent therapeutic agents, a new biomaterials with an excellent mechanical

and physicochemical properties for the construction of artificial organs and tissues. These films consist of several molecular monolayers fabricated on the surface of copolymer P(VDF-TrFE) that intentionally patterned with polarized ferroelectric domains at the nanoscale level by using Scanning Probe Microscopy (SPM). Thus, it is important to combine or enhance the basic characteristics of UTFELB polymers to utilize they practical application. An atomistic understanding of the mechanism and origin of the nano scale properties (like

polarization, dielectric constant, specific volume, charges, etc.) in this materials is essential in order to design materials with the proper properties.

In this paper we present as the experimental and computational results of UTFELB films explorations.

2 Main results

2.1 Experimental studies

The FE LB films made of P[VDF-TrFE] copolymer were deposited onto the insulator layers (glass). The deposited films had a thickness 0.5nm. By means of LB method the combined film, consisting of two minelayers (ML) of ferroelectric polymer separated by two ML of the nonferroelectric antrakhinon dye were prepared and investigated by different methods.

1. Exploration of structural properties and behaviour of thin sandwich-like FE films including: the complex dielectric constant $\epsilon^* = \epsilon' - i\epsilon''$ was measured using spectrometer "Novocontrol Technologies" in the frequency range 10^{-1} - $2 \cdot 10^7$ Hz in the temperature interval 25-110°C. The resulted temperature dependence of the inverse relaxation time $\tau^{-1} = \tau^{-1}(T)$ has a critical slowing-down character.

2. A non contact technology based on photothermostimulated exoelectron emission (PTSE) detection was applied to explore temperature induced behaviour of the films. PTSE both from the native, heated and radiated specimens did not display any features at $\sim 280^\circ\text{C}$. The thick (30 ML) film specimens were characterised with a weak bend of the PTSE

spectra at $\sim +130^\circ\text{C}$ in contrast with the thin (5 ML) films. However, the derivation dI/dT demonstrated maxima within the range $+70\dots130^\circ\text{C}$ both for 5 and 30 ML native specimens.

3. Measurements of the switching kinetics the hysteresis loop and coercive voltage (4-5 volts) were obtained. Thus the spontaneous polarization and its switching were found in one monolayer. Therefore the ferroelectric copolymer in spite of the theory prediction does not show the critical thickness.

4. Electrical characterization of composite sandwich-like FE LB films was made by new ellipsometer/interferometer "SE 500 advanced" by SENTECH has been installed. It allows high precision thickness measurements of stacks like PVDF/ Al_2O_3 /Al. The remanent polarization P_r as a function of the thickness was determined.

2.2 Molecular mechanisms, computational models and calculated data

Computational molecular nanostructures and transition physical properties (such as dipole momentum and polarization) of the ultra-thin (UT) ferroelectric (FE) Langmuir-Blodgett (LB) films, based on polymer poly(vinylidene fluoride) PVDF and its copolymers with trifluoroethylene TrFE ($\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{:CHF-CF}_2$) were explored theoretically using the computer simulation of the PVDF molecular nanostructures and layers nanostructures by quantum semiempirical SCF Hartree-Fock (PM3 method) and by molecular mechanics (MM+ method). Ab initio quantum-chemical calculations at the Hartree-Fock (HF) level (using Gaussian 98 and Hyperchem 7.01) and the **6-31G**** basis was used for PVDF and TrFE model compounds.

Additional used software: Gabedit, Diamond 3.0, and several own programs, with "Unix Shell scripts", ArgusLab (for 3D-construction and visualization).

The investigated molecular properties of PVDF copolymers and created computational model could be used as a tool to further exploration of the molecular properties of UTFELB. Structural parameters, dipole momentum and polarization for different molecular and multi-layers PVDF nanostructures were calculated and compared with experimental and theoretical data [3,4].

3. Conclusions

The main physical properties of UTFELB films were studied experimentally and by computer simulation. Resulted features and characterizations are following:

1. The ferroelectricity in one monolayer LB films of copolymer P[VDF-TrFE] with thickness 0,5 nm exist and its critical size L_c could be zero ($L_c = 0$).

2. The remanent polarization P_r as a function of the thickness was determined. The thin samples (5 and 30 ML) show first order phase transition, while the thicker

ones (50 and 100 ML) are characterized for a diffuse phase transition.

3. Photoelectron emission measurements were in use to

characterize the ML metal – semiconductor, insulator substrate interface. The electrical field within interface depend on both the metal (Pd, Cu contacts) and substrate (glass, Si). Ultraviolet radiation has influenced on electrical field; heating of the specimen affects their photothermo-exoelectron emission behavior.

4. The computational models of PVDF for different molecular structures and layer's composition were developed and molecular properties of PVDF copolymers were investigated. Calculated data on the structure and polarization in PVDF/copolymer compounds were compared with the published experiments and is in a good agreement.

These models also can be used as a guide to design and fabricate materials with preprogrammed properties.

4 Acknowledgement

This work are supported by INTAS grant No. 03-51-3967 and by RFBR grant No. 05-02-16871.

References

- [1] Bune A. V., Fridkin V. M., Ducharme S., Blinov L. M., Palto S. P., Sorokin A. V., Yudin S. G., Zlatkin A. T Two-dimensional ferroelectric films. - *Nature*. 391, 874 (1998)
- [2] Qu H., Yao W., Zhang J., Dusharme S., Dowben P. A., Sorokin A. V., Fridkin V. M. Nanoscale Polarization Manipulation and Conductance Switching in a Ultra Thin Ferroelectric Copolymer Film: P(VDF-TrFE). - *Appl. Phys. Lett.*, 82 (24), 4322 (2003).
- [3] S.M.Nakhmanson, M.Buongiorno Nardelli, J.Bernhole. Ab initio Studies of Polarization and Piezoelectricity In Vinylidene Fluoride and BN-Based Polymers. *Phys.Rev.Letter*, 2004, 2(11): 115504-1
- [4] Bystrov V., Bystrova N., Paramonova E., Sapronova A. Computational nanostructures and physical properties of the ultra-thin ferroelectric Langmuir-Blodgett films. *Ferr.Lett.*, 2006.

Температурный развал солитона в ДНК

В.Д.Лакно, Н.С.Фиалко

Институт мутематических проблем биологии РАН

lak@impb.psn.ru, fialka@impb.psn.ru

В настоящее время считается, что переносчиками заряда в ДНК являются солитоны. Нами промоделирована динамика солитона в однородном (ГЦ)-полинуклеотиде при конечных температурах. С помощью численного эксперимента оценена температура развала солитона. Обсуждается вопрос солитонной и черенковской подвижности частицы в цепочке.

Динамика переноса заряда в синтезированных (ГЦ)-полинуклеотидных ДНК (Г гуанин, Ц – цитозин) исследуется на основе квантово-классической модели переноса заряда при различной температуре T окружающей среды. При моделировании процесса переноса мы рассматриваем нуклеотидную цепочку как систему сайтов, в которой каждому сайту соответствует пара оснований. Движения этой системы (и квантовые, и классические) описываются системой связанных дифференциальных уравнений. Для моделирования температуры термостата в классические уравнения движения нуклеотидных пар (сайтов) добавляется случайная сила со специальными статистическими свойствами (уравнения Ланжевена), которая имитирует тепловые флуктуации (см. [1]).

При $T = 0$ вместо системы уравнений для однородной бесконечной цепочки можно рассматривать непрерывное приближение; тогда мы получим уравнение, имеющее вид одномерного нелинейного уравнения Шредингера, и решением его будет стоячая волна (СВ) – солитон (см. [2]). Однако такое приближение справедливо при условии, что модуль амплитуды вероятности нахождения заряда на паре оснований $|b(n)|$ (n – номер сайта) меняется очень медленно (характерный масштаб изменения $|b(x)|$ много больше единицы).

При параметрах, характерных для ДНК, это условие не выполняется. Однако в модельном (ГЦ)-полинуклеотиде из начальных условий, соответствующих СВ для одномерного уравнения с теми же значениями, за короткое время формируется новое локализованное состояние (см. рис.1) – солитон.

Температурные флуктуации разрушают это состояние. Мы попытались найти, при какой температуре это происходит, проводя расчеты на сравнительно большие времена ($5 \cdot 10^{-10}$ сек при

характерном времени квантовой подсистемы 10^{-14} сек, классической – 10^{-12} сек) и наблюдая за отдельными реализациями. Рассматривается цепочка из 500 сайтов, начальные данные по амплитудам вероятностей b_n , соответствуют рассчитанному солитону при $T = 0$ К, по скоростям сайтов v_n – равновесному распределению при заданной температуре, и по смещениям сайтов u_n мы к значениям, полученным из равновесного распределения, добавляли величины, соответствующие солитонному распределению.

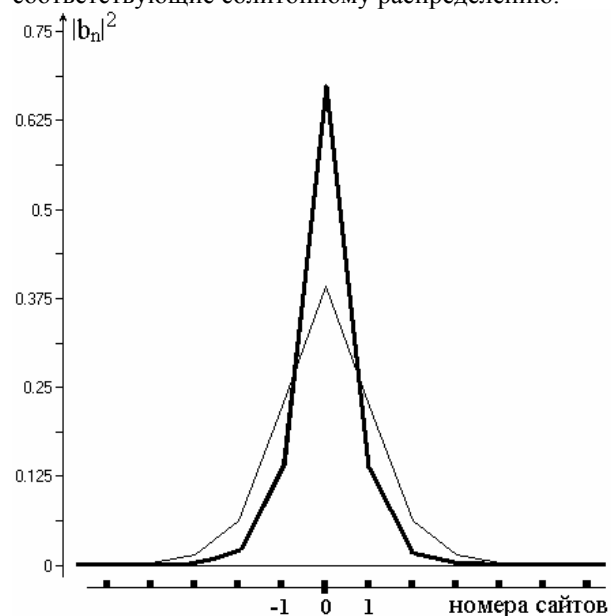


Рис. 1. По оси x – номера сайтов (нулевой сайт расположен в середине полинуклеотида), по оси y – вероятности нахождения заряда на сайтах. Тонкая линия – стоячая волна, которая служит начальными данными для нашей системы, толстая – распределение вероятностей в конце расчета.

В данном случае бесполезно осреднение по ансамблю реализаций, потому что для каждой реализации солитон смещается как целое вдоль цепочки сайтов на разные расстояния (см. рис.2).

В результате у нас получилось, что при температуре $T = 20$ К солитон на этих временах существует, а при $T = 25$ К он разрушается температурными флуктуациями, и за это время практически однородно размазывается по всей цепочке.

Отметим, что подобная картина наблюдается и при более высоких температурах, но время существования солитона уменьшается. На временах меньших времени разрушения солитона его динамика ничем не отличается от динамики

броуновской частицы. Такое термализованное движение солитона как целого может быть использовано для расчета солитонной подвижности (конечно, если время до развала не очень мало). Препятствием для подобного расчета, однако, является черенковское излучение солитона, возникающее при его движении, вызываемом температурными флуктуациями. Черенковское излучение колебаний цепочки уносит с собой небольшую часть его плотности, практически не меняя его форму. Излученная плотность дает большой вклад в вычисляемую величину квадрата смещения солитона $X^2 = \sum_{-N}^N n^2 |b_n|^2$ (n – номер

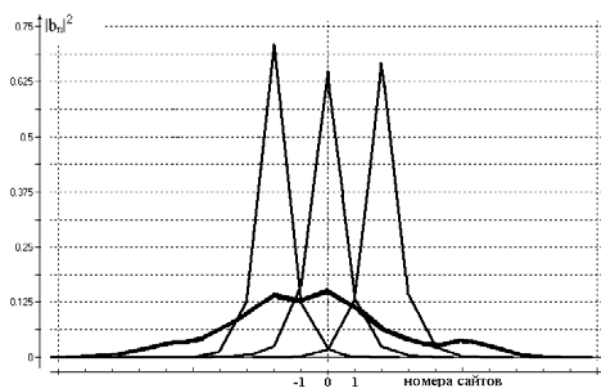


Рис. 2. Три пика (солитоны) – графики распределения вероятностей в конце расчета ($t = 0.5$ нсек) для отдельных полинуклеотидов, толстая линия внизу – осредненная вероятность по 100 реализациям. Расчет проводился для температуры окружающей среды $T = 10$ K.

сайта), со временем на порядки превосходящий его собственный вклад, что приводит к большой величине подвижности, связанной со среднеквадратичным смещением $\langle X^2 \rangle$ соотношением Эйнштейна (рис.3).

Эта картина объясняет плавный рост подвижности с уменьшением температуры $\mu \sim T^{-2.3}$ [3] – развал солитона дает лишь малый вклад в подвижность по сравнению с черенковским излучением. Таким образом, во всем температурном интервале подвижность частицы в цепочке определяется делокализованными состояниями: при $T > T_{кр}$ ($T_{кр}$ – температура развала солитона) – делокализованными состояниями разрушенного солитона, а при $T < T_{кр}$ –

делокализованными состояниями черенковского излучения.

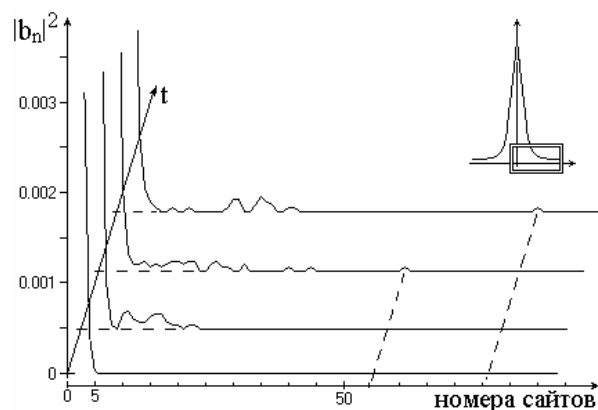


Рис. 3. Распределение вероятностей по сайтам в последовательные моменты времени. Вверху справа – начальное состояние, прямоугольником выделена часть, изображенная с увеличением. Мелкие волны, появляющиеся со временем, учитываются в X^2 со множителем n^2 и дают больший вклад, чем солитон.

Описанная картина справедлива при $k_B T > \hbar \omega$, где ω – частота колебаний цепочки. При $k_B T < \hbar \omega$ температурные флуктуации цепочки отсутствуют, и образующийся в этом случае солитон не излучает. В этом случае подвижность цепочки не зависит от температуры и целиком определяется диссипативными свойствами цепочки.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант №04-07-90402.

Литература

- [1] В.Д.Лахно, Н.С.Фиалко Подвижность дырок в однородной нуклеотидной цепочке // Письма в ЖЭТФ, т.78, №5, с.786-788, 2003.
- [2] N.S.Fialko, V.D.Lakhno. Long-range charge transfer in DNA (draft) // Regular & Chaotic Dynamics, т.7, №3, с.299-313, 2002ю
- [3] В.Д.Лахно, Н.С.Фиалко. Блоховские осцилляции в однородных нуклеотидных фрагментах // Письма в ЖЭТФ, т.79, №10, с.575-578, 2004.

Численное моделирование динамического поведения солитона при наличии внешнего поля.

А.Н.Коршунова, В.Д.Лакно
Институт математических проблем биологии РАН,
142290 Пущино, Московская область, Россия
alya@impb.ru

Аннотация

Динамическое поведение солитона при наличии внешнего поля в однородной молекулярной цепочке моделируется системой связанных квантово-классических динамических уравнений с диссипацией. Показано, что в электрическом поле, движение солитона представляет блоховские осцилляции и может переходить в колебательное движение бризера, происходящее с блоховской частотой.

1 Математическая модель

В используемой нами модели ДНК рассматривается как однородная *Poly G/Poly C* цепочка, составленная из N сайтов. Каждый сайт представляет собой нуклеотидную пару, которая рассматривается как гармонический осциллятор [1],[2]. Динамика квантовой частицы в классической цепочке описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, которая в безразмерных переменных имеет вид :

$$i \frac{db_n}{d\tilde{t}} = \eta_n b_n + \eta_{n,n+1} b_{n+1} + \eta_{n,n-1} b_{n-1} + \chi_n \omega_n^2 u_n b_n + f_n b_n \quad (1)$$

$$\frac{d^2 u_n}{d\tilde{t}^2} = -\omega_n' \frac{du_n}{d\tilde{t}} - \tilde{\omega}_n^2 u_n - |b_n|^2, \text{ где}$$

b_n – амплитуда вероятности нахождения электрона на n -ом сайте,

ω_n – частота колебаний n -го сайта,

ω_n – коэффициент трения,

u_n – смещения сайтов из равновесных положений,

η_n – энергии электрона на сайтах,

$\eta = \eta_{n,m}$ – матричные элементы перехода по сайтам,

$f_n(t) = \Delta \cdot n$ – энергия электрона на n -ом сайте в электрическом поле,

Δ – внешнее электрическое поле,

χ_n – константа связи,

$\tilde{t} = t/\tau$, $\tau = 10^{-14}$ сек.

2 Моделирование движения солитона в электрическом поле.

2.1 Период и амплитуда колебаний центра масс

частицы : функция $X(\tilde{t}) = \sum_n |b_n(\tilde{t})|^2 n$.

Для моделирования нестационарного режима при $\omega' \neq \infty$ мы поместили солитон, соответствующий стационарному решению уравнения (1) в отсутствие внешнего поля в середину цепочки, а именно: начальные значения $b_n(0)$ выбраны в виде:

$$|b_n(0)| = \frac{\sqrt{2}}{4} \sqrt{\frac{\chi_n}{|\eta|}} \text{ch}^{-1} \left(\frac{\chi(n-n_0)}{4|\eta|} \right), \quad n_0 = Ns/2.$$

Начальные значения x_n^0 и y_n^0 ($b_n = x_n + i y_n$) берутся не гладкими функциями n вида:

$$x_n^0 = |b_n(0)|(-1)^n / \sqrt{2},$$

$$y_n^0 = |b_n(0)|(-1)^{n+1} / \sqrt{2}.$$

Выбраны следующие значения параметров:

$$\eta = 0.1, \quad \eta = 1.276, \quad \omega^2 = 0.0001, \quad \omega' = 0.006.$$

Варьируются значения ι .

На представленных ниже графиках мы видим, что только при $\iota = 1$ (Рис.1.а) происходит равномерный

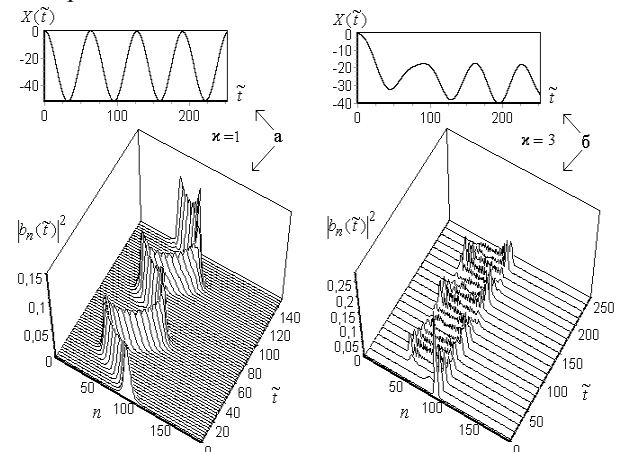


Рис.1.Колебания солитона а) и бризера б) для $\Delta = 0.1$.

колебательный процесс функции $|b_n(t)|^2$ с постоянным периодом и амплитудой (на начальной стадии), что соответствует блоховским осцилляциям солитона с периодом $T = 2\pi/\Delta$, амплитудой колебаний $2 \max X(\tilde{t}) = 4\eta/\Delta$ и

максимальной скоростью $= 2\eta$. Для $\eta = 0.1$
 $T = 2\pi/\Delta \approx 62.83$, $\text{Amp} = 4\eta/\Delta \approx 51.06$.

При увеличении параметра ι динамическое поведение солитона на начальном этапе движения изменяется. На Рис.1.б мы видим, что из исходного солитонного состояния сразу образуется бризер и блоховских осцилляций солитона, как целого, не возникает. При дальнейшем увеличении ι (Рис.2.а) солитон вначале практически неподвижен, наблюдается только излучение солитона по направлению поля, и лишь с течением времени солитон переходит в бризер (Рис.2.б), осциллирующий с блоховской частотой.

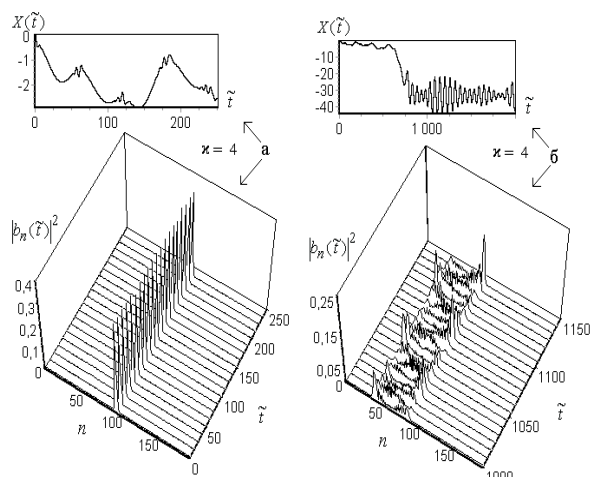


Рис.2. Осцилляции солитона для $\iota = 4$ и $\Delta = 0.1$ в разные промежутки времени.

2.2 Смещения сайтов из их равновесных положений при включении внешнего поля

Введём функцию

$$Z(\tilde{t}) = \sum_n \left(u_n^2(\tilde{t}) / \sum_n u_n^2(\tilde{t}) \right) \cdot n.$$

Аналогично функции $X(\tilde{t})$, описывающей поведение центра масс частицы, функция $Z(\tilde{t})$ описывает квадратичное средневзвешенное положение смещений частицы по сайтам. Сравнивая графики этих функций на Рис.3, мы видим, что смещения частицы на сайтах осциллируют с той же частотой, что и амплитуды вероятностей, но очень незначительно, и, начиная с какого то момента времени, смещения становятся почти неподвижными.

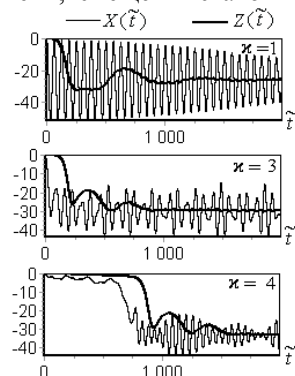


Рис.3. Графики функций $X(\tilde{t})$ и $Z(\tilde{t})$.

На Рис.4 представлены графики смещений частицы на момент времени $\tilde{t} = 2000$. “Ширина” распределения заряда по цепочке зависит от Δ обратно пропорционально. На представленных на Рис.4 графиках “ширина” почти одинаковая, но из

Рис.3 следует, что средневзвешенное положение смещений частицы зависит ещё и от значения ι .

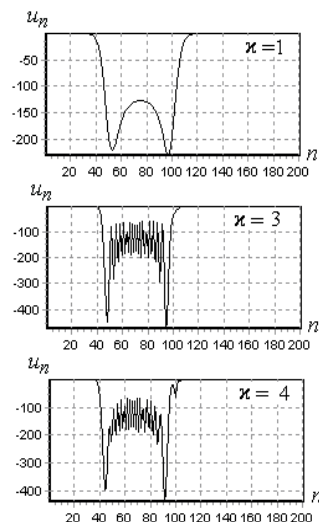


Рис.4. Графики смещений сайтов для $\tilde{t} = 2000$, $\Delta = 0.1$.

3 Обсуждение результатов

При выбранных нами начальных значениях параметров и конечных ω' частица (в целом) движется в направлении поля. При включении внешнего поля на начальном этапе движения динамическое поведение солитона имеет три характерные формы: колебания солитона, как целого; быстрый переход исходного солитона в бризер; и практически неподвижный солитон с излучением по направлению поля, переходящий в бризер через продолжительное время. Эти характерные формы динамического поведения солитона определяются (в наибольшей степени) соотношением значений параметров ι и Δ . Например, при значениях $\iota = 2$ и $\Delta > 0.2$ колебания солитона как целого происходят равномерно. При $\Delta = 0.2$ солитон достаточно быстро переходит в бризер, и при $\Delta < 0.2$ сразу же образуется бризер. Аналогично, для $\iota = 4$ мы видим солитонные колебания при $\Delta > 1$, колебания бризера при $\Delta = 0.3$ и при $\Delta < 0.3$ неподвижный солитон в течении продолжительного времени. Для выбранных значений параметров солитон с течением времени переходит в бризер.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект №04-07-90402, и программы фундаментальных исследований Президиума РАН №14.

Литература

- [1] Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии, В.Д.Лакно, М.Н.Устинин (ред.), Институт компьютерных исследований, Москва-Ижевск, 2002, с.137-194.
- [2] V. D. Lakhno, J.Biol. Phys., 26, 133, 2000.

Вычисление равновесной скорости солитона в регулярной нуклеотидной цепочке во внешнем электрическом поле

В.Д.Лахно, М.М.Ольшвец

Институт математических проблем биологии РАН,
142290 Пущино, Московская область, Россия
om@impb.ru

Рассматривается квантово-классическая диссипативная модель, описывающая движение заряженной частицы в двойной спирали ДНК. Показано, что во внешнем электрическом поле солитон в регулярных нуклеотидных цепочках может двигаться равномерно, а зависимость его скорости от поля содержит две ветви – устойчивую и неустойчивую. Для устойчивой или омической ветви вычислена подвижность солитона. Полученные результаты сравниваются с экспериментальными данными по переносу заряда в ДНК.

1 Математическая модель движения заряженной частицы в полинуклеотидной цепочке.

В используемой ниже модели полинуклеотидная цепочка рассматривается состоящей из N сайтов. Каждый сайт представляет собой нуклеотидную пару, которая считается гармоническим осциллятором [2].

Динамика заряженной частицы в полинуклеотидной деформируемой цепочке с учетом диссипации в безразмерных переменных описывается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$i \frac{db_n}{d\tilde{t}} = \eta_n b_n + \eta_{n,n+1} b_{n+1} + \eta_{n,n-1} b_{n-1} + \kappa_n \omega_n^2 u_n b_n, \quad (1)$$

$$\frac{d^2 u_n}{d\tilde{t}^2} = -\omega'_n \frac{du_n}{d\tilde{t}} - \omega_n^2 u_n - |b_n|^2. \quad (2)$$

где

b_n - амплитуда вероятности нахождения электрона

на n -ом сайте,

ω_n - частота колебаний n -го сайта,

ω'_n - коэффициент трения,

u_n - смещения сайтов из их равновесных положений,

$\eta_{n,m} (n \neq m)$ - матричные элементы перехода

частицы с n -го на m -й сайт;

κ_n - константа связи,

$\tilde{t} = t/\tau$, τ - произвольный масштаб времени.

2 Равновесная скорость солитона в электрическом поле

Рассмотрим случай однородной цепочки $(G)_n$ и движение в этой цепочке квантовой частицы при наличии внешнего электрического поля. Пусть скорость диссипации энергии данной системы уравнивается энергией, приобретаемой частицей, движущейся в электрическом поле E со скоростью v . Перейдем к безразмерным переменным E и V , $E = Eea\tau/\hbar$, $V = v\tau/a$, a - расстояние между соседними нуклеотидными парами. Решение неоднородного уравнения (2) для произвольного распределения $|b_n(\tilde{t})|^2$ имеет вид:

$$u_n(\tilde{t}) = \frac{i}{\lambda_1 - \lambda_2} \int_{-\infty}^{\tilde{t}} d\tilde{t}' |b_n(\tilde{t}')|^2 \left[e^{-i\lambda_1(\tilde{t}-\tilde{t}')} - e^{-i\lambda_2(\tilde{t}-\tilde{t}')} \right], \quad (3)$$

где:

$$\lambda_1 = -i\omega'/2 + \sqrt{\omega^2 - (\omega'/2)^2}, \quad \lambda_2 = -i\omega'/2 - \sqrt{\omega^2 - (\omega'/2)^2}.$$

Используя (3) и солитонное решение уравнений (1, 2):

$$b_n(\tilde{t}) = \frac{\sqrt{2}}{4} \sqrt{\frac{\kappa}{\eta}} \frac{\exp(i\varphi)}{\text{ch}(\kappa(n - V\tilde{t})/4\eta)}, \quad (4)$$

справедливое при выполнении условий:

$$\omega^2 \gg \omega'V\kappa/4|\eta|, \quad V^2\kappa^2/(4\eta)^2, \quad V \gg \kappa;$$

из уравнений энергетического баланса для рассматриваемой системы можно получить следующие соотношения для равновесной скорости солитона в электрическом поле

$$E = \kappa\omega^2\omega'VI, \quad (5)$$

$$I = \frac{2\eta}{\kappa V^4} \int_0^\infty \frac{x^4/\text{sh}^2 x}{(x^2 + c_1)^2 + c_2^2} dx,$$

$$c_1 = \left(\frac{2\pi\eta}{\kappa V} \right)^2 \left(\frac{\omega'^2}{2} - \omega^2 \right), \quad c_2 = \left(\frac{2\pi\eta}{\kappa V} \right)^4 \omega'^2 \left(\omega^2 - \left(\frac{\omega'}{2} \right)^2 \right).$$

$$\omega > \omega'/2. \quad (6)$$

Условие (6) соответствует недемпфированному движению нуклеотидных пар, когда трение не слишком велико.

В случае демпфированного движения нуклеотидных пар величина I определяется соотношением:

$$I = \frac{2\eta}{\kappa V^4} \int_0^\infty \frac{x^4 / \text{sh}^2 x}{(x^2 + c_1^2)(x^2 + c_2^2)} dx, \quad (7)$$

$$c_1 = \frac{2\pi\eta}{\kappa V} \left[\frac{\omega'}{2} - \sqrt{\left(\frac{\omega'}{2}\right)^2 - \omega^2} \right],$$

$$c_2 = \frac{2\pi\eta}{\kappa V} \left[\frac{\omega'}{2} + \sqrt{\left(\frac{\omega'}{2}\right)^2 - \omega^2} \right], \quad \omega'/2 > \omega.$$

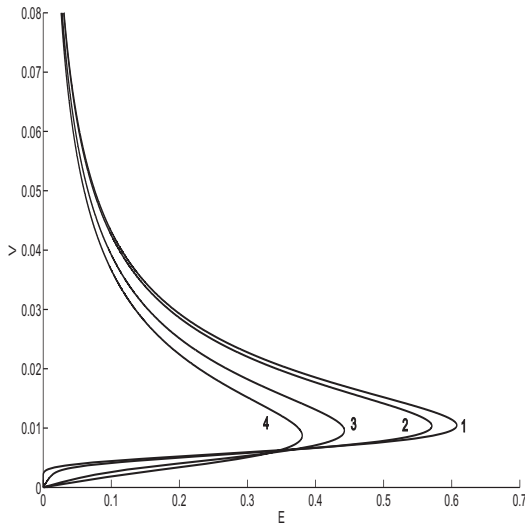


Рис.1 Зависимости скорости солитона V от напряженности электрического поля E для различных значений параметра ω' : 1) $\omega' = 0$; 2) $\omega' = 0.001$; 3) $\omega' = 0.006$; 4) $\omega' = 0.01$; ($\kappa = 4$, $\eta = 1.276$, $\omega = 0.01$).

Рассмотрим предельный случай, когда трение отсутствует: $\omega' \rightarrow 0$. Из (5) в этом случае получим:

$$E = 2\pi^2 \frac{\omega^4 \eta^2}{\kappa} \frac{1}{V^4} \frac{1}{\text{sh}^2(2\pi\eta\omega/\kappa V)}. \quad (8)$$

Из (8) видно, что функция $E(V)$ неаналитична при $V \rightarrow 0$, а подвижность солитона обращается в бесконечность.

На рис. 1 приведены зависимости скорости солитона от напряженности электрического поля E для различных значений параметра ω' . Параметры модели взяты из работ [1], [3]. Выбранные значения параметров, для $\tau = 10^{-14}$ сек, отвечают безразмерным величинам $\kappa = 4$, $\omega = 10^{-2}$, $\eta = 1.276$. Рассмотренный выше предельный случай $\omega' = 0$ соответствует кривой 1 на рис. 1, а предельному случаю $\omega' = \infty$ соответствует ось ординат. Согласно рис. 1 равномерное движение солитона возможно только в интервале $0 < E < E_{\max}(\omega')$. На каждой кривой ветвь,

для которой $dV/dE = V'_E > 0$, соответствует устойчивому движению солитона, а ветвь с $V'_E < 0$ – неустойчивому движению. Из (5)–(7) следует, что наличие в системе трения приводит к появлению омического участка, т.е. линейной зависимости $V(E)$ при малых E на устойчивых ветвях кривых $V(E)$.

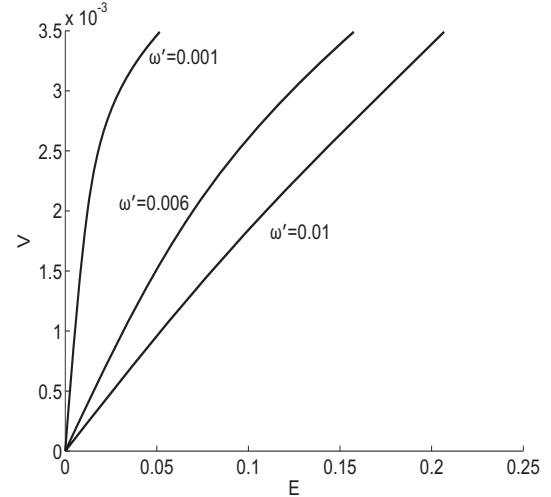


Рис.2 Участки линейной зависимости скорости солитона V от внешнего электрического поля E

На рис. 2 более детально изображены участки линейной зависимости $V(E)$. Из приведенных графиков видно, что область линейной зависимости скорости солитона от поля простирается вплоть до величины критического значения электрического поля, при котором равномерное движение солитона становится невозможным. В этом случае вплоть до очень больших напряженностей электрического поля закон Ома выполняется с высокой точностью.

Величина подвижности μ для омических участков, изображенных на рис. 2 для солитонного решения (4) определяется выражением:

$$\mu = 240 \frac{ea^2}{\hbar} \frac{\eta^3 \omega^2}{\kappa^4 \omega'}. \quad (9)$$

Подвижность (9) имеет смысл подвижности частицы с массой m и временем релаксации, которое обратно пропорционально коэффициенту трения нуклеотидной пары.

Работа поддержана РФФИ (проект № 04-07-90402) и программой фундаментальных исследований Президиума РАН № 14.

Список литературы

- [1] N. S. Fialko, V. D. Lakhno, *Phys. Lett. A.*, v. 278, 108, 2000.
- [2] V. D. Lakhno, *J. Biol. Phys.*, v. 26, 133, 2000.
- [3] A. A. Voityuk, N. Rutsch, M. Bixon, J. Jortner, *J. Phys. Chem. B.*, v. 104, 9740, 2000.

Перенос заряда в одно- и двухцепочечных ДНК

В.Д. Лахно, В.Б. Султанов

Институт математических проблем биологии РАН
lak@impb.psn.ru

Сравниваются вероятности перехода заряда по одно- и двухцепочечным ДНК. При включении взаимодействий между цепями вероятности как увеличиваются, так и уменьшаются – вследствие квантово-механического принципа суперпозиции; причем это зависит от энергии (λ) дырки. Также уменьшение вероятности связано с нерегулярностью цепочки. В квазиклассическом пределе при $|\lambda| \rightarrow \infty$ вероятности не уменьшаются. В однородных ДНК в зависимости от параметров взаимодействий вероятность значительно уменьшается при некоторых λ ; при этих параметрах в цепочке возникают (квази)локализованные состояния.

1 Модель переноса заряда в ДНК

Составлялись всевозможные последовательности нуклеотидов длины N , содержащие гуанин G на 1-м и N -м сайтах; комплементарная последовательность определяется по исходной. Число таких последовательностей 4^{N-2} . Расчеты велись для $N \leq 10$. В качестве матричных элементов гамильтонианов брались рассчитанные ранее квантово-химическими методами величины обменных интегралов между соседними нуклеотидами [1, 2] и их потенциалы окисления [3]. Для одноцепочечной ДНК гамильтониан – тридиагональная матрица [4, 5]:

$$\hat{H}_1 = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 & 0 & \dots & 0 \\ b_1 & a_2 & b_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & \dots & b_{N-2} & a_{N-1} & b_{N-1} \\ 0 & \dots & 0 & b_{N-1} & a_N \end{pmatrix}. \quad (1)$$

Для двухцепочечной ДНК вводится гамильтониан [6], учитывающий взаимодействия каждого нуклеотида со всеми соседними: на этой же и на комплементарной цепи – блок-тридиагональная матрица с блоками 2-го порядка:

$$\hat{H}_2 = \begin{pmatrix} A_1 & B_1 & 0 & \dots & 0 \\ B_1^* & A_2 & B_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & \dots & B_{N-2}^* & A_{N-1} & B_{N-1} \\ 0 & \dots & 0 & B_{N-1}^* & A_N \end{pmatrix}. \quad (2)$$

Вероятность перехода дырки – носителя заряда в ДНК – определяется в одноцепочечном случае:

$$p_1(\lambda) \equiv |r_{1N}(\lambda)|^2 = \left| \left(\delta_1, (\hat{H}_1 - \lambda)^{-1} \delta_N \right) \right|^2,$$

в двухцепочечном случае (tr – след матрицы):

$$p_2(\lambda) \equiv \text{tr}(R_{1N}(\lambda)R_{1N}^*(\lambda)), \text{ где } R_{1N}(\lambda) - \text{правый}$$

верхний 2×2 -блок резольвенты $(\hat{H}_2 - \lambda)^{-1}$. Эта формула учитывает все переходы между 1-м и N -м сайтами: C – C, G – G, C – G и G – C. При отсутствии взаимодействий между цепями матричная функция Грина $R_{1N}(\lambda)$ диагональна и

$$p_2(\lambda) = p_1(\lambda) + p_1^c(\lambda), \text{ где верхний индекс "с"}$$

означает комплементарную цепочку. Поэтому для сравнения вероятностей берется функция

$$f(\lambda) = \frac{p_1(\lambda) + p_1^c(\lambda)}{p_2(\lambda)} \text{ и, без взаимодействий}$$

между цепями имеем $f(\lambda) \equiv 1$.

2 Результаты расчетов $f(\lambda)$ при $N=8, 10$

Приведем расчеты $f(\lambda)$ при $\lambda = -0.5$ эВ, найденном в [4-6] из условия наилучшего согласия рассчитанных скоростей переноса заряда с экспериментальными для ряда олигонуклеотидных последовательностей. Из 4096 последовательностей длины $N=8$ отношение $f(-0.5) > 1$ у 48 – 1.17%, $\text{max} f = 1.88$ у последовательности GTAAAGGG, $\text{min} f = 0.0004$ у последовательности GCCCGGG. Среднее по всем последовательностям $\langle f \rangle = 0.43$ с дисперсией 0.1.

Из 65536 последовательностей длины $N=10$ отношение $f(-0.5) > 1$ у 614 – 0.94%, $\text{max} f = 5.26$ – GGAAAAGGTG, $\text{min} f = 0.00002$ – GCCCGGGGG. Среднее $\langle f \rangle = 0.32$ с дисперсией 0.1.

Итак, для большинства последовательностей при включении взаимодействий вероятность перехода дырки увеличивается в среднем более чем в два раза, но для $\approx 1\%$ последовательностей вероятность уменьшается. Это является следствием квантово-механического принципа суперпозиции – в двухцепочечной ДНК амплитуды вероятности разных путей дырки могут взаимно гаситься.

3 Перенос заряда и регулярность ДНК

Рассмотрим функцию

$$F = \frac{\text{tr}(\hat{R}_1^* \hat{R}_1) + \text{tr}(\hat{R}_1^{c*} \hat{R}_1^c)}{\text{tr}(\hat{R}_2^* \hat{R}_2)}, \text{ где } \hat{R}_i(\lambda) -$$

резольвента $\hat{H}_i$ (здесь $\lambda = -0.5$ эВ). Имеем: $F < 1$ при любых взаимодействиях. При наших матричных

элементах $F \approx 0.9840.99$, т.е. спектры комплементарных цепочек мало изменяются. Величина $z = \text{tr}(\hat{R}_2^* \hat{R}_2)$ квантуется в зависимости от последовательности (Рис. 1, $N=8$).

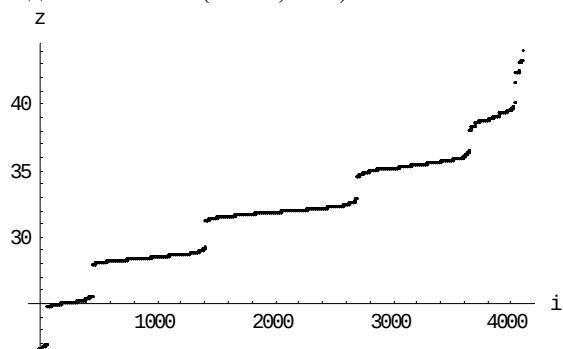


Рис. 1. График z в зависимости от номера цепочки i .

Причем $\max$ и $\min$ z отвечают регулярным цепочкам: GGGGGGGG и GAATTAAG. 48 цепочек с $f > 1$ распределены в середине этой шкалы: 1, 16, 25, 6 (25 отвечают $z \approx 32$), что означает их наибольшую нерегулярность. Это верно и для $N=10$.

4 Исследование зависимости $f(\lambda)$

Получена (квазиклассическая) асимптотика:

$$f_\infty = \lim_{\lambda \rightarrow \pm\infty} f(\lambda) = \frac{\left(\prod_{i=1}^{N-1} b_i \right)^2 + \left(\prod_{i=1}^{N-1} b_i^c \right)^2}{\text{tr} \left[\left(\prod_{i=1}^{N-1} B_i \right)^* \left(\prod_{i=1}^{N-1} B_i \right) \right]},$$

отсюда можно показать, что 1. $f_\infty \leq 1$ для любой цепочки; 2. без взаимодействий между сайтами $f_\infty = 1$.

Отметим общие свойства функции $f(\lambda)$:

- При взаимодействиях только внутри сайтов $f \rightarrow 1$ монотонно при $|\lambda| \rightarrow \infty$.
- При хотя бы одном взаимодействии между сайтами имеется $f_{\max} = f(\lambda_{\max})$, $\lambda_{\max} < \text{inf spec } \hat{H}_2 < 0$. Этот максимум может быть больше или меньше 1.

Эти свойства проверены численно на цепочках длины $N=5$ с матричными элементами из [1-3].

Далее рассмотрим однородные последовательности длины N с модельными матричными элементами: гамильтонианы $\hat{H}_1$ вида (1)

с $a_i = 0$, $b_i = b_0$; $\hat{H}_1^c$ вида (1) с $a_i = 1$, $b_i = b_1$;

$\hat{H}_2$ вида (2) с $A_i = \begin{pmatrix} 1 & a \\ a & 0 \end{pmatrix}$, $B_i = \begin{pmatrix} b_1 & c \\ 0 & b_0 \end{pmatrix}$. Эти

матрицы моделируют цепочки вида

$\begin{matrix} C & C & \dots & C & C \\ G & G & \dots & G & G \end{matrix}$. Из явной зависимости f_∞ от N можно получить:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} f_\infty(N) = \left(1 + \frac{c^2}{(b_0 - b_1)^2} \right)^{-1}, \quad b_0 \neq b_1,$$

$\lim_{N \rightarrow \infty} f_\infty(N) = 0$, $b_0 = b_1 = b$. В последующих расчетах

берем последний случай с $b = 0.125$. Здесь резольвенты вычислялись несколькими способами при больших N , до $N \approx 50$ и рассчитывалась $f(\lambda)$ при $\lambda < \text{inf spec } \hat{H}_2 < 0$. Без взаимодействий ($a = 0$, $c = 0$)

спектр $\hat{H}_2$ - это два отрезка $[-2b, 2b]$ и $[1-2b, 1+2b]$.

При включении $a > 0$ ($c = 0$) эти полосы расходятся не изменяя ширины $4b$; при этом $f(\lambda)$ монотонно стремится к 1 при $\lambda \rightarrow -\infty$. При включении $c > 0$ ($a = 0$) полосы также расходятся не изменяя ширины но при $c^* = 0.4$ от них отделяются (между полос) два дискретных собственных значения $\hat{H}_2$: $0 < \lambda_0 < \lambda_1$, которым соответствуют два локализованных на концах цепочки состояния; при этом появляется $f_{\max} \approx 0.0015$ при $\lambda_{\max} \approx -5$. При включении всех взаимодействий $a > 0$, $c > 0$ полосы также расходятся, но верхняя полоса расширяется, а нижняя сужается и при $c^0 > c^* \lambda_0$ переходит через 0 ($c^0 = 0.65$ при $a = 0.1$); при этом появляется узкий максимум $f_{\max} \approx 50000$ при $\lambda_{\max} \approx -2.66$. Вычисление матричной спектральной функции $\hat{H}_2$ показывает, что при параметрах до возникновения локализованного состояния ($a = 0.1$, $c = 0.375$) на верхней границе нижней полосы непрерывного спектра возникает квазилокализованное состояние; при этом у функции $f(\lambda)$ также имеется большой максимум.

Литература

- [1] Voityuk A.A., Rutsch N., Bixon M., Jortner J. // J. Phys. Chem. B. v. 104, p. 9740, 2000.
- [2] Jortner J., Bixon M., Voityuk A.A., Rutsch N., // J. Phys. Chem. B. v. 106, p. 7599, 2002.
- [3] Lewis F.D., Wu Y. // J. Photochem. Photobiol. v. 2, p. 1, 2001.
- [4] Lakhno V.D., Sultanov V.B. // Biophysics. v. 48, № 5. p. 741, 2003.
- [5] Lakhno V.D., Sultanov V.B., Pettitt B.M. // Chem. Phys. Lett. v. 400, p. 47, 2004.
- [6] Lakhno V.D., Sultanov V.B. // Biophysics. 2006. (to appear)

Роль липополисахаридов у *Azospirillum Brasilense* в Формировании Биопленок

О.В.Кулибякина, И.В.Борисов, Л.П.Петрова,
А.В.Шелудько, В.А.Великов, Е.И.Кацы, Л.Ю.Матора, А.А.Широков

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН,
410049, г. Саратов, проспект Энтузиастов,13
olga.li82@mail.ru

Изучены генетические основы синтеза липополисахаридов (Lps) у бактерий вида *A. brasilense* и их роль в формировании биопленок.

Одной из актуальных проблем биологии и медицины являются молекулярные основы межорганизменного взаимодействия. Важным аспектом для различных областей знаний являются микробиологические и молекулярно-генетические исследования, способствующие формированию современных представлений о путях и этапах образования биопленок. Формирование подобных структур является одной из основных стратегий выживания бактерий в окружающей среде и в организме человека. Такой способ существования бактерий создает большие проблемы в медицинской практике[1]. Сложная архитектура биопленок создает условия, благоприятствующие установлению взаимоотношений с растением, обеспечивает защиту поверхности корня от фитопатогенов.

Грам-отрицательные бактерии рода *Azospirillum* образуют взаимовыгодные ассоциации с растениями. Данное взаимодействие имеет практическую значимость в биотехнологии и сельском хозяйстве. Сравнительно крупный геном азоспирилл представлен несколькими хромосомами и многочисленными плазмидами, содержащими гены, по-видимому, важные для ассоциации бактерий с растением[2]. Доминирующими структурами клеточной поверхности азоспирилл являются липополисахариды (Lps). Предполагается, что полисахариды играют роль в прочном прикреплении бактерий к поверхности корней растений или проникновении и пролиферации азоспирилл внутри корня.

Целью настоящей работы является характеристика плазмидных локусов, определяющих образование LpsI и LpsII у *A. brasilense*, а также оценка вклада Lps в образование бактериальных биопленок. В работе использованы штаммы *A. brasilense* дикого типа: Sp7, Sp107, SpBr14, Sp246 и Sp245 [3,4]; мутанты Sp245 по

образованию Lps: LpsI⁻ LpsII⁻ Sp245.5 (производный Sp245(RP4), утративший RP4 и резидентные плазмиды p85 и p120) [5]; несущие вставку омегона в разных локусах p120 мутанты: LpsII⁻ KM018 и KM139; LpsI⁻ KM127, KM134, KM252 и KM348; а также рекомбинантные плазмиды: pOmegon-Km-lps348, содержащая локусы *lpsI* и *lpsII* [6]; pOmegon-Km-fla048X и pEK051X, несущие локусы p120 и p85, определяющие подвижность азоспирилл [5].

Будут представлены результаты частичного секвенирования pOmegon-Km-lps348 и ДНК, фланкирующей инсерции омегона у Lps мутантов *A. brasilense* KM018, KM127, KM134, KM139 и KM252; и результаты гибридизационного анализа ДНК штаммов *A. brasilense* Sp107, SpBr14, Sp246 и Sp245, обладающих серологическим родством, с использованием оригинальных зондов, несущих фрагменты p85 и p120.

При исследовании процесса формирования биопленок на абиотических поверхностях штаммом *A. brasilense* Sp245 и его Lps мутантами Sp245.5, KM018, KM127, KM134, KM139, KM252, KM348 использован метод ELISA с применением антител на разнообразные антигены клеточной поверхности азоспирилл: LpsI+LpsII (а/т Sp245глу), белки (а/т Cdжив), LpsI+LpsII+белки (а/т Sp245жив) (см., например, рис. 1). Данный подход помог оценить относительный вклад перечисленных антигенов в образование биопленок.

Проведен сравнительный анализ эффективности формирования биопленок на стекле и полистироле штаммом *A. brasilense* Sp245 и его *lpsI* и *lpsII* мутантами. Анализ был выполнен с использованием окрашивания прикрепившихся бактерий кристаллическим фиолетовым.

В итоге были получены новые данные о генетико-биохимических аспектах формирования и функционирования липополисахаридов у ассоциативных бактерий, стимулирующих рост и развитие растений.

Работа частично поддержана грантом РФФИ 06-04-48204-а.

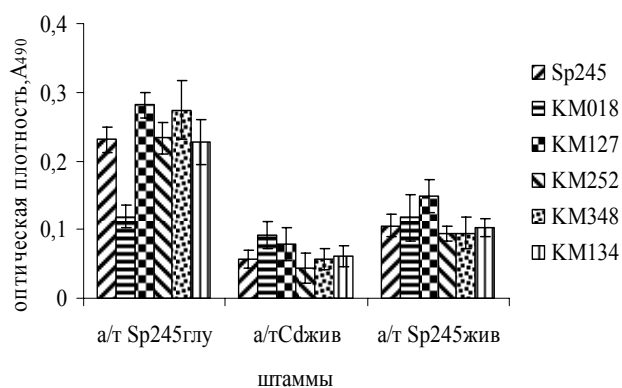


Рис. 1. Использование антител разной специфичности для оценки вклада LpsI, LpsII и белковых антигенов *A. brasilense* Sp245 в образование биопленок на поверхности полистирола

Литература

- [1] Т.С. Ильина, Ю.М.Романова, А.Л. Гинцбург. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. Генетика, том 40(11), стр. 1445-1456, 2004.
- [2] Е.И. Кацы. Свойства и функции плазмид ассоциированных с растениями бактерий рода *Azospirillum*. Успехи современной биологии, том 122(4), стр. 353-364, 2002.
- [3] J.X. Tarrand, N.E. Krieg, J. Dybereiner. A taxonomic study of the *Spirillum lipoferum* group, with descriptions of a new genus, *Azospirillum* gen. nov. and two species, *Azospirillum lipoferum* (Beijerinck) comb. nov. and *Azospirillum brasilense* sp. nov. Can. J. Microbiol., vol. 24(8), pages 967-980, 1978.
- [4] Baldani V.L.D., Baldani J.I., Dybereiner J. Effects of *Azospirillum* inoculation on root infection and nitrogen incorporation in wheat. Can. J. Microbiol., vol. 29(8), pages 924-929, 1983.
- [5] Кацы Е.И., Борисов И.В., Петрова Л.П., Маторы Л.Ю. Использование фрагментов 85- и 120-МДа плазмид *Azospirillum brasilense* Sp245 для изучения плазмидной перестройки у этих бактерий и для поиска гомологичных последовательностей в плазмидах *Azospirillum brasilense* Sp7. Генетика, том 38(2), стр. 182-189, 2002.
- [6] Katzy E.I., Matora L.Yu., Serebrennikova O.B., Scheludko A.V. Involvement of a 120-MDa plasmid of *Azospirillum brasilense* Sp245 in the production of lipopolysaccharides. Plasmid, vol. 40(1), pages 73-83, 1998.

Влияние холестерина на свойства бислоёв ненасыщенных фосфатидилхолинов: моделирование методом молекулярной динамики

В.В.Корнилов¹, Н.К.Балабаев¹, В.В.Бессонов¹, А.Л.Рабинович²

¹Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино

²Институт биологии Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск
basil@psn.ru

Методом молекулярной динамики проведено изучение влияния холестерина на свойства бислоёв фосфатидилхолинов (ФХ) разной степени ненасыщенности. Проведен анализ зависимостей полученных характеристик от степени ненасыщенности ФХ и в сравнении с аналогичными чистыми бислоями ФХ.

1 Введение

Холестерин относится к классу липидов и является типичным, неотъемлемым компонентом плазматических биомембран. По сложившемуся представлению его главная роль в мембране состоит в способности модифицировать физико-химические свойства углеводородных цепей глицерофосфолипидов и липидных слоёв в целом.

Существует большое количество работ, посвящённых изучению взаимодействия холестерина и фосфолипидов, а также поведения таких липидных комплексов в бислоях [1-5].

Тем не менее, влияние холестерина на свойства бислоёв изучено явно недостаточно, особенно мало имеется данных о поведении молекул холестерина в бислоях, состоящих из ненасыщенных фосфолипидов, составляющих значительную часть природных липидов и играющих важнейшую роль в функционировании биомембран.

2 Модель и метод расчёта

2.1 Модель

В настоящей работе использован метод молекулярной динамики для исследования влияния холестерина на структурные и динамические свойства гидратированных бислоёв фосфатидилхолинов (ФХ) различной степени ненасыщенности в жидкокристаллическом состоянии.

Моделировалось шесть гомогенных бислоёв:

бислоем, образованный молекулами липидов с двумя насыщенными углеводородными цепями (18:0/18:0) и пять бислоёв ФХ, имеющие в положении sn-1 насыщенную углеводородную цепь 18:0 (остаток стеариновой кислоты), а в положении sn-2 – остатки различных жирных кислот, имеющих от 18 до 22 атомов углерода с 1, 2, 3, 4 или 6 двойными *cis*-связями C=C, соответственно 18:0/18:1(n-9)*cis*, 18:0/18:2(n-6)*cis*, 18:0/18:3(n-3)*cis*, 18:0/20:4(n-6)*cis* и 18:0/22:6(n-3)*cis*.

Расчетная ячейка каждого бислоя содержала 96 молекул ФХ, 64 молекулы холестерина (40 мол % всех липидов бислоя) и 3840 молекул воды; были рассмотрены различные исходные расположения молекул холестерина в бислое относительно молекул ФХ – как регулярное, так и условно случайные.

2.2 Метод расчёта

Численное моделирование динамики проводилось с использованием программного комплекса молекулярно-динамических вычислений PUMA (ИМПБ РАН, г. Пущино). Методика проведения вычислительных экспериментов аналогична использовавшейся нами ранее для расчетов чистых бислоев фосфатидилхолинов, не содержащих холестерин [6,7].

Движение атомов моделируемых систем описывалось с помощью уравнений Ньютона (*NPT*-ансамбль), шаг численного интегрирования при релаксации систем и построении расчётных траекторий составлял 10^{-15} сек. Был использован столкновительный термостат: взаимодействие со средой моделировалось импульсными столкновениями атомов системы с виртуальными частицами термостата.

Длина отдельных траекторий движения, полученных в ходе вычислительных экспериментов, составила 3000 пс, запись траекторий производилась с шагом 0.1 пс.

3 Результаты

Был вычислен ряд структурных и динамических характеристик моделируемых систем: рассчитаны профили параметров порядка связей С-Н и С-С углеводородных цепей липидов и ориентационные свойства этих связей; построены профили плотности различных атомов и групп атомов относительно нормали к поверхности бислоя; исследована диффузионная подвижность молекул липидов в латеральной плоскости.

Проведен анализ зависимостей полученных характеристик от степени ненасыщенности ФХ и сравнение полученных результатов с известными экспериментальными данными и результатами работ по компьютерному моделированию аналогичных гомогенных липидных структур (образованных только молекулами ФХ) с целью изучения степени влияния холестерина на структурные и динамические свойства молекул ФХ разной степени ненасыщенности.

В частности было выявлено, что при переходе от чистых бислоев к бислоям с холестерином коэффициент латеральной самодиффузии $D_{\text{ХУ}}$ уменьшается, а с ростом степени ненасыщенности цепи $sn-2$ — увеличивается, что соответствует имеющимся экспериментальным данным..

4 Благодарности

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 06-03-32211, НШ-4310.2006.4 и NWO "Computational approaches for multi-scale modelling in self-organizing polymer and lipid systems".

Литература

- [1] H. Ohvo-Rekila, B. Ramstedt, P. Leppimäki, J. P. Slotte. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes. *Progress in Lipid Research*, v. 41, p. 66–97, 2002.
- [2] H. M. McConnell, A. Radhakrishnan. Condensed complexes of cholesterol and phospholipids. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1610, p. 159–173, 2003.
- [3] D. Bach, E. Wachtel. Phospholipid/cholesterol model membranes: formation of cholesterol crystallites. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1610, p. 187–197, 2003.
- [4] C. Hofsaß, E. Lindahl, O. Edholm. Molecular Dynamics Simulations of Phospholipid Bilayers with Cholesterol. *Biophysical Journal*, v. 84(4), p. 2192–2206, 2003.
- [5] M. T. Hyvonen, P. T. Kovanen. Molecular dynamics simulations of unsaturated lipid bilayers: effects of varying the numbers of double bonds. *Eur Biophys J*, v. 34, p. 294–305, 2005.
- [6] A. L. Rabinovich, P. O. Ripatti, N. K. Balabaev, F.A.M. Leermakers. Molecular dynamics simulations of hydrated unsaturated lipid bilayers in the liquid-crystal phase and comparison to self-consistent field modeling, *Phys. Rev. E* v. 67 (1), 011909, 2003.
- [7] А. Л. Рабинович, П. О. Рипатти, Н. К. Балабаев, Компьютерное моделирование гидратированных бислоев ненасыщенных фосфатидилхолинов. *Журнал физической химии*, т. 78, № 7, с. 1160–1165, 2004.

Конструирование моделей биологических мембран для 3-х мерного симулятора иммунной системы

В. С. Блум¹, В. П. Заболотский²

¹Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

²СПИИРАН, 14-я линия ВО, д. 39, Санкт-Петербург, 199178

¹<vlad@blum.spb.su>, ²<lai@iias.spb.su>

Иммунная система позвоночного животного является определяющим признаком целостности организма, достигшего высшего уровня структурной организации. Рассмотрен один подход к конструированию системы пространственных ограничений и формированию информационного интерфейса для 3-х мерного симулятора иммунной системы на основе иерархии поверхностей вторжений антигенов. Предложена универсальная геометрическая модель поверхности вторжений в организм позвоночного – информационная мембрана. Приведены аргументы в обоснование применимости информационных мембран для компьютерной симуляции различных компонентов иммунной системы. — Библ. 15 назв.

Принципы иммунокомпьютинга и математическая модель иммунной сети [1,2] позволяют предложить новый технологический подход к организации фундаментальных исследований иммунитета человека на основе использования 3-х мерной вычислительной модели иммунной системы.

Иммунная система — это сложная система биологической и информационной безопасности организма, которая является определяющим признаком целостности живого организма, достигшего высшего уровня структурной организации.

В докладе формулируется задача построения системы пространственных и функциональных ограничений для трехмерной программной модели иммунной системы позвоночных животных.

Ряд гомологий, для которых предпринята попытка построить информационные модели, включает: кожный покров живого организма, оболочки внутренних органов, слизистые оболочки, мембраны клеток организма и внутриклеточные мембраны.

Для всех объектов данного гомологического ряда может быть предложена единая геометрическая интерпретация, которую будем называть информационной мембраной (ИМ). Кроме того,

попытаемся указать общие информационные свойства ИМ, необходимые для построения трехмерной модели иммунной системы.

По аналогии с понятием антигенпредставляющей клетки, введено понятие — рабочая антигенпредставляющая поверхность (РАПП). РАПП — это замкнутая поверхность, которая используется для того, чтобы указать на ограниченное пространство — область компетенции иммунной системы конкретной особи позвоночного. То есть пространство, в котором код «иммунная система» имеет смысл. РАПП принимает на себя все виды вторжений в организм позвоночного.

РАПП построена на основе очевидных фактов о площадях поверхностей и частотах вторжений из внешнего мира в различные контактные зоны организма позвоночного. Простое наблюдение указывает на то, что поверхность РАПП имеет связность $h \geq 3$ [3]. Кроме того, указывается на неслучайную связь между площадью зоны вторжений и частотой потока вторжений, т. е. на существование некоторой константы пропускной способности ИМ, характеризующей ее целостность.

Выполнено построение рабочей антигенпредставляющей поверхности (РАПП).

Координаты любой точки данной поверхности в декартовой системе координат могут быть вычислимы по формулам:

$$x(\varphi, \psi) = (R + r \cdot \cos \varphi) \cos \psi,$$

$$y(\varphi, \psi) = (R + r \cdot \cos \varphi) \sin \psi,$$

$$z(\varphi, \psi) = r \cdot \sin \varphi,$$

где $\varphi, \psi \in [0, 2\pi]$ — торсионные углы,

R — расстояние от начала координат до центра образующей тор окружности,

r — радиус образующей окружности.

Площадь РАПП:

$$S_{РАПП} = S_{ВАДКГ} = 4\pi^2 Rr = (2\pi \cdot)(2\pi R) = a(f + e + d + b + c)$$

Трехмерное пространство – область компетенции иммунной системы, ограниченное РАПП, обозначено как Θ^3 .

Внутренний объем Θ^3 :

$$V_{РАПП} = 2\pi^2 Rr^2 = (\pi r^2)(2\pi R)$$

Каждая зона РАПП ($V \cup A \cup D \cup K \cup G \cup D$) выполняет роль усилителя сигнала в соответствующем частотном диапазоне. Каждая зона ограничена двумя замкнутыми непересекающимися кривыми. Информационные вторжения в зоны V и A не связаны с изменениями внутреннего объема РАПП. В то же время, информационные вторжения в зоны D , K и G приводят к периодическим изменениям внутреннего объема РАПП. Все потоки информационных вторжений имеют очевидную направленность. В связи с этим следует подчеркнуть свойство РАПП, как аккумулятора информации.

Анализ РАПП с позиций информационной безопасности организма позвоночного указывает на то, что подобная идеальная структура (тороидальная поверхность) может быть предложена в качестве универсальной модели поверхности вторжений для всех (или почти всех) компонентов иммунной системы организма позвоночного животного. При этом с каждой выделенной поверхностью может быть связан программный симулятор (автономный программный процесс, в дальнейшем Т-процесс), реализующий трехмерную динамическую модель иммунных реакций на вторжения в область данной ИМ.

Геометрическая модель ИМ задает удобную для исследований и программного моделирования форму универсального интерфейса в организме позвоночного, который имеет следующие информационные свойства:

1) ИМ имеет конечное число внешних информационных каналов, каждый из которых определяет направленный информационный поток, связанный с замкнутой областью поверхности ИМ;

2) информационные потоки вторжений (отторжений) перпендикулярно направлены к поверхности ИМ;

3) информационные каналы вторжений (отторжений) имеют постоянную пропускную способность;

4) области поверхности ИМ, имеющие различные пропускные способности, не пересекаются;

5) внутренний информационный поток, ограниченный тороидальной поверхностью, имеет только одно из возможных направлений – «по часовой стрелке», либо «против часовой стрелки» и присущую ему интенсивность.

6) ИМ может включать конечное и ограниченное заданной геометрией число ИМ;

7) ИМ обладает способностью к самокопированию (воспроизводству), в результате чего образуется две подобные ИМ.

Приведены следующие аргументы в обоснование применения ИМ.

Аргумент 1

Описана процедура деформации без разрыва поверхности РАПП в образ позвоночного (человека).

В результате последовательного применения преобразований Ω (упаковка поверхностей вторжений) и Φ (конфигурирование) пространство Θ^3 преобразуется в пространство Δ^3 , имеющее форму и размеры позвоночного (человека).

Преобразования Ω , Φ и обратные преобразования Φ' , Ω' конструктивны, то есть существует алгоритм пересчета координат точек поверхности пространства Θ^3 в координаты соответствующих точек в пространстве Δ^3 .

Аргумент 2

В пространстве Δ^3 каждый элемент скелета позвоночного имеет вполне определенные координаты. Так как скелет позвоночного является хранилищем и фабрикой красного костного мозга, то сделано предположение о том, что обратные преобразования Φ' и Ω' из Δ^3 в Θ^3 позволяют обнаружить систему регулярных информационных структур (ИМ) костного мозга, которые являются источниками информационных феноменов — стволовых клеток.

Аргумент 3

Феномен информации проявляется только при ее (информации) передаче от источника к приемнику. Транспорт информации в иммунной системе выполняет система кровообращения.

У позвоночных в схеме циркуляции крови можно выделить систему взаимосвязанных ИМ, с характерным для выбранного вида позвоночных диапазоном частот внутренней циркуляции информации.

Для обеспечения гуморального ответа иммунной системы выделены десять связанных ИМ системы кровообращения и соответствующие Т-процессы:

- 1) ИМ сердечной мышцы;
- 2) ИМ легочного кровообращения;
- 3) ИМ кровообращения головного мозга;
- 4) ИМ кровообращения верхних конечностей;
- 5) ИМ шунтирующего кровообращения;
- 6) ИМ кровообращения туловища;
- 7) ИМ кровообращения печени;
- 8) ИМ кровообращения пищеварительного тракта;
- 9) ИМ кровообращения почек;
- 10) ИМ кровообращения нижней половины тела.

Каждая ИМ системы кровообращения строго определена в пространстве $\Delta^3(\Theta^3)$, а система информационных мембран кровообращения в пространстве $\Delta^3(\Theta^3)$ ограничивает

подпространство $E^3(\Theta_E^3)$. Внутренняя циркуляция информации в $E^3(\Theta_E^3)$ имеет очевидную направленность и собственный диапазон частот.

Аргумент 4

Вилочковая железа, еще называемая *тимусом* является центральным органом иммуногенеза. Этот лимфатический орган, расположен на оси билатеральной симметрии организма позвоночного и обладает собственной пространственной симметрией. Эти свойства позволяют предложить для его программного моделирования специальную ИМ, с присущим только ей Т-процессом.

Аргумент 5

Наука пока не знает ответа на вопрос о том, как организована и как передается внутри организма позвоночного информация о его анатомии. Каким образом специализированный лимфоцит направляется из тимуса в ту область необозримого пространства организма, в которой его специализация необходима для борьбы с вторжением конкретных антигенов?

Для трехмерной модели иммунной системы предлагается использовать способ идентификации поверхности ИМ такой, что каждый участок этой поверхности, обладающий соответствующим кодом, однозначно определяет положение всех остальных участков данной замкнутой поверхности.

Для генерации кодов построен ленточный автомат, который позволяет единственным способом раскрасить тороидальную поверхность ИМ в 64 цвета.

Литература

- [1] Tarakanov A. O., Skormin V. A., Sokolova S. P. Immunocomputing: Principles and Applications. New York.: Springer, 2003, 230 p.
- [2] Тараканов А., Дасгупта Д. Архитектура иммуночипа и ее эмуляция. // Конференция НАСА/МО по эволюционируемой аппаратуре, ЕН-2002, Александрия, Вирджиния, 15-18 июля 2002. 261-265 с.
- [3] Гильберт Д., Кон-Фоссен С., Наглядная геометрия: Пер. с нем. М.:Наука, 1981, 344 с.
- [4] Фаллер Д. М., Шилдс Д., Молекулярная биология клетки. М.:БИНОМ-Пресс., 2005, 272с.

[5] Робертис Э. де, Новинский В., Сазс Ф., Биология клетки, пер. с англ., М.:Мир, 1967. 472 с.

[6] Finean J. B., The molecular organization of cell membranes, // "Progress in Biophysics and Molecular Biology", v. 16,1966. 143–170 p.

[7] Геннис Р., Биомембраны. Молекулярная структура и функции. М.:Мир, 1997. 624 с.

[8] Гольцов А. Н., Каданцев В. Н. Исследование влияния липидного состава клеточных мембран на доменную структуру бислоя и латеральный транспорт // Физиология человека. т. 21 , № 6. М.: Мир, 1995. С. 113–125.

[9] Тимофеев-Ресовский И. В., Рампе Р. Р. О статистичности и принципе усилителя в биологии // Пробл. кибернетики. Вып. 2. М. 1959. 213–228 с.

[10] Лищук В. А. Математическая теория кровообращения. М.: Медицина. 1991. 256 с.

[11] Гистология. 6-е издание. Под ред. Афанасьева Ю. И. и Юриной Н. А. — М.: Медицина, 1999. 367 с.

[12] Alitalo K., Tammela T., Petrova T. V., Lymphangiogenesis in development and human disease // Nature. 2005. 946-953 p.

[13] Steele E. J., Lindley R. A., Blanden R.V.. Lamarck's signature. How retrogenes are changing Darwin's natural selection paradigm. Allen & Unwin: 1998. 237 с.

[14] Biological Clocks // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. New York. 1961. Vol. XXV. 267 p

[15] Шноль С. Э., Биологические часы (краткий обзор хода исследований и современного состояния проблемы биологических часов). МГУ им. М.В. Ломоносова. М. 1996. С. 2-7.

Ускоренный дрейф вихря в возбудимой среде

Ю.Е. Елькин¹, А.В.Москаленко², С.Ф. Starmer³

¹Институт математических проблем биологии РАН
elkiny@mail.ru

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
info@avmoskalenko.ru

³Medical University of South Carolina
starmerf@musc.edu

В численном эксперименте обнаружен новый тип дрейфа спиральной волны в однородной изотропной возбудимой среде. А именно, движение центра вращения по окружности с переменной по модулю скоростью. Это может быть важно для понимания природы некоторых жизнеопасных сердечных аритмий.

1 Введение

Автоволновые процессы, в частности, волны возбуждения типичны для многих физических, химических и биологических систем. Например, одни режимы распространения волн возбуждения в миокарде обеспечивают нормальное функционирование сердечной мышцы. Другие же могут привести к некоторым опасным для жизни аритмиям. Этими соображениями определяется важность исследования распространения волн в возбудимых средах.

В двумерной возбудимой среде одним из типичных автоволновых процессов является спиральная волна, которая представляет собой искривленную полуволну. Обрыв этой полуволны носит название кончика спиральной волны. Траектория движения кончика характеризует данный автоволновой процесс [1].

До сих пор было известно три основных типа поведения кончика спиральной волны в однородной изотропной среде [4]:

- 1) его равномерное движение по окружности,
- 2) меандр - дупериодическое движение, при котором кончик движется по кривой типа циклоиды (эпициклоиде либо гипоциклоиде),
- 3) гипермеандр - сложное многопериодическое движение с хаотической траекторией кончика.

Нам впервые удалось наблюдать автоволновой

режим, при котором кончик движется по траектории близкой к кривой типа циклоиды, но движение мгновенного центра вращения при этом замедляется. В результате наблюдается самопроизвольный постепенный переход похожего на меандр движения в круговое (самопроизвольная остановка дрейфа).

Новый вид поведения вихря был получен в численном моделировании 2-мерной возбудимой среде Алиева-Панфилова.

2 Исследуемая модель

В работе используется предложенная Алиевым и Панфиловым [2] простая двухкомпонентная модель возбудимой среды (модель Алиева-Панфилова):

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \Delta u - ku(u - a)(u - 1) - uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon(u, v)(-u - ku(u - a - 1)),\end{aligned}\quad (1)$$

$$\varepsilon(u, v) = \varepsilon_0 + \frac{\mu_1 v}{u + \mu_2}.$$

Модель Алиева-Панфилова является модифицированной версией популярной модели ФитцХью-Нагумо [3] и, как указывают ее авторы, имеет ряд существенных отличий, которые приближают ее свойства к свойствам сердечной ткани.

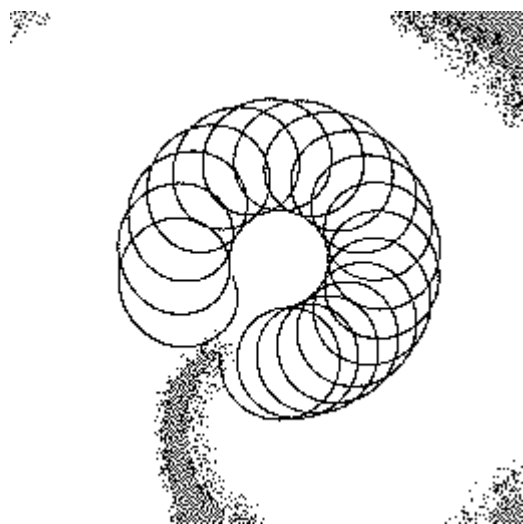
В работе [2] определены параметры модели, при которых система (1) лучше всего соответствует свойствам сердечной мышцы: $k=8.0$, $\mu_1=0.2$, $\varepsilon_0=0.01$ и $\mu_2=0.3$. Наши эксперименты проводились при $0.11 < a < 0.23$ с шагом $\Delta a=0.01$. Отметим, что параметр a характеризует порог возбуждения среды.

Моделирование выполнялось для двумерных сред 128×128 и 200×200 с граничными условиями

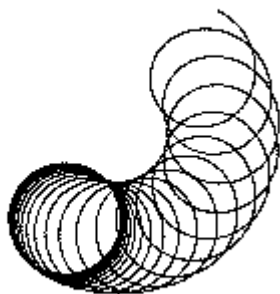
Неймана. Для расчетов использовалась явная схема Эйлера с шагами по временной переменной $\Delta t = 0.01$ и по пространственным переменным $\Delta x = 0.50$. Положение кончика определялось как точка пересечения изолиний $u = 0.89$ и $v = 0.50$.

3 Результаты

На следующих двух рисунках показаны результаты моделирования для значения параметра $a = 0.18$. На первом из них представлены положение спиральной волны в момент времени $t = 979.87t.u.$ и траектория кончика спиральной волны в промежутке времени от $t = 100.00t.u.$ до $t = 979.87t.u.$



На втором рисунке изображена часть траектории для промежутка времени от $t = 510.12t.u.$ до $t = 1510.12t.u.$ (траектория разделена на два рисунка из-за ее частичного наложения).



На рисунках хорошо видно, что расстояние между соседними петлями уменьшается со временем. Через некоторое время дрейф прекращается, и кончик спиральной волны описывает круг.

Результаты оказались полностью идентичными для сред размером 128×128 и 200×200 . Это позволяет исключить предположение о том, что данный эффект обусловлен влиянием границы.

При других исследованных значениях параметра a описываемое явление не наблюдалось.

4 Обсуждение

Можно предположить, что обнаруженное явление обусловлено выраженной зависимостью длительности потенциала действия в модели Алиева-Панфилова от частоты стимуляции.

Литература

- [1] Ю.Е. Елькин Волны возбуждения в биологических системах и кинематический подход к их изучению В: Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований 2002:247-273.
- [2] R. Aliev, A. Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solutions & Fractals* 1996;7(3):293-301.
- [3] R. FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.* 1961;1:445-465
- [4] A. Winfree. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media. *Chaos* 1991;1(3):303-334.

Nonlinear Concentration Waves: How Are They Refracted?

O.A. Mornev

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, 142290 Russian Federation

E-mail: mornev@mail.ru

The laws governing the processes of refraction of nonlinear concentration waves in heterogeneous active reaction diffusion media are discussed

Nonlinear self-sustained concentration waves propagating in active reaction diffusion media specifically differ from waves in conservative media [1, 2]. One of these differences concerns the refraction law, i.e., the rule that relates the directions of the propagation of a wave front on both sides of the interface between homogeneous regions of a medium.

Commonly, concentration waves are not reflected in collisions with obstacles and with each other but decay. Therefore, the pattern of refraction of these waves on the interface of two adjacent homogeneous regions of the media, which are characterized by two different diffusion constants, D_1 and D_2 , does not involve reflected waves.

The absence of reflection and the specificity of diffusion phenomena impose limitations on the eventual form of the law of refraction of concentration waves: in the case of heterogeneous active media, whose homogeneous regions are described by the general reaction diffusion equation

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_i \Delta u + f(u) \quad (i = 1, 2), \quad (1)$$

the refraction law is given by the *tangent rule* [3, 4]

$$\tan \psi_1 / \tan \psi_2 = D_1 / D_2. \quad (2)$$

Here $u = u(\mathbf{r}, t)$ is the concentration of the diffusible reacting substance (activator) at the spatial point $\mathbf{r}$ at time t ; Δ is the spatial Laplace operator; $f(u)$ is the kinetic function determining the dependence of the activator-production rate per unit volume on the concentration u ; ψ_1 and ψ_2 are the angles of incidence and refraction, respectively.

Elucidating the general pattern of refraction of nonlinear concentration waves, the tangent rule radically differs from the well-known *sine rule* governing the refraction of linear electromagnetic and acoustic waves. In particular, the tangent rule forbids the effect of steady internal reflectance of concentration waves, though this effect can take place in the cases of light and sonic waves.

The deduction of relation (2) is based on the concept

of *rays*, which is dual to the concept of *fronts*. Rays are curves orthogonal to the isochronic family of isoconcentration surfaces, the fronts, which at each time moment represents an evolving concentration wave. Using the Fick's law of diffusion and the integral continuity equation, which describes the spatio-temporal balance of the activator, one can reveal that the projection of the unit vector σ of a ray onto any unit vector τ tangent to the interface of homogeneous regions is continuous on the interface, whereas the projection of σ onto the unit vector $\mathbf{n}$ normal to the interface undergoes a jump [3]:

$$\sigma_1 \tau = \sigma_2 \tau, \quad (3)$$

$$D_1 \sigma_1 \mathbf{n} = D_2 \sigma_2 \mathbf{n}; \quad (4)$$

here the subscripts 1, 2 designate σ values on both sides of the interface. Starting from conditions (3), (4), one can easily prove that all three vectors, σ_1 , $\mathbf{n}$ and σ_2 , belong to one *refraction plane*, and the relationship between the directions of σ_1 and σ_2 is given by the tangent rule (2).

Note that expression (2) does not include any parameters of the nonlinear function $f(u)$ standing in Eqn. (1). Therefore, the tangent rule is valid for all kinds of functions $f(u)$ supporting the propagation of concentration waves.

Moreover, the rule mentioned is valid even if $f(u) \equiv 0$: the latter case corresponds to passive diffusion media without chemical reactions, where concentration waves do not propagate. In this case, the pattern of refraction of isoconcentration surfaces is always unsteady and varies with time, following the diffusive dissipation of the initial concentration perturbation.

Refraction law (2) is local. It is fulfilled near rather than far from the interfaces of homogeneous regions and demonstrates that the smoothness of refracted concentration waves is broken at interfaces: the rays and fronts are bent on the surfaces of the jumps of the diffusivity. Since the tangent rule is a direct consequence of the general physical laws, these kinks can be eliminated neither by diffusion nor by any special dynamic effects accompanying the propagation of concentration waves – the fact, which disproves the contrary statement expressed by P.K. Brazhnik and J.J. Tyson in Ref. [5]. Moreover, exact formula (2) does not corroborate certain results of the approximate

analysis performed in Ref. [6], where the case of negligibly small diffusion was considered.

Refraction law (2) is universal. It is applicable to both the unsteady evolution of refracted fronts and the steady refraction regime when the geometry of fronts and rays ceases to change.

The latter case can be realized, for example, in an infinite reaction diffusion medium with a plane interface between two adjacent homogeneous regions. In the steady refraction regime, a refracted concentration wave consists of two plane wave components, the incident component and the refracted one, which travel in the homogeneous regions with constant velocities c_1 and c_2 . Starting from the self-similar analytical description of these wave components and using Eqs. (1) – (3) along with the known relation

$$c_1/c_2 = (D_1/D_2)^{1/2}$$

one can show that the steady values of ψ_1 and ψ_2 are determined by the formulas

$$\psi_1 = \arctan (D_1/D_2)^{1/2} = \arctan c_1/c_2, \quad (5)$$

$$\psi_2 = \arctan (D_2/D_1)^{1/2} = \arctan c_2/c_1. \quad (6)$$

Hence, the pattern of steady refraction of concentration waves in infinite heterogeneous reaction diffusion media possesses no degrees of freedom. Formally, formula (5) looks like the known expression [7] determining the Brewster's incidence angle for the reflectionless refraction of the light wave polarized in the incidence plane. The latter phenomenon, the particular type of the general optical Brewster's effect, possesses no degree of freedom either. (In the optical case, the symbols c_1 and c_2 standing in Eqs. (5), (6) denote the light velocities in the adjacent media with different optical densities.)

Thus, *the steady-state reflectionless refraction of nonlinear concentration waves can be considered as a certain reaction diffusion analog of the optical Brewster's effect.*

Furthermore, one can prove that expressions (5), (6) are equivalent to the relationships that have been derived in the early paper [8] and look like

$$\sin \psi_1 = [D_1/(D_1 + D_2)]^{1/2} = c_1/(c_1^2 + c_2^2)^{1/2}, \quad (7)$$

$$\sin \psi_2 = [D_2/(D_1 + D_2)]^{1/2} = c_2/(c_1^2 + c_2^2)^{1/2}. \quad (8)$$

Further dividing these expressions yields the equality

$$\sin \psi_1 / \sin \psi_2 = (D_1/D_2)^{1/2} = c_1/c_2. \quad (9)$$

The latter equality resembles the well-known optical *sine rule* (Snell's law), which has the status of the fundamental relation determining the qualitative pattern of steady refraction of light at arbitrary values of angle of incidence. But in the case of steady refraction of

concentration waves, the status of Eqn. (9) is quite different: in this case, the steady-state values of angles of incidence/refraction are never arbitrary, they are always determined by relations (5), (6). Therefore, the assertion that the steady refraction of concentration waves conforms to the sine rule (9) has the sense only when it is accompanied by the notion that the angles of incidence/refraction entering in this rule are fixed.

The results discussed above concern active media satisfying single equation (1). Let us mention in passing the case of multicomponent active media containing several interacting substances, which are described by several equations of form (1). As a rule, in this case each of the diffusible substances is characterized by the individual values of the diffusion constants entering into tangent rule (2). Evolving in the medium, the substances generate the individual refraction patterns, and law (2) is individually applicable to each of them. In this case, relations (5) – (9) are generally invalid. But they are valid as before, if the multicomponent active medium contains only one diffusible substance. The latter case embraces many of the biological excitable media.

References

- [4] A.C. Scott. *Neuroscience: A Mathematical Primer*, Springer, New York, 2002
- [5] A.C. Scott. *Nonlinear Science: Emergence and Dynamics of Coherent Structures*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, 2003
- [6] O.A. Mornev. Refraction of Autowaves: Tangent Rule. *JETP Letters*, 2004, Vol. 80, No. 12, pp. 721-724. (*Russian original source*: O.A. Mornev. Prelomlenie avtovoln: pravilo tangensov. *Pis'ma v ZhETF*, 2004, tom 80, vypusk 12, s. 850-854)
- [7] O.A. Mornev. Geometrical Optics, Nonlinear. In *Encyclopedia of Nonlinear Science* (A.C. Scott, Ed.), Routledge, New York and London, 2005, Pp. 365-368
- [8] P.K. Brazhnik and J.J. Tyson. Propagation of Waves through a Line of Discontinuity in Two-Dimensional Excitable Media: Refraction and Reflection of Autowaves. *Physical Review E*, 1996, Vol. 54, pp. 1958-1968
- [9] C. Matsuoka *et al.* Reflection of Active Waves in Reaction-Diffusion Media. *Physics Letters A*, 1998, Vol. 243, pp. 47-51
- [10] S.A. Akhmanov and S. Yu. Nikitin. *Physical Optics*, Moscow University and Nauka Publishers, Moscow, 2004 (*in Russian*)
- [11] Mornev O.A. Elements of the "Optics" of Autowaves. In *Self-Organization: Autowaves and Structures Far from Equilibrium* (V. I. Krinsky, Ed.), Springer, Berlin, 1984, pp. 111-117

Некоторая математическая модель инфекционного заболевания

О.Ю.Хворост, З.Б.Цалюк

Кубанский государственный университет
Hary70@mail.ru

В работе рассматривается математическая модель инфекционного заболевания, представленная в виде системы интегро-дифференциальных уравнений. Изучается устойчивость стационарных решений.

В качестве математической модели инфекционного заболевания, учитывающей динамику образования плазматических клеток и неблагоприятное действие продуктов жизнедеятельности антигенов на орган – мишень после их нейтрализации, рассматривается система интегро-дифференциальных уравнений

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F(t))V(t) \\ \frac{dC}{dt} = \int_{t-\tau}^t \alpha g(t-s)\varphi(t-s)\xi(m(t-s))V(s)F(s)ds - \\ - \mu_c(C(t) - C^*) \\ \frac{dF}{dt} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma V(t))F(t) \\ \frac{dm}{dt} = \int_{t-\tau_m}^t f(t-s)V(s)ds - \mu_m m(t) \end{array} \right.,$$

где $V(t)$, $F(t)$, $C(t)$ - количества антигенов (в организме), антител и антителообразующих клеток, соответственно, в единице объема в момент времени t , а $m(t)$ - относительная характеристика пораженного органа.

Все параметры системы считаем постоянными и положительными, то есть $\alpha > 0$, $\beta > 0$, $\gamma > 0$, $\rho > 0$, $\mu_{\bar{n}} > 0$, $\mu_f > 0$, $\mu_m > 0$; τ - время, в течение

которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток; τ_m - время, в течение которого нейтрализованный антиген оказывает отрицательное действие на орган. Функции $g(t)$, $\varphi(t)$, $f(t)$, $\xi(m(t))$ являются известными и неотрицательными.

К системе уравнений присоединяются начальные условия на отрезке $[t_0 - \max(\tau, \tau_m); t_0]$

$$V_0(t) = \varphi_1(t); \quad \tilde{N}_0(t) = \varphi_2(t); \quad F_0(t) = \varphi_3(t); \\ m_0(t) = \varphi_4(t),$$

где $\varphi_1(t) \geq 0$, $\varphi_2(t) > 0$, $\varphi_3(t) > 0$, $0 \leq \varphi_4(t) < 1$ - известные функции.

В работе изучается устойчивость стационарных решений.

Литература

- [1] Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты / М.: Наука, 1991, 304с.
- [2] Белых Л.Н. Анализ математических моделей в иммунологии / М.: Наука, 1988, 192с.
- [3] Ярилин А.А. Основы иммунологии / М.: Медицина, 1999, 606с.
- [4] Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология / М.: Мир, 2000, 593с.

Оценивание параметров модели заболеваемости туберкулезом. Результаты обработки данных.

О.М.Мельниченко

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
olesyam@inm.ras.ru

Рассмотрена модель, описывающая динамику заболеваемости туберкулезом в России. Построен метод, позволяющий оценивать параметры модели, используя данные статистических и медицинских служб. Получены оценки параметров, скрытой заболеваемости и инфицированности для регионов. Исследована чувствительность полученных значений к используемым экспертным оценкам некоторых величин. Рассмотрена зависимость параметров модели от локальных характеристик противотуберкулезной службы и социально-экономических характеристик.

1 Введение

В России, как и во многих странах, туберкулез является серьезной проблемой. Для планирования стратегии борьбы с туберкулезом на популяционном уровне, а также для сравнения различных стратегий между собой, основным инструментом должна быть математическая модель распространения туберкулезной инфекции. Модель, описывающая динамику заболеваемости туберкулезом в России, была построена в работе [1].

Построенная модель отражает особенности работы противотуберкулезных служб РФ (выявление и лечение всех больных с активными формами туберкулеза), а также учитывает демографические и миграционные факторы. Необходимо отметить, что модель не учитывает особенности распространения туберкулеза в закрытых контингентах.

Цель данной работы — построить метод, позволяющий оценивать для различных регионов РФ параметры модели, а также скрытую инфицированность и заболеваемость туберкулезом, используя данные статистических и медицинских служб.

2 Описание модели

В рамках модели вся взрослая часть популяция делится на 6 групп; переменными модели являются численности (плотности) этих групп:

S — неинфицированные индивиды;

L — латентно инфицированные и бессимптомные больные;

D — невыявленные больные с активной фазой болезни без бактериовыделения;

B — невыявленные больные с активной фазой болезни с бактериовыделением;

D_0 — выявленные больные с активной фазой болезни без бактериовыделения;

B_0 — выявленные больные с активной фазой болезни с бактериовыделением.

Уравнения модели описывают законы перехода из одной группы в другую. Скорости этих переходов определяются биологическими и социальными факторами. Схема модели представлена на рис. 1.

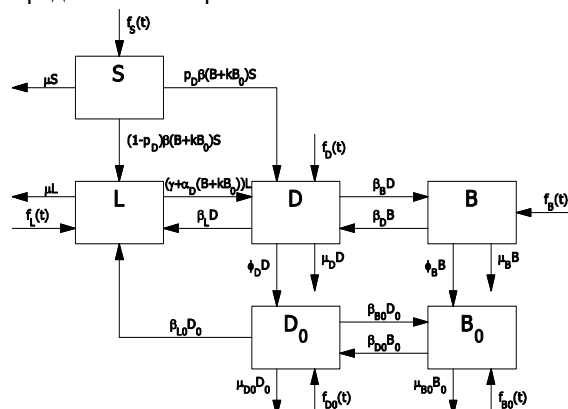


Рисунок 1. Блок-схема модели.

3 Вычисление оценок

Оценивание параметров модели, уровня инфицированности и заболеваемости проводилось для 14 регионов, входящих в ЦФО РФ. При расчетах использовались данные медицинских и статистических служб за 1998-2000 гг. [3, 5]. Также использовались экспертные оценки свойств невыявленных больных и инфицированных индивидов, свойств лечебной системы [4] и демографических показателей.

Анализ данных показал, что скорости изменения численностей групп невелики, поэтому можно считать, что система находится в стационарном состоянии. Основываясь на этом предположении, была сформулирована задача минимизации функционала

$$\left(\frac{1}{L} \frac{dL}{dt}\right)^2 + \left(\frac{1}{D} \frac{dD}{dt}\right)^2 \rightarrow \min, \beta \in [10^{-6}; 10^{-4}].$$

Полученные в результате решения задачи значения параметров использовались для оценивания уровня скрытой инфицированности и заболеваемости. Полученные величины основываются на статистических данных и современных представлениях об эпидемиологии туберкулеза и позволяют производить ранжирование областей по тяжести туберкулезной обстановки.

Результаты, представленные в табл.1, позволяют сравнить уровни скрытой инфицированности (L), скрытой ($B + D$) и выявленной ($B_0 + D_0$) заболеваемости.

Таблица 1. Ранжирование областей

Область	L , доля	$B + D$, на 100 тыс.	$B_0 + D_0$, на 100 тыс.
Тульская	0.33	202.39	266.42
Калужская	0.37	198.83	241.74
Рязанская	0.40	142.17	247.85
Тамбовская	0.41	184.76	203.50
Тверская	0.41	134.18	215.54
Ивановская	0.43	139.96	215.37
Орловская	0.44	193.96	231.89
Курская	0.45	142.46	226.30
Воронежская	0.47	145.00	246.44
Ярославская	0.47	80.76	126.88
Липецкая	0.48	154.37	241.14
Владимирская	0.48	102.46	251.09
Костромская	0.50	107.21	197.84
Белгородская	0.53	138.87	147.93

4 Анализ чувствительности

Для того чтобы выяснить, изменение каких параметров модели оказывает сильное влияние на значения инфицированности и заболеваемости, была проанализирована чувствительность этих значений к экспертным оценкам таких величин, как средняя продолжительность пребывания в группе D (τ_D), средняя продолжительность пребывания в группе В (τ_B) и вероятность обнаружения бактериовыделителя (r_B , $\phi_B B = r_B \beta_B D$).

Было обнаружено, что 80-90% дисперсии оценок инфицированности и заболеваемости обусловлено дисперсией вероятности обнаружения бактериовыделителя. Таким образом, необходимо либо уточнение значения этого параметра для каждого региона, либо определение его как функции, зависящей от качества работы противотуберкулезных служб.

5 Учет региональных особенностей

Следующим этапом является исследование зависимости параметров модели от социально-экономических характеристик регионов.

Так, вероятность выявления бактериовыделителя зависит от эффективности работы противотуберкулезных служб, которая может быть оценена по свойствам выявляемых больных – чем больше доля больных с фазой распада от выявленных больных-бактериовыделителей, и чем больше число, умерших от туберкулеза в течение первого года, на 100 тыс. человек, тем менее эффективно выявляются больные. В свою очередь заболеваемость (переходы $L \rightarrow D$, $S \rightarrow D$ и $D \rightarrow B$) зависит от социально-экономического положения населения – уменьшается при улучшении социально-экономических условий, увеличивается в противоположном случае.

Поэтому такие характеристики, как r_B (вероятность обнаружения бактериовыделителя), β_L (скорость самопроизвольного выздоровления), β_B (скорость прогрессирования в следующую стадию заболевания), можно параметризовать следующим образом:

$$r_B = r_B^* + \alpha_1 \left(\frac{\phi_B B}{C} - 1.5 \right) - \alpha_2 M_t, \quad \beta_L = \beta_L^* + \alpha_3 f_{inc},$$

$$\beta_B = \beta_B^* - \alpha_4 f_{inc}, \quad \alpha_i > 0,$$

где r_B^* , β_L^* , β_B^* – экспертные оценки значений r_B , β_L и β_B , $\phi_B B$ – число выявленных больных-бактериовыделителей, C – число выявленных больных с фазой распада, M_t – число, умерших от туберкулеза в течение первого года, на 100 тыс. человек, f_{inc} – доход на душу населения. Значения перечисленных величин могут быть получены из данных медицинских и статистических служб.

Следует отметить, что в различных регионах могут отличаться характеристики работы противотуберкулезной службы, в частности, чувствительность метода выявления бактериовыделителей, эффективность лечения больных, качество мониторинга населения. Эти вопросы рассматриваются в работе [2].

Литература

- [1] Perelman M.I. et al. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis. In *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*, Vol.19, №. 4, pp. 305-314, 2004.
- [2] Авилов К.К. Настройка модели распространения туберкулеза на реальные данные. Анализ источников ошибок. *Настоящий сборник*.
- [3] База данных НИИ Фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова
- [4] Личное сообщение д.м.н. проф. Борисова С.Е.
- [5] Регионы России. Основные характеристики субъектов РФ. Москва, 2004.

Моделирование развития Т-системы иммунитета и оценка эффективности распределения ресурсов

С.Г.Руднев, А.А.Романюха

Институт вычислительной математики РАН

rudnev@inm.ras.ru, eburg@inm.ras.ru

Для изучения механизмов развития Т-системы иммунитета предложена модификация математической модели [2]. Для этого вводится уравнение для массы тела m . Предполагается, что общая численность Т-лимфоцитов пропорциональна основному обмену, зависимость которого от массы тела описывается аллометрическим соотношением – законом трех четвертей [6, 10]. Построен функционал энергетической цены противоинфекционной защиты, который используется в качестве меры эффективности Т-системы иммунитета. Оценки параметров уточнены в предположении о минимальности функционала энергии. Исследована структура оптимальных решений модели в зависимости от параметров инфекционной нагрузки.

1 Введение

Одна из загадочных особенностей развития организма человека состоит в раннем (в возрасте 1 года) начале атрофии тимуса – лимфоидного органа, основная функция которого заключается в продукции Т-лимфоцитов [3]. Таким образом, старение тимуса начинается в организме, масса которого составляет менее 10% массы тела взрослого человека. Вместе с тем клинические исследования показывают, что старение тимуса может быть обратимо [8]. Это свидетельствует о наличии различных вариантов развития и адаптации Т-системы иммунитета. С позиций клонально-селекционной теории Бернета естественно предположить, что выбор конкретной стратегии адаптации определяется свойствами антигенной среды, воздействие которой на иммунную систему принято называть антигенной нагрузкой.

Антигены делятся на два основных типа: инфекционные и неинфекционные. Инфекционные антигены проникают в организм извне и при недостаточном иммунном контроле размножаются во внутренней среде организма. Неинфекционные антигены не размножаются и являются, как правило, чужеродными макромолекулами. В организм они попадают из внешней среды или образуются в результате нарушения структуры собственных

макромолекул, наиболее мощным фактором повреждения которых является действие активных радикалов, образующихся в процессе преобразования и потребления энергии в митохондриях. Скорость образования активных радикалов пропорциональна интенсивности потребления энергии и, следовательно, скорости метаболизма. С другой стороны, ключевым процессом получения энергии является окисление питательных веществ, интенсивность поступления которых определяется проницаемостью защитных барьеров в легких и кишечнике.

Повышение проницаемости защитных барьеров приводит к увеличению притока антигенов. Поэтому можно предположить, что величина антигенной нагрузки пропорциональна скорости метаболизма.

Скорость метаболизма зависит от многих факторов, ведущим из которых является масса тела, так как у млекопитающих свыше двух третей энергии затрачивается на поддержание в рабочем состоянии клеток организма: регенерацию и замену поврежденных молекул и клеток, поддержание гомеостаза внутренней среды. Эта зависимость мощности основного обмена от массы тела описывается аллометрическим соотношением – законом трех четвертей [6]. Предположение о том, что численность Т-лимфоцитов должна быть пропорциональна антигенной нагрузке или скорости метаболизма, следует из очевидного допущения о том, что контроль и элиминация антигенов являются основной функцией иммунитета, а недостаточность или избыточность функции иммунитета невыгодны с точки зрения приспособленности [9].

2 Математическая модель

Математическая модель является задачей Коши для системы 8 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих динамику скорости притока наивных Т-лимфоцитов из тимуса в интактную периферическую лимфоидную ткань (ИПЛТ), концентрации наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти в ИПЛТ, длины теломеров наивных Т-лимфоцитов, выходящих из тимуса в возрасте t , а также наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти.

Также рассматриваются уравнения для объема ИПЛТ и массы тела [1].

3 Результаты

Результаты настройки параметров модели по данным обобщенной картины показали важную роль процесса гомеостатического размножения наивных Т-лимфоцитов в поддержании численности популяции этих клеток, что согласуется с результатами других авторов [4, 5].

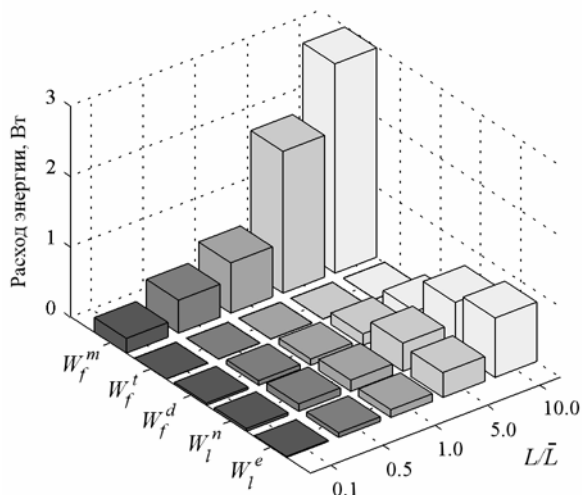


Рис. 1. Оптимальная структура средней приведенной мощности расходов энергии в организме на взаимодействие с антигенами для разных значений антигенной нагрузки L . W_f^m , W_f^t , W_f^d – мощности поддержания клеток иммунной системы, продукции клеток в тимусе и размножения клеток в ИПЛТ соответственно, а W_l^n и W_l^e – потери энергии при взаимодействии с новыми и уже знакомыми антигенами.

Построен функционал средней приведённой мощности расходов энергии на взаимодействие с антигенами, который используется в качестве меры эффективности иммунной защиты. Оценки параметров модели уточнены при предположении о минимальности функционала энергии.

Изучена структура оптимальных решений модели в зависимости от параметров инфекционной нагрузки. Показано, что средняя приведённая мощность расходов энергии на иммунную защиту линейно зависит от антигенной нагрузки (рис. 1), увеличение которой сопровождается снижением чувствительности иммунной системы к воздействию антигенов. Следовательно, вид, обитающий в условиях более высокой инфекционной нагрузки,

должен затрачивать больше энергии на иммунную защиту и проигрывает в темпе размножения. На этой связи основано описание механизма внедрения видов на новую территорию [7]. Можно предположить, что этот процесс адаптивной перестройки иммунной системы является механизмом, ухудшающим течение ВИЧ-инфекции, развитие которой обычно сопровождается нарастанием частоты и тяжести оппортунистических инфекций (и, следовательно, антигенной нагрузки L).

Литература

- [1] Руднев С.Г., Романюха А.А., Яшин А.И. Моделирование развития Т-системы иммунитета и оценка эффективности распределения ресурсов // Матем. моделирование, 2006 (предст. к публ.)
- [2] Романюха А.А., Яшин А.И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов // Успехи геронтологии. 2001. Вып.8. С.58-69.
- [3] Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. М.: Медицина, 1996. 304с.
- [4] Dutilh B.E., De Boer R.J. Decline in excision circles requires homeostatic renewal or homeostatic death of naive T cells // J. Theor. Biol. 2003. V.224. P.351-358.
- [5] Hazenberg M.D. et al. Establishment of the CD4+ T-cell pool in healthy children and untreated children infected with HIV-1 // Blood. 2004. V.104. P.3513-3519.
- [6] Kleiber M. Body size and metabolism // Hilgardia. 1932. V.6. P.315-353.
- [7] Lee K.A., Klasing K.C. A role for immunology in invasion biology // Trends Ecol. Evol. 2004. V.19. P.523-529.
- [8] Mackall C.L. et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy // N. Engl. J. Med. 1995. V.332, P.143-149.
- [9] Romanyukha A.A., Rudnev S.G., Sidorov I.A. Energy cost of infection burden: An approach to understanding the dynamics of host-pathogen interactions // J. Theor. Biol. 2006. V.241. (in press).
- [10] West J.B., Brown J.H. The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization // J. Exp. Biol. 2005. V.208. P.1575-1592.

Математическая модель динамики специфического иммунитета при антигенной нагрузке

А.А.Романюха

Институт вычислительной математики РАН, Москва
eburg@inm.ras.ru

Анализ данных по динамике специфического иммунитета при антигенной нагрузке выявил трехфазную зависимость уровня иммунной защиты от продолжительности антигенной нагрузки. Для объяснения зависимости предложена математическая модель. Полученные результаты проясняют механизмы поддержания иммунной защиты в состоянии здоровья и факторы, определяющие динамику резистентности при длительной антигенной нагрузке.

1 Введение

Эффективность иммунной защиты от патогенов зависит от многих факторов и меняется во времени, в частности стареет. Явление старения иммунной системы включает снижение продукции Т лимфоцитов в тимусе, постепенное истощение пула наивных периферических Т лимфоцитов и связанное с ним сужение спектра распознаваемых антигенов, накопление клеток памяти и снижение репликативного потенциала, периферических Т лимфоцитов. Известно, что скорость старения иммунитета различна у разных индивидов и зависит от величины антигенной нагрузки, увеличивается при наличии хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Однако в литературе отсутствуют данные о том как на уровень иммунной защиты влияет интенсивная антигенная нагрузка при условии отсутствия признаков заблечения.

2 Описание данных

Исследована динамика концентрации в крови специфических к антигенам микобактерий $CD4^+$ лимфоцитов в зависимости от длительности контакта источником патогена – больными активной формой туберкулеза. Исследования проводились у медицинского персонала туберкулезной больницы. Это гарантировало отсутствие туберкулезной инфекции у обследуемых и позволяло построить зависимость уровня активности специфического иммунитета от стажа работы с больными.

Полученные результаты выявили трехфазный характер исследуемой зависимости (см. рис 1). В течении первых пяти-шести лет наблюдается

монотонное снижение концентрации специфических к микобактериям $CD4^+$ лимфоцитов (примерно в шесть раз), затем наблюдается относительно быстрый подъем их концентрации и к 10 – 12 году стажа, она составляет примерно 75% от исходной, после этого момента наблюдается медленное монотонное снижение концентрации специфических лимфоцитов, вплоть до 40 лет стажа.

Полученная закономерность определяются, по нашему мнению, двумя процессами: - истощением и активацией специфического иммунитета индивида, и - отбором персонала (увольнением после определенного периода работы).

В частности, известно, что пик увольнений среднего медицинского персонала туберкулезных отделений приходится на 5-6 годы стажа.

Обработка полученных данных показала, что отбор не может полностью объяснить наблюдаемую зависимость. Для объяснения наблюдаемой закономерности предположим, что успешная защита от длительно поступающего патогена включает три фазы: фаза истощения пула наивных клеток, фаза продуктивного иммунного ответа, фаза старения пула клеток памяти.

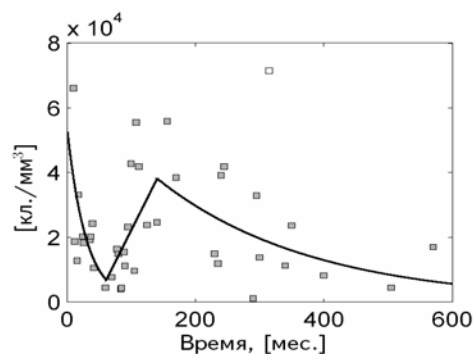


Рис.1 Изменение концентрации специфических $CD4^+$ Т лимфоцитов в периферической крови (ось ординат) в зависимости от стажа работы в туберкулезном отделении (ось абсцисс).

3 Физическая модель

Главным фактором, определяющим концентрацию специфических $CD4^+$ Т лимфоцитов в периферической крови являются концентрация специфических Т лимфоцитов (наивных и памяти) в лимфоидной ткани. Концентрация специфических Т лимфоцитов

может значительно отличаться в различных частях лимфоидной ткани (в разных лимфатических узлах).

Можно выделить следующие компартменты в которых должна наблюдаться сходная концентрация Т лимфоцитов специфических к антигенам микобактерий (см. рис. 2):

- вся лимфоидная ткань, в которой равномерно распределяются наивные Т лимфоциты, поступающие из тимуса за исключением лимфатических узлов, дренирующей легкие (V_N);
- лимфатические узлы, дренирующие легкие, в которых под воздействием антигена наивные лимфоциты размножаются и продуцируют эффекторы и клетки памяти (V_a);
- лимфоидная ткань, дренирующая органы со слизистыми оболочками (дыхания, пищеварения, мочеполюе), в которой распределяются клетки памяти, образовавшиеся в легких (V_M);
- кровь, через которую происходит рециркуляция лимфоцитов (V_B).

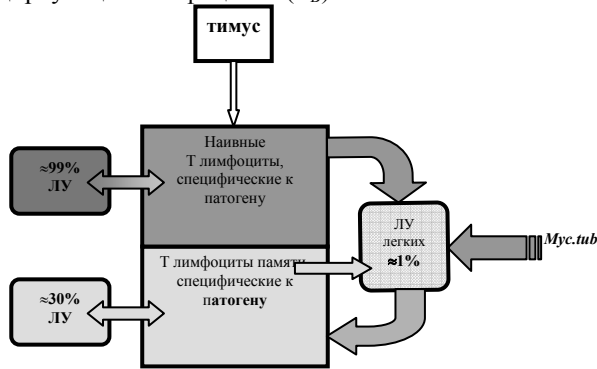


Рис.2 Блок-схема компартментов математической модели динамики популяции специфических Т лимфоцитов при инфекционной нагрузке. Стрелки показывают пути рециркуляции лимфоцитов, интенсивность серого цвета – длину теломеров, стрелка в правой части – приток микобактерий из внешней среды.

4 Уравнения модели

Модель представляет собой систему девяти обыкновенных дифференциальных уравнений, восемь из которых описывают динамику концентраций наивных Т лимфоцитов (N) и клеток памяти (M) и эффекторов (E) в четырех выделенных компартментах. Одно уравнение описывает динамику концентрации микобактерий (K) в компартменте V_a .

$$\frac{dN_B}{dt} = S^*(\tau) + \mu_{N1} \frac{V_N - V_a}{V_B} N_L + \mu_{N1} \frac{V_a}{V_B} N_a - \mu_{N2} N_B - \mu_N N_B.$$

$$\frac{dN_a}{dt} = \mu_{N2} \frac{V_B}{V_N} N_B - \mu_{N1} N_a - \gamma_1 N_a K,$$

$$\frac{dN_L}{dt} = \mu_{N2} \frac{V_B}{V_N} N_B - \mu_{N1} N_L,$$

$$\frac{dM_B}{dt} = \mu_{M1} \frac{V_a}{V_B} M_a + \mu_{M1} \frac{V_M - V_a}{V_B} M_L - \mu_{M2} M_B - \mu_M M_B$$

$$\frac{dM_a}{dt} = k_1 \gamma_1 N_a K + k_2 \gamma_2 M_a K + \mu_{M2} \frac{V_B}{V_M} M_B - \mu_{M1} M_a.$$

$$\frac{dM_L}{dt} = \mu_{M2} \frac{V_B}{V_M} M_B - \mu_{M1} M_L.$$

$$\frac{dE_a}{dt} = k_3 \gamma_1 N_a K + k_4 \gamma_2 M_a K - \mu_{E1} E_a.$$

$$\frac{dE_B}{dt} = \mu_{E1} \frac{V_a}{V_B} E_a - \mu_{E2} E_B.$$

$$\frac{dK}{dt} = K^* + \beta_k K - \gamma_3 K E_B.$$

5 Выводы

Предложенная модель описывает выявленную трехфазную динамику уровня специфической защиты от *M. tuberculosis* у среднего медицинского персонала туберкулезных отделений.

Продолжительность первой фазы определяется скоростью вымывания наивных Т лимфоцитов из лимфоидной ткани. У индивидов с высоким уровнем врожденной защиты эта фаза занимает около 5 лет.

Ключевым событием является переход от образования небольшого количества клеток памяти и эффекторов из наивных клеток к их расширенному образованию. Этот переход сопровождается признаками системной воспалительной реакции (данные не показаны).

В результате уровень иммунной защиты нарастает и у индивида поддерживается состояние высокой резистентности, несмотря на истощение пула наивных специфических клеток.

Постепенное снижение уровня иммунной защиты после 11-12 лет антигенной нагрузки скорее всего связано с истощением репликативного потенциала клеток памяти.

Полученные результаты существенно улучшают понимание механизмов поддержания резистентности в условиях высокой и длительной антигенной нагрузки.

Аксиоматизированный подход к топологическому и геометрическому описанию пространственной организации биологических тканей

Г.А.Савостьянов

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, СПб
gensav@iephb.ru

Предлагается система аксиом и процедура построения семейства двух- и трехмерных топологических и геометрических моделей клеточных пластов, облегчающих изучение строения реальных эпителиальных тканей.

Введение

Существующая математическая теория строения клеточных пластов основана на эмпирическом правиле Томпсона, согласно которому в точках пересечения сходится только по три клеточных стороны [1]. Излишняя жесткость этого ограничения приводит к тому, что для однослойных и многослойных пластов теория дает лишь по одному варианту правильных моделей пространственной организации, состоящих из шестигранных призм и 14-тигранников соответственно. Между тем строение реальных тканей в норме и патологии характеризуется гораздо большим многообразием. Для того, чтобы полнее учесть это многообразие, необходима более адекватная система аксиом.

В данном сообщении предлагается такая система, а также основанная на них процедура построения семейства 2-D и 3-D топологических и геометрических моделей тканей. Кроме того, предлагается способ их использования для изучения пространственной организации реальных клеточных пластов.

Двумерный случай

Основой подхода служит рассмотрение тканей как периодических координатных решеток, имеющих модульное строение, где модуль – элементарная ячейка решетки. Применительно к однослойным пластам такой подход позволяет смягчить правило Томпсона и отказаться от требования фиксированного числа клеточных сторон, сходящихся в точках пересечений, заменив его необходимой и достаточной системой аксиом: а) клетки пласта упакованы плотно без промежутков и представляют собой граф смежности, б) в этом графе все вершины эквивалентны, в) при этом клетки имеют форму правильных многоугольников, г) каждой стороной они контактируют только с одним партнером. Эти аксиомы являются естественными для реальных однослойных эпителиев [2]. В то же время эта

система соответствует аксиоматике известных в математике 11 правильных паркетов, в которых число пересекающихся клеточных сторон принимает значения от трех до шести. Графы связности этих паркетов известны как сети Шубникова – Лавеса. Мы интерпретируем эти сети и паркеты как топологические и геометрические модели клеточных мозаик реальных однослойных эпителиев. Дополнительно показываем возможность существования различных хроматических вариантов таких моделей.

Экспериментальная проверка показала, что девять из этих моделей действительно реализуются в эпителиях различных животных, оставшиеся два варианта могут быть обнаружены в будущем. Было установлено также, что реальные ткани, как и модели, характеризуются такими новыми свойствами, как трансляционная симметрия, анизотропия и стехиометрия состава.

Трехмерный случай

Поскольку на различных уровнях реальных многослойных клеточных пластов реализуются различные мозаики, для моделирования многослойной гистоархитектуры необходимо, чтобы двумерные модели найденного семейства могли трансформироваться друг в друга. Чтобы сделать такую трансформацию возможной и перейти от плоскости к объему, осуществлено дальнейшее развитие системы аксиом. В частности, полностью отменено даже смягченное правило Томпсона, т.е. осуществлен отказ от требования эквивалентности точек пересечения клеточных сторон. Вместо него принят закон постоянства междугранных углов, согласно которому углы между соответствующими клеточными сторонами в процессе трансформации остаются постоянными. Отменено также требование правильности клеточных профилей, замененное законом постоянства площади пласта. Благодаря этому новая система аксиом позволила проводить трансформацию мозаик, заключающуюся в увеличении одних и уменьшении других клеток. Такая трансформация включает как их непрерывные геометрические преобразования, так и скачки, связанные с изменением топологии мозаик. Интерпретируя возникающие промежуточные мозаики как серию сечений

трехмерных гистоархитектур, можно строить различные трехмерные модели клеточных пластов. При этом если принимать в качестве исходных мозаик различные двумерные модели из вышеупомянутого множества и проводить их трансформацию, то можно строить семейства трехмерных моделей многослойных и многослойных пластов различного состава и структуры [3].

Эти модели имеют слайсовое строение, т. е. состоят из стандартных блоков гистоархитектуры. Различные комбинации этих блоков порождают множество вариантов трехмерного строения клеточных пластов. Это множество поддается вычислению, что создает предпосылки для нахождения всех возможных вариантов тканевого строения и, тем самым, прогнозирования возможных направлений его развития.

Для визуализации этих моделей была создана специальная компьютерная программа Гистоарх [4]. Программа имеет достаточно удобный интерфейс и позволяет строить трехмерные модели различного состава и структуры, дающих полное представление о форме и взаиморасположении клеток в трехмерном пространстве. Она позволяет также получать двумерные сечения моделей под различными углами. Проверка моделей сводится к сравнению их сечений со срезами реальных тканей.

Проведенная экспериментальная проверка построенного семейства трехмерных моделей позволило найти в реальных тканях многие описанные варианты пространственной организации. Достоверность предсказаний подтверждена собственными и литературными экспериментальными данными. При этом использование моделей

существенно облегчает реконструкцию трехмерной структуры реальных эпителиев, повышает ее точность и позволяет обходиться минимумом срезов.

Заключение

Полученные результаты делают возможным дальнейший целенаправленный поиск предсказанных, но пока не найденных вариантов гистоархитектоники, а также изучать ее изменения в норме и патологии. Тем самым полученные результаты открывают перспективу превращения гистологии в точную аксиоматизированную дисциплину.

Литература

- [1] В.В. Смолянинов. Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980. 368 с.
- [2] Г.А. Савостьянов. Основы структурной гистологии. Пространственная организация эпителиев. СПб.: Наука, 2005, 375 с.
- [3] Г.А. Савостьянов, Н.М. Грефнер, Е.Г. Савостьянова. Моделирование и реконструкция трехмерной структуры эпителиев. Структурная гистология. Web site, 2005
<http://members.tripod.com/~Gensav>
- [4] А. В. Воробьев, Г. А. Савостьянов. Компьютерное моделирование трехмерной структуры биологических тканей // *Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных проблем и прикладных научных задач* ИВТН-2003. Сборник материалов, М.: Изд-во «Открытые Системы», С. 16., 2003.

Mathematical Modeling of Fibrin Clot Formation in the Presence of Blood Flow

A.M.Shibeko, E.S.Lobanova, M.A.Panteleev¹, O.E.Avilov, A.V.Gusev², E.E.Shnol³,
F.I.Ataullakhanov⁴

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

²Moscow State University, Moscow, Russia

³Institute of Mathematical Problems of Biology, Pushchino, Moscow Region, Russia ⁴Institute of
Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

derehel@mail.ru

Blood coagulation is a complex cascade of enzymatic reactions in plasma initiated by tissue factor on cell membranes at the site of vascular damage. Coagulation results in the formation of thrombin catalyzing fibrinogen conversion into fibrin, which polymerizes to form a clot. Previously, we developed a mathematical model of coagulation, including 28 differential equations. Here, we propose a computer model to describe coagulation in the presence of flow. This model allows analysis of clot growth in the endothelial cell-covered vessel, locally damaged to expose tissue factor-bearing cells to flowing blood and describes the real-time change of blood flow by the growing clot.

1 Introduction

The function of blood coagulation is to prevent blood loss by forming a fibrin clot localized at the site of vascular injury. Coagulation is a complex cascade of enzymatic reactions; the last enzyme of the cascade, thrombin (also known as factor IIa), converts protein fibrinogen into fibrin, which polymerizes to form the clot (for a recent review of coagulation, see [3]). Principal properties of this system are spatial heterogeneity and presence of blood flow. Therefore, diffusion and convection of coagulation enzymes, zymogens, cofactors and inhibitors should play critical role in the control of blood coagulation.

Previously, we have developed a detailed mathematical model of coagulation and studied control of coagulation by diffusion processes using a one-dimensional reaction-diffusion system [2]. Here, we report a further development of this study: we investigate role of blood flow in the regulation of fibrin clot formation.

2 Methods

In this study, we used mathematical model of blood coagulation described previously [2] with minor modifications. Clotting was simulated in a 0.5x6 mm two-dimensional chamber. Activation domain was a 0.5 mm long region on the chamber wall. Blood was assumed to

be incompressible viscous liquid and to follow the Navier-Stokes equations. The equations were numerically solved using the Kobelkov method [1]. The clotting process was described by partial reaction-diffusion-convection equations, which were solved by the alternating directions method. To simulate blood flow changes by the growing clot, we used quasi-stationary approach. Specifically, clot growth was assumed to be slow compared with the changes of the flow. Therefore, we simulated biochemical reactions using a stationary solution of Navier-Stokes equations, calculated the clot growth (clotting was assumed to occur when fibrin concentration reached 760 nM) and then again solved the hydrodynamical problem to take into account changes in the geometry of the flow.

3 Results and discussion

Fig. 1 shows a typical fibrin clot formed in the presence of flow. Blood flow changed the form of the fibrin clot: it became elongated along the direction of the flow.



Fig. 1. Typical fibrin clot (black) growing in the 0.5x6 mm chamber (lines) is shown. Flow direction is left to right, time is 6 minutes after the initiation of the clotting. Shear rate, near-wall gradient of flow velocity for the initial, unperturbed flow, is 256 min⁻¹. Light segment in the bottom shows the activation domain.

The figure is stretched in the vertical direction for better presentation.

Clot growth rate and initiation time were also affected by the flow: growth rate was decreased and coagulation initiation time (time of clot formation in the center of the activator) was increased by the flow. Fig. 2 shows this time as a function of shear rate. This function is strongly non-linear, almost threshold-like: at high shear rates the onset of clotting is dramatically delayed. This indicates a trigger mechanism preventing action of the coagulation system at high shear rates.

To study the mechanism of flow action on coagulation, we performed calculations without convection of some coagulation factors. We were able to demonstrate that inhibitory action of flow is mediated primarily by the convection of coagulation factors IIa and Xa (Fig. 2), while convection of other components of the system is not significant (not shown). This finding is particularly interesting with respect to our previous finding that *diffusion* of these factors is not important for clot propagation [2].

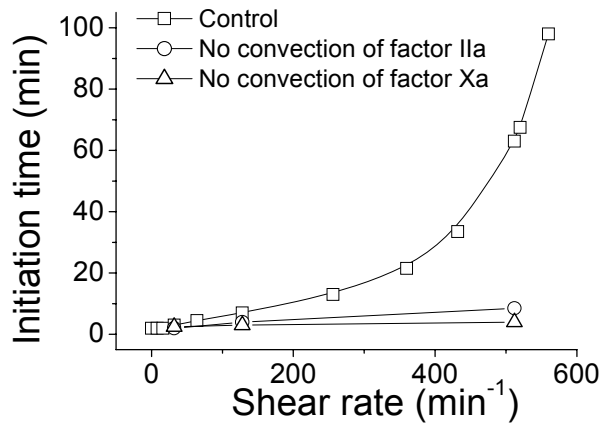


Fig. 2. Clotting initiation time as a function of shear rate. Conditions are as described in the legend to Fig. 1. For

two bottom curves, convective terms for factors IIa and Xa, respectively, were set to zero.

Summarizing, we have developed a new tool to study the control of blood coagulation system and received preliminary results indicating a complex regulation of blood coagulation processes by blood flow.

References

- [1] Kobelkov GM On numerical methods of solution of Navier-Stokes equations in velocity-pressure variables, in "Computational processes and systems", vol. 8, p. 204-236, ed. by G.I. Marchuk. Moscow, Nauka, 1991 (in Russian).
- [2] Panteleev MA, Ovanesov MV, Kireev DA, Shibeko AM, Sinauridze EI, Ananyeva NM, Butylin AA, Saenko EL, Ataullakhanov FI. Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively. *Biophys J.* 2006; 90(5): 1489-1500.
- [3] Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol.* 2004; 11(4): 272-277.

Метод дипольной электрокардиотопографии (ДЭКАРТО) и его диагностические приложения

Э.А.И.Айду, В.Г.Трунов, Е.В.Сидорова, Л.И.Титомир

Институт проблем передачи информации РАН
director@iitp.ru

Представлен метод дипольной электрокардиотопографии (ДЭКАРТО). Рассмотрены простые модели для картирования электрофизиологических процессов в сердце и принципы диагностической интерпретации дэкартограмм. Приведены примеры эффективного применения метода для диагностики кардиологических заболеваний.

1 Введение

С приемлемой для практики точностью электрический генератор сердца может быть аппроксимирован диполем («вектором сердца»). Векторкардиография основана на анализе векторкардиограмм — траекторий движения конца вектора сердца. Большинство сравнительных клинических исследований отдают предпочтение векторкардиографии по сравнению со стандартной электрокардиографией.

Одно из наиболее прогрессивных направлений электрокардиографии — картирование электрического потенциала сердца по синхронным сигналам множественных отведений (несколько десятков электродов) и топографическое представление его электрофизиологических характеристик с привязкой к анатомическим ориентирам. Применение таких методов осложняется из-за трудоемкости наложения большого числа электродов и относительно высокой стоимости такого исследования. Однако содержательно-образное представление данных может быть реализовано в упрощенном виде на основе векторкардиографических систем отведений.

2 Дипольная электрокардиотопография ДЭКАРТО — это картирование электрофизиологических процессов и характеристик сердца с использованием трех компонент вектора сердца.

2.1 Модели кардиогенератора

Исходя из знаний о структуре биоэлектрического генератора сердца, сформулированы математические модели, одна из которых схематически представлена на рис. 1. Модели отражают основную геометрическую конфигурацию и электрофизиологические характеристики процесса возбуждения сердца. При деполяризации желудочков

сердца рассматриваются три основных состояния s стенки сердца: невозбужденное состояние, т.е. состояние покоя, $s = \text{Rest}$; состояние активации (наличие фронта деполяризации, пересекающего стенку сердца в данном радиальном направлении), $s = \text{Act}$; полностью возбужденное (деполяризованное) состояние, $s = \text{Dep}$.

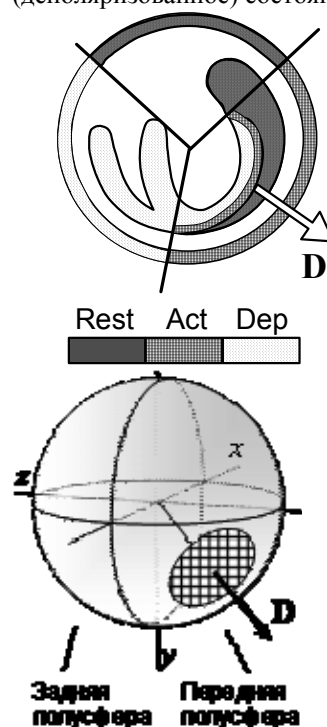


Рис. 1. Схематическое представление процесса деполяризации желудочков сердца и проецирование области активации на сферу отображения. D — эквивалентный дипольный момент сердца.

2.2 Картирование электрофизиологических процессов в миокарде

Для наглядного представления динамики охвата желудочков возбуждением формируются топографические изображения (дэкартограммы) основных электрофизиологических состояний и характеристик стенки сердца в проекции на сферический квазиэпикард, или сферу отображения. При построении дэкартограмм используется синусоидальная картографическая проекция сферы отображения, разрезанной по меридиану, обращенному к правому боку грудной клетки (рис. 2). Наряду с последовательностью моментных дэкартограмм (рис. 3) формируются

более компактные топографические отображения процесса охвата желудочков возбуждением – суммарные дэкартограммы: карты прихода активации (изохронная) (рис. 4), длительности активации (рис. 5) и ускорения реполяризации. Возможно построение дэкартограмм предсердий для топографического представления параметра их толщины

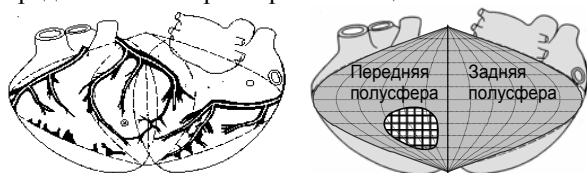


Рис. 2. Анатомические ориентиры поверхности сердца (слева) и изображение фронта деполяризации для одного момента времени (справа) на проекции сферы отображения.

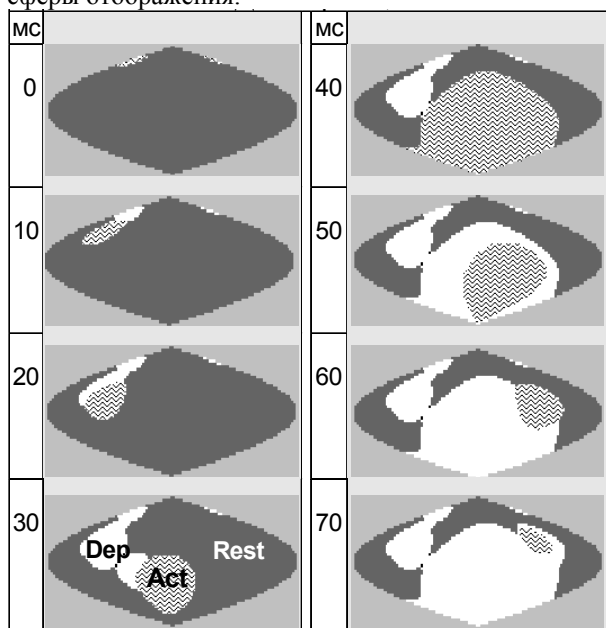


Рис. 3. Моментные дэкартограммы деполяризации желудочков сердца у здорового испытуемого.

3. Диагностические приложения

3.1 Принципы интерпретации дэкартограмм

Моментные дэкартограммы деполяризации дают наглядное представление динамики активации желудочков. Изохронная карта отражает скорость и траекторию распространения фронта деполяризации в тангенциальном направлении к стенке сердца, карта длительности активации – скорость распространения фронта деполяризации в радиальном направлении к стенке сердца и карта ускорения реполяризации – распределение длительности деполяризованного состояния миокарда.

Моментные и изохронные карты полезны при распознавании желудочковых блокад, синдрома предвозбуждения желудочков и областей постинфарктного некроза (рис. 4, активация обходит эти области), карта длительности активации – при распознавании блокад и гипертрофий (рис. 5, длительность активации больше в области увеличения толщины стенки), карта ускорения реполяризации – состояний уязвимости к аритмиям. Преимущества

дэкартограмм проявляются в наибольшей степени при совместном применении анализа дэкартограмм и общепринятых способов интерпретации векторкардиограммы.

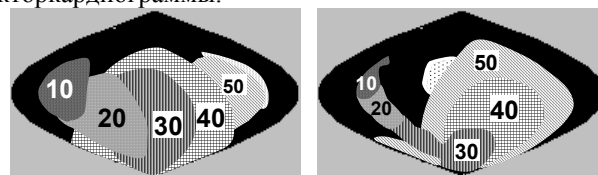


Рис. 4. Изохронные дэкартограммы деполяризации желудочков сердца для нормы (слева) и при переднем инфаркте миокарда (справа). Время прихода активации указано в мс от начала деполяризации.

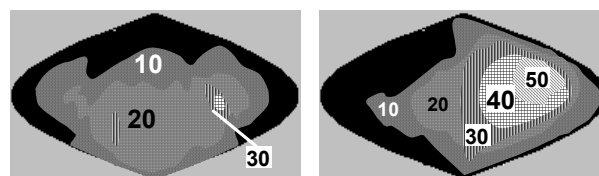


Рис. 5. Дэкартограммы длительности активации для нормы (слева) и при гипертрофии левого желудочка (справа). Длительность указана в мс.

3.2 Результаты

Разработаны новые диагностические критерии, значительно повышающие эффективность диагностики ряда заболеваний, например, очагово-рубцового поражения миокарда и гипертрофии левого желудочка (чувствительность выявления очагово-рубцового поражения миокарда передней локализации – 75%, нижнезадней локализации – 80%, гипертрофии левого желудочка в сочетании с ИБС – 53%, без ИБС – 80% при специфичности 92% [2]).

Метод ДЭКАРТО успешно используется в Отделе новых методов диагностики РКНПК МЗ РФ и в других медицинских учреждениях для выявления начальных стадий и комбинированных форм увеличения предсердий и желудочков, очагово-рубцовых изменений миокарда, сочетанных форм поражения миокарда. Рекомендуется также для скрининговых исследований, динамического наблюдения за состоянием больных и решения многих других диагностических задач.

Литература

- [1] Титомир Л.И., Трунов В.Г., Айду Э.А.И. Неинвазивная электрокардиотопография. – Наука, Москва, 2003.
- [2] Е.В.Блинова, Л.М.Сергакова, А.А.Агапов, Т.А. Сахнова, В.Г.Трунов, Э.А.И.Айду, Л.И.Титомир, О.Ю.Атьков. Возможности дипольной электрокардиотопографии в диагностике рубцового поражения миокарда и гипертрофии левого желудочка (сравнение с данными эхокардиографии). В сб. «Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики», М.: Аир-Арт, 2000, с. 98 – 101.

Алгоритм прогноза развития неоптимальных функциональных состояний у лиц, работающих в условиях высокого психо-эмоционального напряжения

Н.К.Быстрова, Е.И.Маевский¹, Е.В.Парамонова²

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
nkbys@mail.ru

²Институт математических проблем биологии РАН

Предложен алгоритм оперативной оценки функционального состояния (ФС) человека по показателям вариабельности ритма сердца, полученным при проведении активной ортоклиностатической пробы (АОКТ).

1 Введение

В различных видах трудовой деятельности человека, в том числе и при обучении, успешность выполняемой работы в значительной мере зависит от функционального состояния (ФС) [1]. У лиц, занятых напряженным трудом с высоким уровнем ответственности, способность поддерживать оптимальное ФС в условиях стресса определяется адаптационными возможностями организма. В настоящее время одним из способов оценки адаптационного потенциала является анализ показателей состояния вегетативной нервной системы (ВНС), которой в организме отведена особая стресс-реализующая роль. Наиболее простым и удобным для практического применения методом оценки состояния ВНС следует признать кардиоинтервалографию, дающую информацию о регуляции ритма сердца [2, 3]. Изменение сердечного ритма и показателей центрального кровотока являются важным звеном в адаптации организма к условиям внешней и внутренней среды, что открывает возможности использования характеристик сердечного ритма и показателей гемодинамики для оценки ФС организма в целом.

Оперативная оценка функционального состояния (ФС) позволяет выявить ранние признаки развития нежелательных ФС, снижающих эффективность производственного процесса и создающих угрозу личной безопасности человека.

Целью данной работы являлся выбор и адаптация методов исследования ФС для разработки алгоритма оперативной оценки ФС человека-оператора.

Объектом исследования явились здоровые добровольцы в различном функциональном состоянии и добровольцы-профессионалы, выполняющие работу оператора с повышенным уровнем ответственности.

2 Основная часть

Для оценки состояния вегетативной регуляции, степени напряжении регуляторных систем и состояния различных звеньев управления системой кровообращения использовали комплекс для анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард» модели «ВК 1.41». Одновременно с регистрацией ВСР осуществлялся контроль артериального давления по схеме, принятой для каждого конкретного исследования.

Для получения расширенного представления о состоянии ВНС вариабельность ритма сердца исследовали при проведении функциональной пробы. Применение функциональных проб позволяет выявить скрытую функциональную недостаточность организма, определить ее степень, оценить состояние регуляторных механизмов, приспособительных и компенсаторных реакций, поддерживающих гомеостаз в покое и при дозированной нагрузке. Это имеет важное значение, т.к. показано существование различных механизмов реализации эффектов ВНС в покое и при нагрузке [4].

Выбранная для данного исследования активная орто-клиностатическая проба (АОКП) является простым, доступным, но, в то же время, высокоинформативным методом исследования сердечно-сосудистой системы (ССС), позволяющим получить представление о реактивности ВНС и вегетативном обеспечении деятельности организма.

Как правило, уровень ответа ВНС на стрессорное воздействие зависит от силы стрессорного фактора, от исходного уровня функционирования и реактивности ВНС, и от наличия так называемых функциональных резервов (ФР), что и используется интегральной оценки ФС ВНС [5].

Предлагаемый нами алгоритм прогностической оценки ФС состоит из нескольких этапов.

1. Описание исходного вегетативного статуса испытуемого по показателям ритмокардиографии в покое (клиностатическая фаза АОКП). Из 37 показателей [2, 6] были отобраны 4 наиболее

информативных: мода, вариационный размах, коэффициент вариации и индекс напряжения.

Был разработан способ графического отображения исходного вегетативного статуса, дающий наглядное представление о степени выраженности имеющегося дисбаланса ВНС.

2. Оценка способности ВНС поддерживать гомеостаз организма в изменившихся условиях (в ортостатическую фазу АОКП). Были использованы показатели в своей совокупности определяющие функциональный статус ССС: частота сердечных сокращений, уровень артериального систолического, диастолического, пульсового давления.

При этом характеризовали качество вегетативного обеспечения деятельности, выделяя нормальное вегетативное обеспечение, нарушенное избыточное и нарушенное недостаточное.

3. Определение уровня адаптивного ответа ВНС и, соответственно, качество ФР организма, проводили при анализе изменений показателей ритмограммы в ортофазу относительно исходного фона (клинофазы). Выделяли нормальную реакцию ритма, уменьшенную реакцию и неадекватную реакцию синусового ритма сердца на АОКП.

Особое внимание уделялось описанию специфики переходного процесса ритма сердца. Ранее нами была показана высокая диагностическая информативность этой области [7]. Для детализации описания переходного периода была разработана методика оценки, позволяющая получить дополнительную информацию к имеющимся характеристикам [4, 8].

4. Сравнение показателей сердечного ритма клиностаза I и фазы оперативного восстановления (клиностаз II) позволяла сделать заключение об устойчивости исходного статуса ВНС и величине инертности регулирующей системы.

Поскольку ФС человека может изменяться в зависимости от множества факторов как экзо-, так и эндогенных, постольку оперативная оценка ФС дает представление о состоянии человека прежде всего на момент обследования. Для повышения прогностической значимости предлагаемого алгоритма необходимо иметь представление об индивидуальной норме вариабельности ритма сердца.

Было установлено, что особенности ритма сердца в исходном состоянии (в фазе клиностаза) дают представление об индивидуальном характере

вариабельности ритма. В то время как, показатели переносимости ортопробы, особенности переходного периода и изменения показателей в ортофазе, характеризуют особенности ФС на момент обследования. Анализ индивидуальной динамики ортоклинопроб позволяет значительно повысить диагностическую информативность прогноза.

3 Заключение

В работе предложен алгоритм оперативной оценки ФС человека, позволяющий прогнозировать развитие неоптимального состояния организма при выявлении сниженных ФР, дисбалансе ВНС и наличии особенностей в системе регуляции. Такой алгоритм может быть использован для оценки переносимости и риска срыва ФС при экстремальных нагрузках. Учет индивидуальных особенностей ФС ВНС значительно повышает точность прогноза.

Литература

- [1] Данилова Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. – М.: Изд-во МГУ, 1992. – 192 с.
- [2] Баевский Р.М., Кириллов О.В., Клецкин В.П. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М., 1984.
- [3] Дорошев В.Г. Системный подход к здоровью летного состава в XXI веке. – М.: «Паритет Граф», 2000. – 368 с.
- [4] Жемайтис Д.М. Анализ сердечного ритма. – Вильнюс, 1982.
- [5] В.И. Петров, Ф.С. Петров, Ф.И. Иноземцев. Интегральная оценка функционального состояния вегетативной нервной системы. – *Вестник РАМН*, № 4, 2004, стр. 14 -18.
- [6] Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации, и клинического использования. – Санкт-Петербург: Изд-во АОЗТ «ИНКАРТ», 2001.
- [7] Н.К. Быстрова, М.В. Маринина, Е.В. Садырина, М.С. Сивашев. Пульсометрия переходных процессов при активной ортостатической пробе. *Вестник Аритмологии*, 2002, Том. 27, стр.18-20.
- [8] Березный Е.А., Рубин А.М. Практическая кардиоритмография. – Санкт-Петербург: НПП «Нео», 1999. – 144 с.: ил.

Mechanical and Electrical Function of Myocardium in 1D Mathematical Model

Fedotova M., Katsnelson L.B., Solovyova O., Markhasin V.S.
Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the RAS,
m.fedotova@iip.uran.ru

We develop a novel mathematical model of the electrical and mechanical activity of the multicellular myocardium preparation that described as 1D continuum [1]. This study is aimed to analyze effects of electrical and mechanical coupling between cardiomyocytes on their action potentials (AP) and contraction depending on the velocity of excitation propagation.

1 Model overview

Each point of the myocardial continuum (1D model) is assumed to represent a single cardiomyocyte. Individual function of cardiomyocytes is described by a combined Ekaterinburg-Oxford model (0D model) of cardiac excitation-contraction coupling and mechano-electric feedback on the cellular level [2]. When modelling myocardial tissue excitation propagation is described by a partial differential equation of the reaction-diffusion type [3]:

$$\frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} - \frac{1}{C_m} \sum I_{ion}(V(x,t)),$$

where $V(x,t)$ is the membrane potential at the point (cell) x at the moment t , and $\sum I_{ion}(V(x,t))$ describes the total ionic current via the cell membrane at this point and time. Mechanical interaction between the cells is also accounted for in the 1D model through:

- (i) associating the local deformation of each point with the length change of the respective cell;
- (ii) boundary conditions describing isometric mode of the 1D myocardium contraction.

2 Research aims

The aim of the study was to assess effects of both mechanical and electrical interactions between cells on their function in either homogeneous or heterogeneous tissue. Particularly we focused on how the interactions may affect AP shape and duration in individual cells along the way of excitation propagation. This problem arose from the results of our previous study on discrete virtual chains of muscle segments that coupled mechanically, while excitation propagation was simulated as an activation sequence with a preset constant time-delay between excitation of neighbor elements [4]. Such a model consisted of identical elements predicted a monotonous increase in the AP duration (APD) of mechanically coupled cells corresponding to their activation sequence. This result demonstrated possible significant contribution of the mechanical interaction

between cardiomyocytes during their accorded contraction to processes of myocardium excitation. At the same time, some electrophysiological models of myocardium (that totally ignored the mechanical activity) predicted that electrotonic interactions between the cells appear to smooth the dispersion of repolarization within the tissue [5]. So, the model we developed was aimed to answer the question on how combined (and possibly competitive) mechanical and electrical interactions effect on AP generation within the tissue.

4 Model results

First we excluded mechanical interaction within the 1D continuous model (because the role of this factor was earlier assessed in the 1D discrete model) to study pure effects of the electrotonic interaction between cells on the APD profile along the fiber. Numerical experiments showed an increase in the APD in each point of the fiber with a decrease in the conduction velocity (associated with a decrease in the diffusion coefficient D , Fig. 1). Moreover effects of the electrotonic coupling on APDs along the fiber were proved to be non-monotonous at most of the conduction velocities we studied (Fig. 1). At the first $\sim 1/3$ of the fiber length APD abruptly decreases, and then either remains about constant at rather high D (corresponding to strong cell coupling), or monotonously increases at small D .

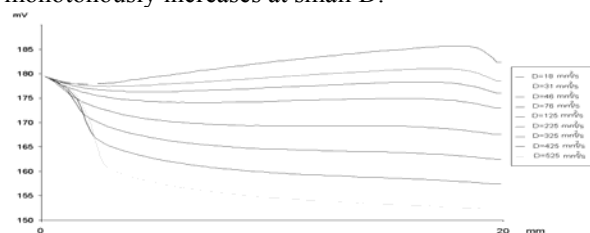


Fig. 1. APD profiles for different values of the diffusion coefficient corresponding to different levels of cell coupling.

Thus, our model predicts that the role of electrotonic interactions may be more complicated [5], i.e. APD change due to cell coupling may be of opposite directions depending on the location of particular cardiomyocytes with respect to the excitation sequence.

The results allow us to speculate that overall effects of the electrical and mechanical coupling on the cardiac tissue can not be predicted either from purely electrophysiological models or mechanical once and need to be studied in combination.

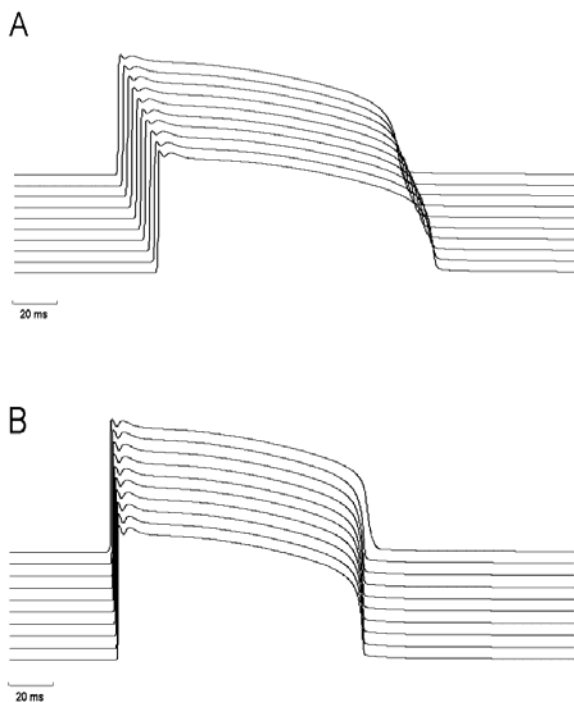


Fig .2. Action potentials recorded along the tissue (20mm) at sites spaced 0.2 mm apart for different

diffusion coefficients 125 mm²/s (A) и 525 mm²/s (B).

References

- [1] M.V. Fedotova, L.B. Katsnelson, O.E. Solovyova, V.S. Markhasin. Study of the mechanical and electrical myocardium function and their interplay. 1D mathematical model. // Abstracts of the conference «Demidov' Lectures» [in Russian], 2006, P. 293-294.
- [2] Solovyova O, Vikulova N, Katsnelson LB, Markhasin VS, Noble PJ, Garny AF, Kohl P, Noble D. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca²⁺ handling and action potential. *International J Bifurcation and Chaos*, 2003, 13(12).
- [3] James Keener, James Sneyed. *Mathematical Biology*. Springer.
- [4] Solovyova O., Katsnelson L.B., Kohl P., Kononov P., Lookin O., Moskvina A.S., Vikulova N., Protsenko Yu.L., Markhasin V.S. Activation sequence as a key factor in spatio-temporal optimization of myocardium. *Philosophical Transactions of The Royal Society A*, 2006, 364: 1367-1383.
- [5] Vigmond E.A., Tsoi V., Kuo S., Arevalo H., Kneller J., Nattel S., Trayanova N.. The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*, 2004. 1: 334-344.

Rhythm Disturbances in Cardiomyocytes with decreased Na^+ - K^+ Pump Function. Contribution of Mechanical Factors Assessed in a Mathematical Model

L.B.Katsnelson, T.Sulman, O.Solovyova, V.S.Markhasin

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia

l.katsnelson@iip.uran.ru

A new version of the model of cardiomyocyte electromechanical activity [1] based on an improved description of the mechanical part [2] was applied to assess contribution of mechanical factors to the arrhythmogenesis induced by the diminished Na-K pump activity

Method and results

Two virtual samples with distinctly reduced Na^+ - K^+ ATPase were designed. The first sample, named as «pathological» element, revealed rhythm disturbances, when it contracting in isolation. The Na^+ - K^+ ATPase function was also attenuated in the second sample but to a lesser extent. This sample was named «sub-critical» one and did not manifest rhythm disturbances when stimulated at the same initial length (L_{in}) as pathological one. The following mechanical conditions were found to induce rhythm disturbances in the «sub-critical» sample: (a) a decrease in the end-diastolic length of cardiomyocytes; (b) a decrease in the afterload value; (c) an increase in the muscle viscosity. Besides, extrasystoles arose in the «sub-critical» sample mechanically interacting in-series with pathological one while the duplex contracted isometrically and the elements were stimulated either simultaneously or sequentially (Fig. 1).

The analysis of the mechanisms underlying the above rhythm disturbances showed that the main factors inducing them are increased Ca^{2+} levels in SR and cytosol, which augment the probability of spontaneous Ca^{2+} release from SR. The latter causes Na^+ - Ca^{2+} exchange current leading to extrasystoles. However, an additional mechanism turned out to be necessary to trigger extrasystoles in the modelled conditions. It was a moderate change of Ca^{2+} -transient resulting from mechanosensitive cooperative kinetics of Ca-TnC complexes, and thus induced the above spontaneous Ca^{2+} release from the SR. Thus, the model discovers that mechanical factors may induce rhythm disturbances in the Ca^{2+} overloaded «pathological» cardiomyocytes.

Moreover, in the case of direct mechanical effects (length decrease, load decrease, interaction within the in-series duplex) applied to the «sub-critical» sample, the same cooperative mechanical modulations of the Ca-TnC complex dissociation rate gradually led to additional Ca^{2+} accumulation in the SR as compared to the isometric contraction of this sample at the length L_{in} . This additional extra-overload by calcium eventually caused

arrhythmia in the «sub-critical» sample as well.

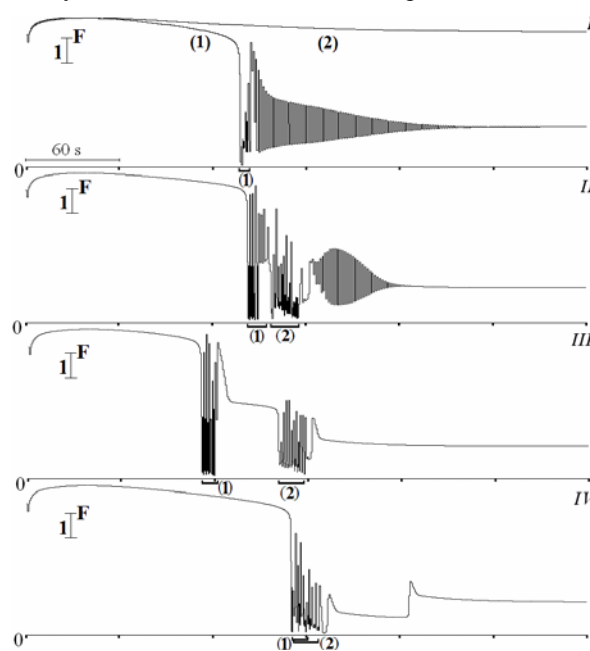


Fig. 1. Tensions developed by two virtual myocardial elements (pathological- (1) and sub-critical- (2)) in isolation (panel A), and in in-series duplex with simultaneous stimulation of the elements (panel B) and two opposite time delays (± 30 ms) (panels C and D). The duplex contracted isometrically. The curves represented are envelope lines traced through the tension amplitudes of all contractions of the respective element/duplex during 360 s. Extrasystoles was not observed in the sub-critical sample in isolation (trace (2) in panel A), but arose in this sample when it was connected in-series with pathological one for all stimulation sequences of the duplex elements.

In general, 4 characteristic intervals of the Na^+ - K^+ ATPase activity have been observed in the model, which principally differ in respect of arrhythmogenicity. The activity was assessed via parameter $K_{m,Na}$ which is a constant of the ATPase affinity to Na^+ :

(1) $K_{m,Na} \geq 455\%$ of the norm – extrasystoles arise without any participation of the mechanical part of the model;

(2) $455\% > K_{m,Na} \geq 165\%$ - extrasystoles arise at any mechanical conditions as well, but due to the contribution of the model mechanical elements, namely formation of the crossbridges and their cooperative effects on the CaTnC kinetics;

	<i>P</i>	<i>P</i> + 18%↓ in SR pump rate	<i>P</i> + 20%↓ in L-type Ca ²⁺ current	<i>P</i> + 20%↑ in Na ⁺ -Ca ²⁺ current	<i>P</i> + 20%↓ in Ca ²⁺ sensiti- vity of the SR release rate	<i>P</i> + 11%↓ in both SR pump rate and L- type Ca ²⁺ current
F_m	91%	91%	94%	99%	118%	93%
T₃₀	104%	105%	103%	109%	137%	105%
[Ca²⁺]_{SR}	141%	120%	121%	134%	134%	118%

(3) $165\% > K_{m,Na} \geq 153\%$ of the norm - extrasystoles arise only due to the mentioned above direct mechanical impacts applied to the respective virtual sample.

The latter interval includes SC-sample and may be named sub-critical or a border zone as a whole.

(4) $K_{m,Na} \leq 153\%$ of the norm – there is no extrasystoles observed in the model.

The first interval ($K_{m,Na} \geq 455\%$) has many things in common with findings obtained by D. Noble and A. Varghese [3], who studied effects of strongly reduced Na⁺-K⁺ pump activity with help of the Earm-Hilgemann-Noble model of the cardiomyocyte ionic currents [4, 5]. Particularly, they observed autorhythmic activity that arose under the reduced Na⁺-K⁺ pump activity in response to a single stimulus. As they showed, the autorhythmic activity in that case resulted from the spontaneous Ca²⁺ release from the SR that in its turn activated inward current via the Na⁺-Ca²⁺ exchanger. Reduction of Na⁺-K⁺ pump activity in the second ($455\% > K_{m,Na} \geq 165\%$) and the third ($165\% > K_{m,Na} \geq 153\%$) intervals in our experiments was much more moderate than they simulated. Respectively, diastolic [Ca²⁺]_i also increased much more moderately and thus could not cause without assistance the spontaneous Ca²⁺ release from the SR. Nevertheless, both extrasystoles and autorhythmic activity occurred in this cases as well, because mechano-electric feedbacks did provide the assistance.

Of course, specific values of the found intervals' boundaries may change depending on other model parameters, e.g. on the Na⁺-Ca²⁺ exchange rate or on the rate of the SR Ca²⁺ pump, etc. However the existence of these intervals as such keeps anyway.

We found different theoretically possible approaches to suppress rhythm disturbances in the above «pathological» sample by decreasing Ca²⁺ overload

associated with attenuated Na⁺-K⁺ pump (Table 1). The largest reduction of the Ca²⁺ overload as compared to pathology was achieved with the decrease in the calcium uptake rate to the sarcoplasmic reticulum (SR) and in the L-type calcium current, both effects corresponding well to the β-blockers application.

Table 1. Effect of model parameter variations that restore normal rhythm in the sample with attenuated Na⁺-K⁺ pump (P-sample) on the SR Ca²⁺-load and contraction as compared to the norm

P in the table means «pathological» sample; F_m – peak isometric force, t₃₀ – characteristic relaxation time, [Ca²⁺]_{SR} – Ca²⁺ concentration in the SR in % to normal contraction. First column shows contraction characteristics of the p-sample just before rhythm disturbance. Up and down arrows (↑ and ↓) mean either parameter increase or decrease for the p-sample model correspondingly.

The study is supported by the Wellcome Trust CRIG 074152/Z/04/Z, FIRCA (NIH#1 R03 TW006250-01A1), and RFBR 05-04-48352-a grants.

References

- [1] Solovyova, O., N. Vikulova, L.B. Katsnelson, V.S. Markhasin, P.J. Noble, A.F. Garny, P. Kohl, and D. Noble. Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca²⁺ handling and action potential. Intern J of Bifurcation and Chaos, 2003. 13(12): p. 3757-3782.
- [2] Katsnelson, L.B., L.V. Nikitina, D. Chemla, O. Solovyova, C. Coirault, Y. Lecarpentier, and V.S. Markhasin. Influence of viscosity on myocardium mechanical activity: a mathematical model. J Theor Biol, 2004. 230(3): p. 385-405.
- [3] Noble, D. and A. Varghese. Modelling of sodium-overload arrhythmias and their suppression. Can J Cardiol, 1998. 14(1): p. 97-100.
- [4] Hilgemann, D.W. and D. Noble. Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1987. 230(1259): p. 163-205.
- [5] Earm, Y.E. and D. Noble. A model of the single atrial cell: relation between calcium current and calcium release. reconstruction of basic cellular mechanisms. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1990. 240(1297): p. 83-96.

Electron-conformational theory of cardiac calcium release channel gating

A.S. Moskvina^{1,2}, M.P. Philipiev^{1,2}, O.E. Solovyova^{1,2}, P. Kohl³, V.S. Markhasin¹

¹Ural State University

²Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia

³University Laboratory of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, UK
Alexandr.Moskvina@usu.ru

We propose a simple, physically-reasonable electron-conformational (EC) model [1-3] for the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor, RyR) and present a theory to describe the RyR channel gating both under steady-state conditions and after L-type channel triggering.

1 Fundamentals of EC model

Ryanodine receptors are ligand-gated intracellular cation channels with Ca^{2+} as a major regulator. In the adult heart, RyR-mediated Ca^{2+} release has a role in governing not only the strength of contraction but also the beating rate. As biology evolves from a descriptive to a quantitative science, methodologies used in physics and chemistry are gradually adapted to study the functional properties of biomolecular systems. In this respect, ion channels with their rich physiological background offer one of the best targets for development and testing of suitable techniques in this emerging field.

Modelling the RyR channel we start from a simple and a little bit naive picture of the massive nanoscopic channel like an elastic rubber tube with a varying cross-section governed by a conformational coordinate and a light tube plug switched due to Ca^{2+} binding/unbinding. This plug interacts with the conformational coordinate to trigger its change thus affecting cross-section/conductivity (see Fig.1).

Each RyR is modeled with a single open and closed (electronic) state only, described utilizing an $s=1/2$ pseudo-spin approach. In addition to the fast electronic degree of freedom, RyR channels are characterized by a slow classical conformational coordinate (Q), which specifies the RyR channel conductance and respective flux: $J_{\text{RyR}} = D(Q)(\text{Ca}_{\text{lum}} - \text{Ca}_{\text{ss}})$, where Ca_{lum} and Ca_{ss} are Ca^{2+} concentrations at luminal (*trans*) and cytosolic (*cis*) side of RyR channel. As a starting point of the model algebra we introduce the effective EC Hamiltonian for a single RyR channel as follows:

$$H_{\text{RyR}} = -\Delta \hat{s}_z - h \hat{s}_x - pQ + \frac{K}{2} Q^2 + aQ \hat{s}_z \quad \text{where} \quad \hat{s}_z,$$

$\hat{s}_x$ are Pauli matrices, and the first term describes the bare energy splitting of *up* and *down* (electronically open and closed) states with an energy gap Δ , while the second term describes the mixing of two pseudospin states. The third (linear) term formally corresponds to the energy of

an external conformational strain, described by an effective strain parameter p , while the fourth (quadratic) term with the “elastic” constant K is associated with a conventional harmonic approximation for the RyR channel conformational energy. The last term describes the electron-conformational interaction with a being an EC coupling constant.

The corresponding eigenvalues

$$E_{\mu}(Q) = \frac{K}{2} Q^2 - pQ + \frac{\mu}{2} [(\Delta - aQ)^2 + h^2]^{1/2}$$

define the upper ($\mu=1$) and lower ($\mu=-1$) branches of the conformational potential (CP), respectively. The RyR gating implies both adiabatic electronic and nonadiabatic conformational dynamics. The integral probability of Ca^{2+} -induced electronic transitions between two CP branches $W_{\text{tot}} = \int_0^{\infty} W(E) dE$, where

$W(E) \propto P(\text{Ca}_{\text{ss}}) w(E) f_{\text{ss}}(E)$ depends on the distribution function $f_{\text{ss}}(E)$ for energy E of Ca^{2+} ions, concentration factor $P(\text{Ca}_{\text{ss}})$, and a single ion induced transition probability:

$$w(E) \propto \frac{\gamma^2}{(E - \Delta_{\text{CP}})^2 + \gamma^2}, \quad \Delta_{\text{CP}} = |E_{+1}(Q) - E_{-1}(Q)|,$$

which was assumed to have a resonance Lorentzian profile. The conformational dynamics was described by Langevin equation

$$M \ddot{Q} = - \frac{\partial}{\partial Q} E_{\mu}(Q) - M \Gamma_{\mu} \dot{Q} - R(t) \quad (1)$$

where first term describes a total systematic conformational force, M is the effective RyR mass, Γ is

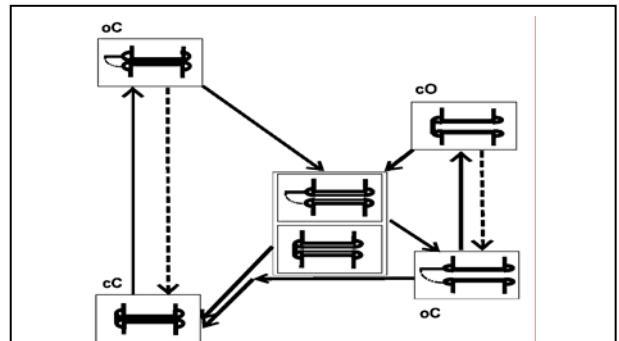


Fig.1 The scheme of electron-conformational transformation for a single RyR channel. The lower-case (o/c) and upper-case (O/C) letters point to an open/closed electronic or conformational state, respectively.

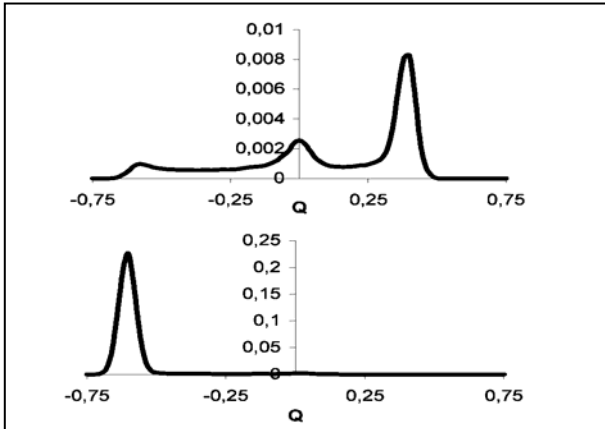


Fig. 2. Stationary distribution of conformational coordinate in electronically open (top) and closed (bottom) states ($K=2$, $p=-0.25$, $a=2$, $\Delta=0$, $h=0$).

the effective dimensionless friction damping constant, and R is the thermal fluctuation force (white noise). In addition the quantum tunneling (with intensity w^{tun}) and thermal transitions may be taken into account.

2 Computer simulation of RyR gating

To simulate conformational dynamics Langevin equation (1) has been presented in a form of system

$$\begin{cases} dQ = V dt, \\ dV = \left(-\frac{1}{M} \frac{\partial E_{\mu}(Q)}{\partial Q} - \Gamma V \right) dt + \sigma \cdot dw, \end{cases} \quad (2)$$

where $V = \dot{Q}$ and σ is parameter of thermal fluctuation force. Then this system has been simulated by Euler-Maruyama method $Q_{n+1} = Q_n + V_n \Delta t$,

$$V_{n+1} = V_n - \left(\frac{1}{M} \frac{\partial}{\partial Q} E_{\mu_n}(Q_n) + \Gamma V_n \right) \Delta t +$$

$$+ \sigma \sqrt{\Delta t} \xi_n, \text{ where } Q_n, V_n, \mu_n \text{ are discrete}$$

approximations of exact solution of EC-model, ξ_n are Gaussian random numbers $N(0,1)$. To numerically simulate tunnel and electronic transitions the Markovian processes of these transitions are presented in the form of Markovian chains and simulated by Monte Carlo method. During the electronic transitions which occurred with probability $p^{el} = w(E)\Delta t$ variable μ changes, but during the tunnel transitions which occurred with probability $p^{tun} = w^{tun}(Q_n, \mu_n)\Delta t$ variable Q changes: Q_{n+1} equals to the nearest Q satisfies the following condition $E_{\mu_n}(Q) = E_{\mu_n}(Q_n)$.

At first we have performed a series of numerical experiments to simulate a single RyR channel activity under steady-state condition. The system (2) has been

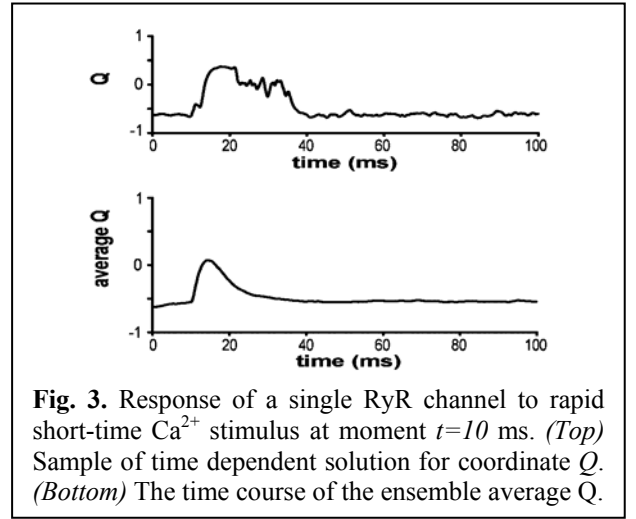


Fig. 3. Response of a single RyR channel to rapid short-time Ca^{2+} stimulus at moment $t=10$ ms. (Top) Sample of time dependent solution for coordinate Q . (Bottom) The time course of the ensemble average Q .

integrated within $[0, 100 \text{ ms}]$ interval with a time step $\Delta t=0.01 \text{ ms}$ and initial conditions corresponding to the global minimum of the CP with a negligible Ca^{2+} conductivity. We performed 500 single channel simulations and obtained stationary distribution of Q (see Fig. 2). The distributions of conformational coordinate in electronically open and closed states have six maxima corresponding to the minima and intersection of CP branches (two maxima are not distinguishable in the bottom panel of Fig. 2). Thus, the EC model may be used to develop an appropriate discrete-state Markovian scheme based on a physically clear picture of mechanisms underlying phase transitions, and algorithms to estimate appropriate probabilities.

Then we simulated the increase of single RyR channel activity that occurred after a fast calcium spike stimulus. In Fig.3 sample of time course of conformational Q and the time course of the ensemble average Q obtained from 500 single channel records are shown.

Thus computer simulation showed that the EC model predicts several main features of single RyR gating observed in lipid bilayer experiments (steady-state dynamics and response to short-time stimuli).

Supported by Russian Foundation for Basic Research, the Wellcome Trust and the Fogarty International Center.

References

- [1] A.S. Moskvina, et al. *J Physics: Conference Series*, vol. 21. p. 195–200, 2006
- [2] A.S. Moskvina, et al. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol 400, p. 32–37, 2005
- [3] A.S. Moskvina, et al. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 90(1), p. 88–103, 2006

Потребление кислорода организмом: математическое моделирование продолжительности жизни у человека

А.Т.Клдиашвили

Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН

kaldi@mail.ru

Основной проблемой геронтологии является изучение факторов, влияющих на нормальную работу человеческого организма и продолжительность жизни. Для этой цели особенно удобно использовать модельный подход.

В последние годы проводится большое число исследований, посвященных изучению энергетического баланса человеческого организма. Нормальный энергетический баланс обеспечивает максимально эффективную и максимально долгую работу всех систем организма.

Среди исследований энергетических потоков организма следует выделить работы, посвященные дыханию и потреблению организмом O_2 . Измерение темпов поглощения и потребления O_2 может дать информацию о процессах энергетического обмена в организме. Простейшим способом, позволяющим измерить поглощенное количество O_2 , является измерение интенсивности дыхания.

В последние годы в геронтологии основной причиной нарушения нормальной работы организма с возрастом и его старения считается окислительное разрушение энергетических структур организма. В 2000 году В.Н. Новосельцев разработал гомеостатическую модель старения, описывающую постепенное изнашивание систем организма под воздействием окислителей. Таким образом, O_2 играет в человеческом организме двойную роль: с одной стороны он является необходимым источником энергии, а с другой – различные окислы являются основной причиной разрушения организма с возрастом. Возникает потребность в точном определении разрушающего действия O_2 и тщательном изучении тех условий, в которых организм будет функционировать максимально долго.

Интересны результаты различных исследований, посвященных потреблению O_2 , определению метаболических темпов при различной физической и психической активности, и методики, применяемые для их определения. Нашей целью является попытка оценить предельный возраст, которого может достигнуть человек, путем соотнесения возможности организма потреблять O_2 , которая убывает с возрастом, с минимально необходимым для продолжения жизнедеятельности темпом его

потребления. Были изучены несколько работ, проведенных в последнее десятилетие, и проанализированы данные, полученные в них.

Особо интересны оценки темпов потребления O_2 в условиях минимальной активности. К сожалению, данные, приведенные в изученных работах, несколько разрознены по своему характеру, так как исследователи измеряли темпы потребляемого кислорода для различных уровней физической активности организма. Поэтому, важнее были скорее качественные результаты, чем конкретное количественное их отображение. Значимой для оценки продолжительности жизни характеристикой является так называемый basal metabolic rate (BMR) – базальный метаболический уровень, характеризующий потребление кислорода в состоянии покоя. Однако, исследователи наряду с BMR используют такие показатели, как resting energy expenditure (REE) – энергия, расходуемая в покое и sleeping associated energy expenditure (SEE) – энергия, расходуемая во сне, которые являются наиболее близким к BMR показателями, total free-living energy expenditure (TEE) – полная энергия, расходуемая в свободных условиях и activity-related energy expenditure (AEE) – расход энергии, связанный с физической и/или психической активностью. К сожалению, некоторые исследователи используют эти показатели, исходя из собственных критериев, что затрудняет анализ.

В настоящей работе проанализированы результаты по TEE и AEE, качественные и количественные их изменения с течением возраста.

Методики, используемые для определения темпов потребления кислорода, достаточно трудоемки и требуют много времени, так как измерения производятся непрерывно на протяжении длительных временных отрезков.

Для измерения BMR, REE и SEE используется калориметрия. Результаты измерений SEE предпочтительнее результатов измерений REE и BMR, так как при получении данных по SEE измерения производятся в течение более продолжительного промежутка времени, а испытуемый спит, то есть с большей долей вероятности находится в состоянии покоя.

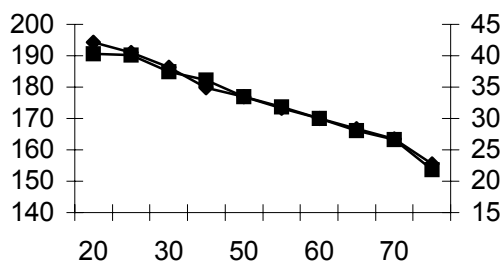


Рис. 1 Снижение способности к потреблению O₂ с возрастом (квадратики) и сердечной активности (ромбики) с возрастом у мужчин. По оси абсцисс отложен возраст в годах от 10 до 80 лет. По оси ординат отложены способность к потреблению O₂ (л/мин) и сердечная активность (уд/мин). R=0.99.

Для измерения TEE используется метод дважды меченой воды. При этом испытуемый получает дозу ²H¹⁸O из расчета один грамм на один килограмм массы тела, после чего через определенный период времени (10-ть или 14-ть дней, в зависимости от условий эксперимента) у него берутся пробы мочи. Из этих проб, путем масс спектрометрии определяется содержание отдельно дейтерия и отдельно изотопов кислорода, из чего и рассчитывается TEE.

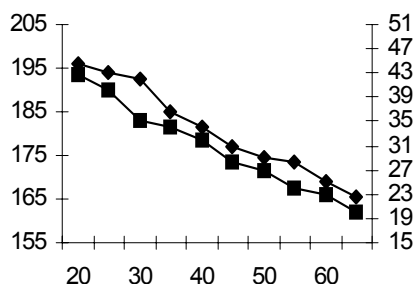


Рис. 2 Снижение способности к потреблению кислорода (квадратики) и сердечной активности (ромбики) с возрастом у женщин. Подписи как на предыдущем рисунке. R= 0.98.

Уровень AEE определяется путем вычитания SEE из TEE, пониженного на десять процентов (для учета термической реакции на прием пищи). Все показатели измеряются в ккал или кдж в день.

В изученных нами работах были получены качественные и количественные оценки для BMR, SEE, REE, TEE и AEE. Среднее значение TEE и REE у женщин в возрасте шестидесяти лет

в нормальном физическом состоянии составляет 2115±360 и 1303±192 (ккал/день) соответственно.

У мужчин этого возраста эти же показатели составили 2755±511 и 1622±225 (ккал/день)

Была показана прямая корреляция между падением способности к потреблению O₂ с возрастом и падением сердечной активности, как у мужчин, так и у женщин (см. рис.1 и рис.2).

Было показано, что способность к потреблению O₂ у мужчин несколько выше, чем у женщин. Кроме того, было показано, что способность к потреблению O₂ с возрастом падает.

Результаты, полученные в изученных нами работах, косвенным образом подтверждают окислительный характер изнашивания организма и его старения, и позволяют сделать приблизительную оценку максимальной продолжительности жизни. Такая оценка будет сделана в будущих работах, когда появится более точное математическое описание снижения способности к потреблению O₂ с возрастом.

Литература

- [1] Новосельцев ВН, Новольцева ЖА, Яшин АИ Старение насекомых II: Гомеостатическая модель // Успехи геронтологии №4 2000 132-140;
- [2] Buchowski MS, Townsend KM, Chen KY, Acra SA, Sun M. Energy expenditure determined by self-reported physical activity is related to body fatness., Obesity research 1999 Jan;7(1):23-33
- [3] Goran MI, Poehlman ET Endurance training does not enhance total energy expenditure in healthy elderly persons. Metabolism: clinical and experimental 1992 Jul;41(7):744-53
- [4] Lemmer JT, Ivey FM, Ryan AS, Martel GF, Hurlbut DE, Metter JE, Fozard JL, Fleg JL, Hurley BF. Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons., Medicine and science in sports and exercise 2001 Apr;33(4):532-41
- [5] Novoseltsev VN, Arking R, Novoseltseva JA, Yashin AI Evolutionary optimality applied to *Drosophila* experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency., Evolution, 56(6), 2002, pp. 1136-1149
- [6] Poehlman ET Energy expenditure and requirements in aging humans., Journal of the American geriatrics society 1993 May;41(5):552-9. Review
- [7] Starling RD, Toth MJ, Carpenter WH, Matthews DE, Poehlman ET Energy requirements and physical activity in free-living older women and men: a doubly labeled water study., Journal of applied physiology 1998 Sep;85(3):1063-9
- [8] Wilson T, Tanaka H Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic capacity in men: relation to training status. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000; 278: H829-H834
- [9] Fitzgerald MD, Tanaka H, Tran ZV, Seals DS Age-related declines in maximal aerobic capacity regularly exercising vs. sedentary women: a meta-analysis. J. Appl. Physiol. 1997

Некоторые особенности динамики крыла чешуекрылых насекомых

В.Н.Аксенов¹, В.С.Шевцова², Н.Г.Снежина¹

¹Донской государственный технический университет,
²Ростовский государственный университет, Ростов-на-Дону

Последнее десятилетие отмечено резким повышением интереса специалистов ведущих мировых авиационных корпораций и исследовательских центров к изучению крылатых насекомых, что обусловлено перспективностью использования биомеханических аналогий в конструкциях летательных аппаратов нового поколения. Среди летных качеств насекомых (пока не достигнутых летательными аппаратами, созданными человеком) необходимо отнести исключительно высокую маневренность, достигаемую за счет способности управляемого изменения геометрии крыла, его высокое аэродинамическое качество и рациональный дизайн.

Многочисленными экспериментальными исследованиями установлено, что крыло насекомого, представляет собой тонкую двухслойную кутикулярную (неклеточное производное эпителия) мембрану, поддерживаемую рядом ветвящихся склеротизированных жилок, расположенных вдоль и под углом к передней кромке крыла. Чередующаяся выпуклость и вогнутость продольных жилок, являющихся продолжением кровеносной системы тела, делает поверхность крыла складчатой, придавая ему благоприятные аэродинамические характеристики.

Исследованиями скоростных видеозаписей полета насекомых [1], в том числе, с различными методами визуализации воздушных потоков [2], выделено два различных типа полета: *маиущий* полет, при котором работа крыльев асинхронна и низкая (15..30 Гц) частота взмахов, и полет за счет быстрого синхронизированного *биения* крыльев [3]. Ответ на вопрос о том, как сравнительно маложесткие крылья насекомых могут совершать колебания с частотами, достигающими 1 кГц (см. рис.1), создавая при этом необходимую для полета подъемную силу, важен не только и не столько для энтомологов, но в большей степени - для механиков и аэромехаников – специалистов по проектированию летательных аппаратов.

Сравнительно недавно упругие модули мембраны крыльев стрекоз и саранчи удалось оценить путем измерения деформаций и сил, приложенных в различных точках крыла с последующим конечноэлементным моделированием (МКЭ). У всех исследованных видов величина изгибной жесткости по размаху на 1-2 порядка оказалась большей, чем

изгибная жесткость вдоль хорды, что объясняется наличием развитой жилки на передней кромке крыла [4].

Некоторые исследователи [3] полагают, что волоски и чешуйки, покрывающие поверхность крыльев отдельных летающих насекомых могут, контролировать течение воздуха в пограничном слое, способствуя бесрывному обтеканию крыла. Однако выполненные нами наблюдения (рис.2) поверхности крыльев ряда представителей отряда чешуекрылых позволили усомниться в том, что роль чешуек ограничивается только информационной функцией и улучшением аэродинамических характеристик.

Эти наблюдения позволили установить, что чешуйчатое покрытие носит достаточно регулярный характер; чешуйки ориентированы под некоторым углом к хорде крыла, частично перекрываются, но в недеформированном состоянии крыла не соприкасаются друг с другом; чешуйки прикрепляются к «панели» крыла тонкими волосообразными отростками, и, по-видимому, не оказывают никакого влияния на статическую жесткость конструкции крыла. Однако, опыты, в которых чешуйчатое покрытие крыла бабочек было полностью удалено, показывают, что характер маховых движений крыльев сохранялся, но неудачные попытки бабочки взлететь демонстрировали резкое уменьшение жесткости крыльев после удаления чешуй.

Для изучения влияния чешуек крыла на механические свойства его конструкции крыло моделировали тонкой однородной анизотропной упругой пластинкой, механические характеристики которой заимствовали из [4]. Верхняя поверхность модели крыла была покрыта регулярно чешуйками одинаковой формы. При изгибе крыла расстояния между чешуйками уменьшаются, и соседние чешуйки смещаются друг относительно друга. В предположении, что при сближении чешуек и их скольжении друг по другу возникает сила трения, пропорциональная сближению и скорости взаимного проскальзывания, было установлено, что такое трение приводит к возникновению распределенного момента, противодействующего изгибу пластинки и пропорционального произведению квадрата кривизны на скорость ее изменения. В статике этот противодействующий момент отсутствует.

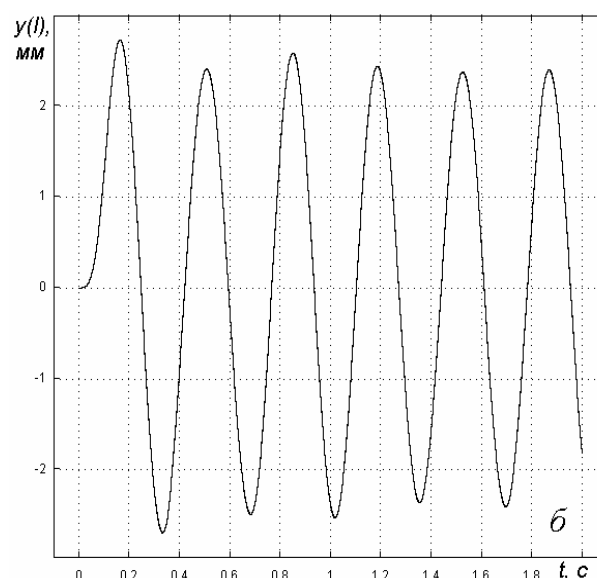
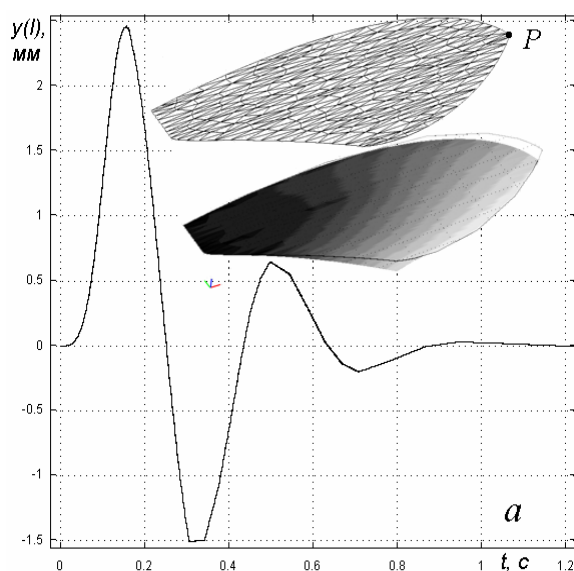


Рис.3. Колебания точки Р МКЭ-модели крыла бабочки, покрытого чешуйками (а) и лишенного чешуйчатого покрытия (б), после однократного «взмаха»

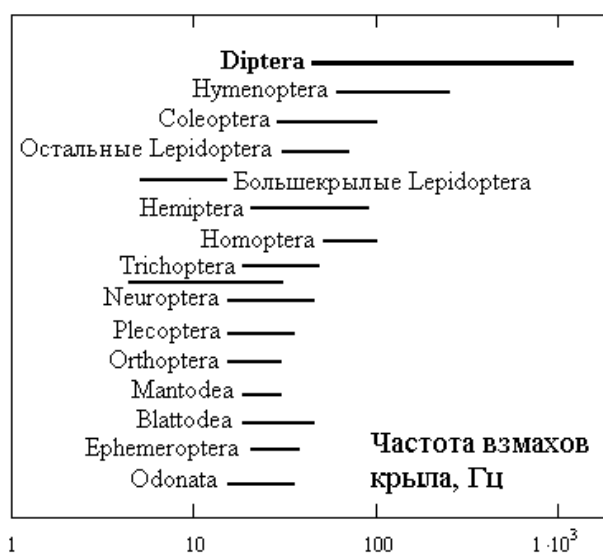


Рис.1. Частоты взмахов крыла различных отрядов насекомых

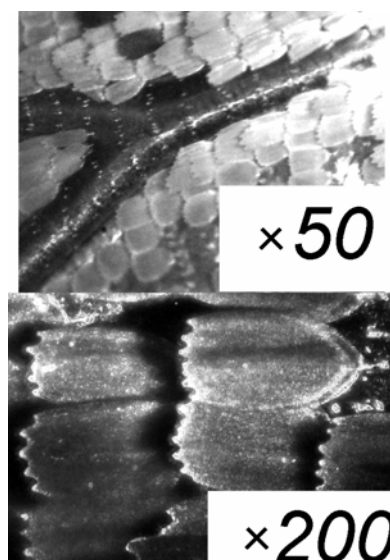


Рис.2. Чешуйчатое покрытие крыла бабочки *Aglais Urticae*

МКЭ реализация полученной модели была выполнена в системе Femlab 3.1. Размеры трехмерной модели соответствовали натурным размерам крыла бабочки. Маховое движение крыла имитировали приложением к его нижней поверхности распределенной силы, линейно увеличивающейся от комля к законцовке. Зависимость этой силы от времени имела импульсный колоколообразный характер - одна полуволна синуса, период которого отвечал первой изгибной моде колебания (~3 Гц). В динамике отслеживали изменения смещений, деформаций и напряжений в различных точках крыла. Результаты моделирования (рис.3) показали, что возникновение обусловленного наличием чешуек момента сопротивления динамическому изгибу крыла существенно увеличивает его динамическую жесткость и конструкционное демпфирование. Полученные результаты могут быть использованы при проектировании реальных авиационных конструкций, в которых управляемое демпфирование создается, например, пьезоэлектрическими актуаторами.

Работа выполнялась в рамках проекта РФФИ № 05-01-00690 и госконтракта ФЦНТП 02.442.11.7240.

Литература

- [1] Robin J. Wootton. Leading edge section and asymmetric twisting in the wings of flying butterflies // J. of Exp. Biol. – 1993. - № 180. - pp. 105-117.
- [2] Kwok M., Mittal R. Experimental Investigation of the Aerodynamics of a Modeled Dragonfly Wing Section: Student Conference AIAA – 2005.
- [3] Сви́дерский, В.Л. Полет насекомого / В.Л. Сви́дерский. – М.: Наука, 1980. – 136 с.
- [4] S. A. Combes and T. L. Daniel. Flexural stiffness in insect wings I //J. of Exp. Biol. – 2003. - № 206. – pp. 2979-2987.
- [5] Derham R., Weems D., Mathew M.B., Bussom R. The Design Evolution of an Active Materials Rotor//Proc. of the AHS 57th Annual Forum, May 9-11, 2001. – pp.30-47.

Моделирование поверхностных волновых движений крыла чешуекрылых (Surface Wave Modeling of the Wings of Lepidoptera)

Еремеев В. А.^{1,2}, Соловьев А. Н.^{2,3}, Шевцова В. С.²

¹Южный научный центр РАН, ²Ростовский госуниверситет,

³Донской государственный технический университет
eremeyev@math.rsu.ru, soloviev@math.rsu.ru, barbaragen4@mail.ru

In the paper we propose the multiscale mathematical model of the surface waves in the wings of Lepidoptera. The wings have a complex structure consisting of base surface and thin filaments with scales. We used the linear plate theory with attached flexible beams. The dynamics of this structure was investigated for the discrete set of beams as well as for continuous distribution of beams. In the latter case we propose the effective layer on the base surface of the wing. The layer has special dynamic properties and essentially influence on the surface wave in the wing and natural frequencies.

1 Введение

Как показывают экспериментальные исследования, поверхности крыльев многих насекомых покрыты некоторыми регулярными структурами (ворсинки, чешуйки и т.д.), подобными представленным на рис. 1. Эти структуры имеют собственные степени свободы в той или иной степени связанные параметрами движения самой поверхности. Одним из способов описания взаимодействия этих объектов с крылом является введение некоторого эффективного слоя, имеющего определенные волновые свойства, связанные с динамикой поверхностных структур.

Интерес к исследованию движения крыльев насекомых напрямую связан с возможностью использования аналогичных структур в авиационной технике.

Многочисленными экспериментальными исследованиями установлено, что крыло насекомого представляет собой тонкую двухслойную кутикулярную (неклеточное производное эпителия) мембрану, поддерживаемую рядом ветвящихся склеротизированных жилок, расположенных вдоль и под углом к передней кромке крыла. Чередующаяся выпуклость и вогнутость продольных жилок, являющихся продолжением кровеносной системы тела, делает поверхность крыла складчатой. Чешуйчатое покрытие носит достаточно регулярный характер (рис. 1). Чешуйки ориентированы под некоторым углом к хорде крыла, частично перекрываются, но в недеформированном состоянии крыла не соприкасаются друг с другом. Они прикрепляются к «панели» крыла тонкими волосообразными отростками, и, по-видимому, не оказывают никакого влияния на статическую

жесткость конструкции крыла. Однако, опыты, в которых чешуйчатое покрытие крыла бабочек было полностью удалено, показывают, что характер маховых движений крыльев сохранялся, но неудачные попытки бабочки взлететь демонстрировали резкое уменьшение жесткости крыльев после удаления чешуй.

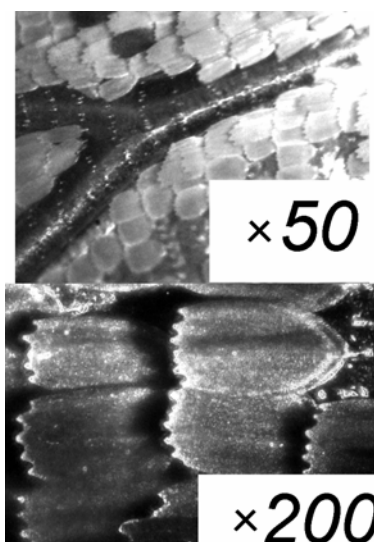


Рис. 1. Поверхность крыла бабочки *Aglaia urticae*

Таким образом, чешуйки существенно влияют на аэродинамические характеристики крыльев. Среди многочисленных исследований крыльев насекомых отметим [1–4].

2 Математическая модель

Поверхность крыла будем моделировать упругой пластинкой, а распределенные по его поверхности чешуйки – упругими балками с закрепленными на конце массами (рис. 2). Уравнения движения пластины возьмем в форме [5, 6]

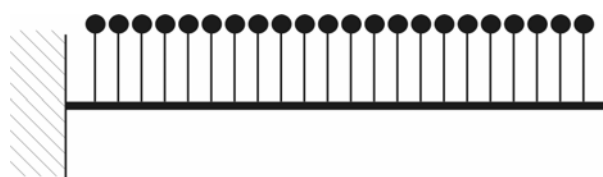


Рис. 2. Модель крыла: пластина с распределенными по поверхности упругими балками с массами.

$$D\nabla^4 w + \rho h \frac{\partial^2 w}{\partial t^2} = q, \quad (1)$$

где D – жесткость пластины на изгиб, ρ – плотность, h – толщина, w – прогиб, q – поперечная нагрузка, связанная с воздействием балок, которые вертикально закреплены на поверхности пластины в точках $r_k = (x_k, y_k)$ ($k = 1, 2, \dots, m$). Уравнения продольных и поперечных колебаний, а также краевые условия на конце k -го стержня имеют вид [6]

$$\rho_k E_k \frac{\partial^2 v_k}{\partial t^2} = E_k F_k \frac{\partial^2 v_k}{\partial z^2}, \quad \frac{\partial v_k}{\partial z}(l_k, t) = \frac{m_k}{E_k F_k} \frac{\partial^2 v_k}{\partial t^2}(l_k, t),$$

$$\rho_k F_k \frac{\partial^2 u_k}{\partial t^2} + E_k I_k \frac{\partial^4 u_k}{\partial z^4} = 0, \quad (2)$$

$$\frac{\partial^2 u_k}{\partial z^2}(l_k, t) = 0, \quad \frac{\partial^3 u_k}{\partial z^3}(l_k, t) = \frac{m_k}{E_k I_k} \frac{\partial^2 u_k}{\partial t^2}(l_k, t).$$

В (2) l_k – длина, F_k – площадь поперечного сечения, I_k – момент инерции, E_k и ρ_k – модуль Юнга и плотность k -го стержня, m_k – величина сосредоточенной на конце стержня массы. Уравнения (1), (2) также дополняются условиями согласования для неизвестных функций $w(x, y, t)$, $v_k(z, t)$ и $u_k(z, t)$ при $z = 0$, $(x, y) = r_k$, которые здесь не выписаны из-за недостатка места.

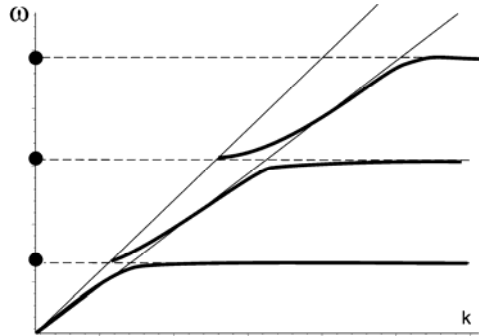


Рис. 3. Дисперсионные кривые

Уравнения (2) имеют решение в виде гармонических колебаний [6]: $v_k(z, t) = V_k(z)e^{i\omega t}$ и $u_k(z, t) = U_k(z)e^{i\omega t}$, которое вместе с условиями согласования позволяет определить вид нагрузки q в уравнении (1) как функцию от $w(r_k, t)$ и характеристик стержней. Учитывая, что число чешуек (а, соответственно, и числа балок) на поверхности достаточно велико, возможно заменить дискретное распределение балок по поверхности пластины на непрерывное. Таким образом, система уравнений (1), (2) может быть сведена к уравнению вида (1) с нагрузкой q , зависящей от прогибов (специальный случай винклеровского основания). Тем самым, распределенные по поверхности чешуйки можно

рассматривать как некоторый слой, обладающий специальными динамическими свойствами, в частности, сопротивлением изгибу только в случае динамических деформаций и податливостью, зависящей от частоты ω .

Характерный вид дисперсионных кривых в случае равномерного непрерывного распределения балок по поверхности пластины приведен на рис. 3. Здесь пунктирные линии соответствуют значениям собственных частот одной балки. Из рис. 3 следует, что при частотах, близких к этим значениям, колебания локализуются в слое чешуек и волны вдоль поверхности крыла не распространяются.

Представленные выше методы анализа были использованы в динамических задачах для систем с решетками нанокристаллов [7, 8].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержки РФФИ (05-01-00734, 05-01-00690, 06-01-08-041), Фонда поддержки отечественной науки, программы фундаментальных исследований ОЭМПИУ РАН и госконтракта ФЦНТП 02.442.11.7240.

Литература

- [12] R. J. Wootton. Leading Edge Section And Asymmetric Twisting in the Wings of Flying Butterflies. *J. of Exp. Biol.* (180), pages 105-117, 1993.
- [13] Kwok M., Mittal R. Experimental Investigation of the Aerodynamics of a Modeled Dragonfly Wing. *Section: Student Conference AIAA*, - 2005.
- [14] В. Л. Свидерский. Полет насекомого М.: Наука, 1980. 136 с.
- [15] S. A. Combes and T. L. Daniel. Flexural Stiffness in Insect Wings. *J. of Exp. Biol.* (206), pages 2979-2987, 2003.
- [16] А. С. Вольмир. Нелинейная динамика пластинок и оболочек. М.: Наука, 1972, 432 с.
- [17] Ю. Н. Работнов. Механика деформируемого твердого тела. М.: Наука, 1988, 712 с.
- [18] В. А. Еремеев, А. Н. Соловьев. О волновых свойствах поверхностной решетки нанокристаллов. Тр. Межд. научн. конф. «Тонкие пленки и наноструктуры». 22-26.11.2005. М.: МИРЭА, 2005. Ч. 1. С. 11-15.
- [19] В. А. Еремеев, Е. А. Иванова, Н. Ф. Морозов, А. Н. Соловьев. Об определении собственных частот нанообъектов. *Доклады РАН*. Т. 406(6). С. 756-759, 2006.

Computer simulations of electrical activity in the heart

R. R. Aliev

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics
Puschino, Moscow Region, 142290 Russia.
rubin@iteb.ru; [http:// www.musc.edu/~aliev](http://www.musc.edu/~aliev)

Computer simulations of electrical activity in the heart involve three levels of complexity: simulations of a single myocyte, a slab of tissue and the whole organ. I present simulations of a single SAN cell and the effect of ACh and of vagal stimulations. Secondly, the phenomena of graded propagation and vulnerability are studied in simulations and in the experiment. Thirdly, examples of simulations of excitation propagation in a 3D model of canine ventricles are presented.

1 Simulations of a single cell: SAN pacemaker.

Simulations of an electrical activity of Sinoatrial Node (SAN) cells have been carried out with the help of a detail ionic model. The model includes an accurate description of fifteen membrane currents, accounts for the variance of intracellular ion concentrations, the function of the Sarcoplasmic Reticulum (SR) and Calcium binding to Troponin C, Calmodulin and Calsequestrin (fig.1). The model distinguishes central

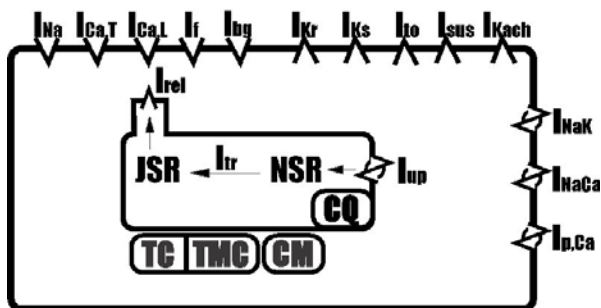


Fig.1. Scheme of a SAN cell model. Outlined are the membrane currents. SR currents and Ca-binding proteins are in the center.

and peripheral SAN cells, accounts for the effect of ACh on I_{Ca} , I_f and on I_{Kach} .

The model was used to study the role of the depolarization rate in a chronotropic effect [1], to study excitability of SAN cells partly suppressed by ACh [2], time course of the intracellular ionic homeostasis under the influence of ACh (fig.2) [3], cessation of intrinsic oscillations during a preautomatic pause (overdrive suppression) [4]. Recent computer simulations of phasic stimulation of SAN pacemakers show that electric and vagal stimulation may result not only in a negative, but in the positive chronotropic effects as well [5]. Preliminary results of ongoing experiments with microelectrode intracellular potential registration are in accordance with the theoretical predictions.

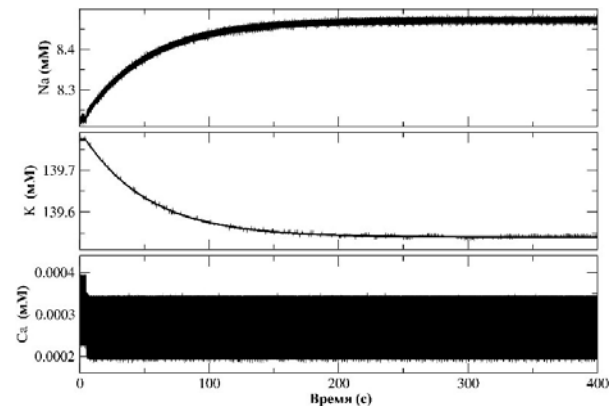


Fig.2. Shift of intracellular ionic concentrations as a result of 25 nM ACh. Note different time scales: slow processes for Na and K ions, and fast for Ca ions.

2 Graded excitation propagation and vulnerability in the heart.

Computer simulations of autowaves in a general model of excitable tissue have revealed damped waves (DW) to occur near the boundary of vulnerable window [6]. A damped wave either quickly loses its energy, speed, and vanishes; or it may be transformed into a high amplitude stationary propagating wave. In the latter case a cascade of such transformations have been observed in simulations, which in a real cardiac tissue means an existence of an undesirable arrhythmogenic source of waves [6]. Recent experiments on a slab of a rabbit ventricle have confirmed the theoretical predictions [7]. The measured in an experiment dynamics were strikingly close to those predicted in simulations (fig.3) despite the fact that in simulations not a detail, but a general-purpose model of excitable media have been used.

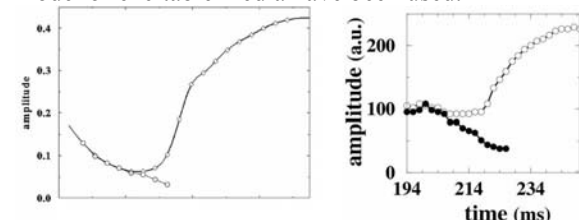


Fig.3. Amplitude of damped waves in computer simulations (left, [6]) and in the experiment (right, [7]). DW can either loose amplitude and vanish, or, after a transient, gain the amplitude and turn into a stationary propagating wave.

3 Simulations of transmural propagation in a 3D model of canine ventricles.

The overall goal of computer simulations is to create a model of the whole organ «*in silico*». With respect to the heart such a model would include a rather detailed description of electrical activity in atria and ventricles, and the following mechanical contractions of the heart to pump blood. The limited computer power and limited knowledge of some mechanisms of heart functionality makes such a universal model to be realized not now but in the next decades. Currently a few aspects of electrical propagation in three dimensions can be studied. An example of such dynamics is transmural propagation of excitation in ventricles. The model accounts for an anatomically precise geometry of canine ventricles, realistic 3D fibre structures. It is possible to utilize either a general-purpose or detailed ionic models of membrane dynamics, a simple cable equation or bi-domain type of connectivity.

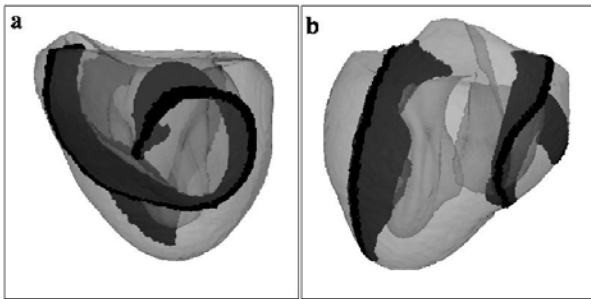


Fig.4 An example of transmural propagation in ventricles utilizing a simplified model of membrane dynamics but a realistic geometry of the medium [8].

The result of simulations is transmural propagation of excitation (fig.4), which is impossible to observe in an experiment, because no experimental technique allows registrations of electrical potentials transmurally. Pushing towards an «*in silico*» model of the whole heart is the goal of ongoing computer simulations.

The work is supported by an RFFI grant 04-04-48777.

References

- [1] R.R. Aliev, V.V. Fedorov and L.V. Rozenshtaukh. Doklady Bio.Sci. 397, 288-291 (2004).
- [2] R.R. Aliev, V.V. Fedorov and L.V. Rozenshtaukh. Doklady Bio.Sci. 402, 223-225, (2005).
- [3] R.R. Aliev, L.M. Chailakhyan. Doklady Bio.Sci. 402, 236-239, (2005).
- [4] R.R. Aliev, L.M. Chailakhyan. Doklady Bio.Sci. 402, 251-253, (2005).
- [5] R.R. Aliev, and L.V. Rozenshtaukh. Rus. J. Physiol. (2006, in press).
- [6] Aliev, R.R. and Panfilov, A.V. Phys. Rev. E 52(3), 2287-2293 (1995).
- [7] V.Y. Sidorov, R.R. Aliev, M.C. Woods, F. Baudenbacher, P. Baudenbacher, and J.P. Wikswo. Phys. Rev. Lett., **91**(20), 208104-4 (2003).
- [8] Aliev, R.R. and Panfilov, A.V. Chaos, Solitons and Fractals, **7**(3) 293-301 (1996).

Распределение эритроцитов человека по размерам при кислотной и осмотической нагрузке: опыт применения техники малоуглового светорассеяния.

И.В.Миндукшев¹, В.В.Кривошлык², П.С.Никаноров², В.Б.Осташев², И.Э.Джагацпанян²,
А.И.Кривченко¹

¹Институт Эволюционной Физиологии и Биохимии им.И.М.Сеченова РАН, С.Петербург
²НПФ «ЛЮМЭКС», С.Петербург

Существует ряд предпосылок предполагать, что транспортные функции эритроцитов газового (электролитного) обмена и их деформационные характеристики достаточно тесно сопряжены. Кроме достаточно понятного факта необходимости деформирования клетки для проникновения в капиллярные сосуды диаметром около 2 мкм, можно отметить и другой пример этой сопряженности. Белок полосы III (Cl⁻/OH⁻обменник или Cl⁻/HCO₃⁻обменник), посредством которого обеспечивается транспорт двуокиси углерода (CO₂), является белком мембраны сцепленным с цитоскелетом. Дефекты этого белка, приводят к нарушению одновременно, как транспортных, так и деформационных характеристик эритроцитов. Исходя из этой парадигмы актуальность разработки новых методологических подходов, позволяющих оценивать в клинической практике гемолитические анемии, вызванные аномалиями эритроцитов, является актуальной задачей. По-видимому, недостаточно просто выявлять аномалии морфологии эритроцитов, а требуется разработка функциональных тестов, позволяющих адекватно оценивать деформационные характеристики эритроцитов, что позволит более точно характеризовать молекулярные механизмы анемий различной этиологии.

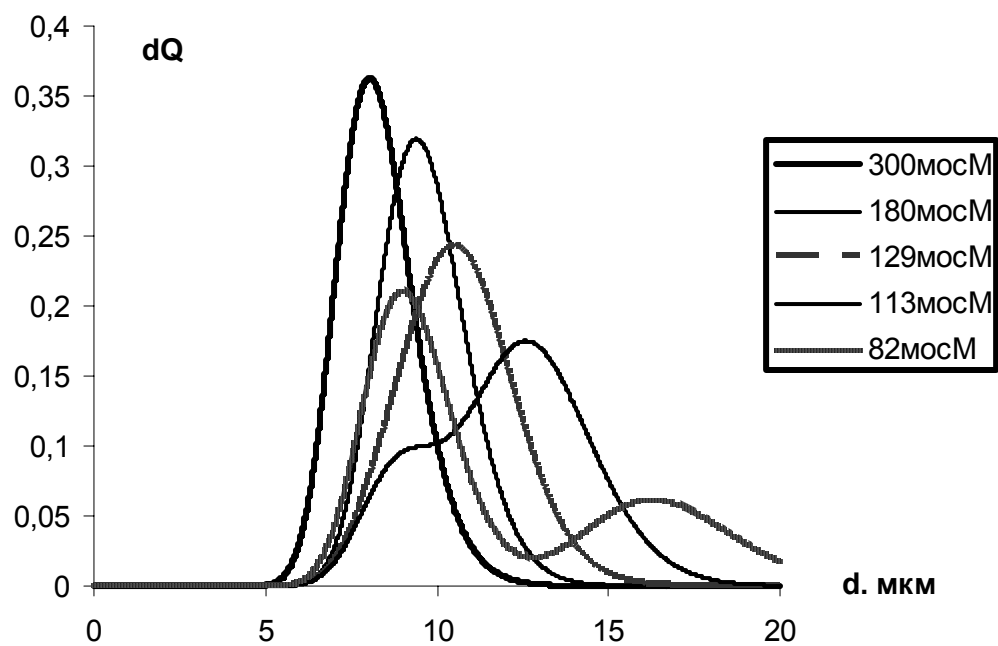
В нашей работе исследовались функциональные характеристики эритроцитов при осмотической и кислотной нагрузке методом малоуглового светорассеяния. Метод реализован на лазерном анализаторе размеров частиц «ЛАСКА-1К» (НПФ «ЛЮМЭКС», С.Петербург). Анализатор позволяет проводить кинетические исследования трансформации клеток, и оценивать распределение частиц по размерам в выбранных кинетических точках. Для определения функции распределения частиц по размерам, рассчитываемой по измеряемой индикатрисе рассеяния света, необходимо решить обратную задачу рассеяния. Эта задача относится к классу некорректных и не имеет однозначного решения. Был использован следующий подход к решению этой задачи. Индикатриса рассеяния преобразовывалась в функцию, которая достаточно близко линейно зависит от размеров с

вводом дополнительных коэффициентов. Значения вводимых коэффициентов устанавливаются экспериментально при предъявлении стандартов, с известной функцией распределения. Применялись американские стандарты: SRM659, SRM1003с и европейские стандарты: BSR070, BSR066. После установления величины вводимых коэффициентов (калибровка анализатора), оптимизация решения обратной задачи проводилась итерационным методом, при сравнении теоретически рассчитанной индикатрисы (с найденным функционалом распределения) с экспериментальной индикатрисой.

Показано, что в гипоосмотической среде эритроциты человека, увеличиваются в размерах (набухают) от начального диаметра около 8 мкм до величины порядка 11.5 мкм: осмотичность среды от 300мосМ до 130 мосМ. При дальнейшем уменьшении осмотичности среды, наблюдается гемолиз эритроцитов, при этом распределение частиц по размерам становится полимодальными: можно выделить две популяции эритроцитов.

В условиях кислотного гемолиза (вызванного 1mM HCl (pH=2.9) или лимонной кислотой 1.16mM (pH=4.6)) также наблюдается набухание эритроцитов предшествующее гемолизу, но предельная величина диаметра меньше, - около 10 мкм. При этом наблюдается промежуточная фаза, регулируемого уменьшения объема (RVI). По-видимому, несмотря на сходность предшествования набухания гемолизу в обеих нагрузках, их механизмы различны. Начальная фаза кислотного гемолиза связана с функционированием Cl⁻/OH⁻обменника, и последующего входа ионов натрия (соответственно воды). Можно предположить, что это функционирование Cl⁻/OH⁻обменника, сказывается на цитоскелетной структуре клетки, в силу чего уменьшается предельная величина объема эритроцитов, выше которой клетки гемолизируют.

Распределение эритроцитов по размерам при различной осмотичности среды



Прогнозирование ритмов сердца человека

О.Н.Бодин, Е.А.Гладкова, Л.А.Мулюкина

Пензенский Государственный Университет,
г. Пенза, 440026, ул. Красная, 40;

bodin_O@inbox.ru

В современном мире в условиях напряженной работы и постоянных стрессов многие люди страдают заболеваниями сердца. Часто при этом болезнь обнаруживается на стадии обострения, когда необходимы серьезное лечение и большие финансовые затраты. Во избежание подобной ситуации необходимо профилактическое обследование. В настоящее время функциональная диагностика располагает различными инструментальными методами исследования. Некоторые из них доступны только узкому кругу специалистов. Самым доступным методом исследования сердечно-сосудистой системы (ССС) является электрокардиография. По изменениям ЭКГ пациента врач определяет состояние СССР. Среди заболеваний СССР аритмии по тяжести последствий (летальности) занимают второе место после ишемической болезни сердца. Природа возникновения аритмий разнообразна и может быть вызвана:

- нарушением функции автоматизма синусового узла (СУ);
- эктопическими комплексами;
- мерцанием и трепетанием;
- нарушением функции проводимости.

Целью настоящего доклада является исследование и прогнозирование блокады атриовентрикулярного узла (АВУ) II степени, при которой происходит прогрессирующее удлинение интервала между сокращениями предсердий и желудочков, приводящее к выпадению биения желудочков. Данные ритмы известны под названием ритмов Венкебаха.

Построена модель для исследования распространения возбуждения от СУ по предсердиям до АВУ на основе модели распространения возбуждения Алиева-Панфилова (МАП). Подобраны параметры МАП для различных анатомических частей сердца с учетом формы трансмембранного потенциала действия.

Построенная модель позволяет изменять частоту импульсов возбуждения СУ, скорость распространения возбуждения по миокарду и рефрактерность среды распространения возбуждения.

Для прогнозирования ритмов сердца человека регистрируется ЭКГ до и после нагрузки. Далее по временным характеристикам ЭКГ пациента настраивается модель для исследования распространения возбуждения от СУ по предсердиям до АВУ и строится кривая функции восстановления электрической активности АВУ. По результатам ее исследования строится график функции Кантора, отражающий зависимость возможных ритмов сердца от частоты импульсов, вырабатываемых СУ. Анализ графика функции Кантора позволяет определить, при какой ЧСС у данного пациента может появиться периодика Венкебаха.

Полученные в ходе моделирования и исследования результаты прогнозирования требуют клинического подтверждения.

Таким образом, данный подход и методика позволяют спрогнозировать, и, следовательно, предотвратить возникновение различных ритмов Венкебаха и связанных с ними аритмий.

Разработка математической модели развития вируса гепатита С в гепатоците

В.М.Руденко, У.В.Коротков

Центр «Биоинженерия» РАН
u102095@diapodolsk.ru

Целью данной работы являлась разработка математической модели развития вируса гепатита С (HCV) в гепатоците. Было создано программное обеспечение, позволяющее оценить характеристики системы вирус-гепатоцит во времени и визуализировать полученные результаты. Разработанное ПО можно использовать для изучения процесса инфицирования HCV при различных начальных условиях и параметрах системы без применения дорогостоящих животных моделей.

1 Введение

Наиболее актуальным направлением в биоинформатике на сегодняшний день является создание динамических моделей сложных биологических систем и генетических сетей. Для этих целей обычно применяются математические методы, основанные на формализме сетей Петри [2] или системах линейных дифференциальных уравнений [4]. В данной работе мы предлагаем новый подход к решению поставленной задачи - моделирование биологической системы вирус-клетка с использованием линейного динамического программирования.

В качестве исследуемого объекта нами был выбран вирус гепатита С. Изучение HCV является чрезвычайно важной задачей, поскольку гепатит С относится к числу одних из самых опасных заболеваний человека. Характерной чертой HCV является его способность к уходу от иммунного ответа хозяина и астрономически высокий темп репликации. Благодаря этим свойствам вирус обладает высокими способностями к персистенции. Практически 80% случаев заболевания гепатитом С переходят в хроническую фазу. У заболевших в течении последующих 15-20 лет велика вероятность развития цирроза и рака печени. Еще одним неприятным свойством HCV является то, что он плохо реплицируется в клеточных культурах *in vitro*. Отсутствуют и подходящие животные модели, за исключением шимпанзе. Правда недавние исследования показали возможность выделения и изучения вируса в клетках головного мозга

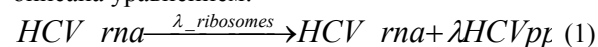
новорожденных мышей и huh7 линиях клеток. Однако такие модели дорогостоящи [1,3].

Таким образом, построение компьютерной модели вируса гепатита С крайне важно для изучения жизненного цикла вируса и механизмов его влияния на иммунную систему человека.

2 Модель развития вируса гепатита С в гепатоците

2.1 Система вирус-гепатоцит

Вирус гепатита С не обладает способностью к репликации вне клеток печени, за очень редким исключением. Поэтому целесообразным является создание модели клетки, внутри которой функционирует вирус. Клетку мы представляем в виде замкнутой системы, внутри которой могут находиться различные вещества или компоненты. Термином «вещество» будем обозначать различные биологические молекулы, такие как вирусная РНК, вирусные и клеточные белки, матричные РНК, а также другие субстанции: ионы различных металлов, комплексы молекул и даже отдельные вирионы HCV. Между веществами системы возможно протекание химических и «биологических» реакций с образованием других веществ. Например, реакция формирования полипептидной цепи (HCVpp) по вирусной РНК (HCV_rna), которая одновременно служит матрицей для трансляции белков HCV может быть описана уравнением:



Данное уравнение показывает, что с одной цепи РНК при наличии λ клеточных рибосом копируется λ копий полипептида.

С помощью аналогичных уравнений можно описать все стадии жизненного цикла вируса в клетке, а также различные метаболические пути в зараженном гепатоците, в частности синтез белков иммунного ответа.

2.2 Модель

Цель моделирования – посмотреть изменение количества молекул каждого вещества (или концентраций веществ) в клетке с течением времени. Обозначим вещества через $(X_1, X_2, \dots, X_N)$, а через $(C_1^i, C_2^i, \dots, C_N^i)$ – концентрации этих веществ в i момент времени. Концентрация веществ во времени может меняться вследствие

процессов их естественной деградации и в ходе реакций, происходящих в клетке. Все возможные реакции представим в виде системы уравнений:

$$\sum_{i=1}^N a_{li} X_i \rightarrow \sum_{i=1}^N b_{li} X_i \quad l=1..m \quad (2)$$

где m - число реакций, которые потенциально могут протекать в клетке при условии наличия нужных веществ. Параметры a_{ij} и b_{ij} – показывают количество молекул каждого вещества, участвующего в реакции и продуктов реакции соответственно. Если вещество не является исходным или результирующим продуктом реакции, соответствующие коэффициенты равны 0.

Будем рассматривать дискретные моменты (или шаги) времени по продолжительности равные среднему времени протекания реакций системы (2). При этом предполагается, что в записанных реакциях присутствуют необходимые катализаторы (в качестве входных и выходных продуктов), поэтому время выполнения реакций достаточно мало и примерно одинаково для различных реакций. Если существует реакция, скорость которой значительно превышает скорости остальных реакций системы, ее следует объединить в одно уравнение со смежной реакцией. Смежными с реакцией Y будем называть реакции двух типов:

1) реакции, в результате которых образуются продукты, использующиеся в качестве входных в реакции Y и 2) реакции, в которых используются продукты реакции Y .

Модель строится в предположении, что в каждый момент времени могут протекать все реакции, для которых существуют исходные продукты, и система всегда стремится максимизировать общее число протекающих реакций. При этом необходимо учесть, что количества веществ каждого вида, участвующих в реакциях, не превышают их концентрации.

Алгоритм, описывающий поведение системы во времени можно сформулировать следующим образом. Выполнять последовательно в цикле для каждого момента времени шаги 1-2.

Шаг 1. Решить задачу максимизации суммарного количества реакций (3), при выполнении ограничений на концентрации веществ (4).

$$MAX(F^i) = \sum_{j=1}^m Y_j^i \quad (3)$$

где Y_j – число реакций j типа.

$$\sum_{j=1}^m a_{jk} Y_j^i \leq C_k^i \quad k=1..N \quad (4)$$

Задача (3),(4) является задачей линейного динамического программирования, которую можно решить, используя симплекс-метод.

Шаг 2. Вычислить новые концентрации веществ по формуле:

$$C_k^{i+1} = (1 - \delta_k) * (C_k^i - \sum_{j=1}^m a_{jk} Y_j^i + \sum_{j=1}^m b_{jk} Y_j^i) \quad k=1..N \quad (5)$$

Первый множитель формулы учитывает естественный распад биологических молекул с течением времени. δ_k – доля молекул k вещества, которые деградируют за единицу времени, a_{jk} –

коэффициент, показывающий количество единиц k вещества участвующего в реакции j типа, b_{jk} – показывает сколько единиц вещества k образуется в результате реакции j типа.

3 Результаты и обсуждение

Модель вирус-гепатоцит, представленная в предыдущем разделе, была реализована в виде программного комплекса на языке Visual C 6.0. В качестве входных параметров программы используются перечень компонентов системы, включающий начальные концентрации и степени деградации каждого, список реакций и описание реакций, входные/выходные продукты, коэффициенты в уравнениях реакций. Входные данные хранятся в базе данных Microsoft Access и могут быть скорректированы пользователем. Работа программы заключается в заполнении массивов концентраций компонентов системы в каждый момент времени. Далее по этим данным строятся диаграммы, позволяющие визуально оценить степень инфицирования гепатоцита.

Мы протестировали разработанную модель на примере простейших случаев развития вируса HCV в гепатоците. Первый случай – эволюция вируса при отсутствии иммунного ответа со стороны хозяина. При этом наблюдается быстрое увеличение числа вирионов и вирусных белков в клетке. Для вирусной РНК характерен экспоненциальный рост. Второй случай отличается от первого появлением интерферон (IFN)-зависимого иммунного ответа при накоплении двойной цепи вирусной РНК в клетке. IFN активизирует PKR (IFN-зависимую протеин киназу), которая катализирует фосфорилицию α -субъединицы eIF2, и таким образом, блокирует трансляцию вирусных белков. В этом случае поведение модели также совпадает с ожидаемым. После появления достаточного количества dsRNA начинается синтез PKR, которая со временем блокирует все вирусные РНК. С течением времени наблюдается полная элиминация вируса из клетки.

В дальнейшем мы предполагаем дополнить систему вирус-гепатоцит, включив в нее информацию о всех известных на сегодняшний день взаимодействиях между вирусом, его белками и РНК и генами человека.

Несмотря на то, что для простых случаев разработанная математическая модель адекватно отражает поведение системы вирус-гепатоцит, она имеет существенные ограничения. Это связано прежде всего со сложностью рассматриваемого биологического объекта и наличия огромного количества неизвестных параметров, начиная от относительных скоростей реакций и заканчивая метаболическими путями, на которые влияет присутствие в гепатоците чужеродных белков.

Тем не менее, считаем, что использование линейного динамического программирования для описания биологических процессов является

перспективным. Преимуществом модели во-первых является ее универсальность. Она заключается в том, что добавление, удаление, изменение состава веществ в клетке, вида и количества реакций не меняет алгоритма, заложенного программу. Таким образом, разработанное программное обеспечение может быть использовано при исследовании процессов развития любого вируса (не только HCV) в любой живой клетке. Во-вторых модель гибка и легко настраивается. Например, согласно описанной модели на каждом шаге максимизируется общее количество реакций системы. При этом предполагается, что протекание реакций разных типов равновероятно. На практике это условие может не выполняться в зависимости от температуры, уровня pH и т.д. В этом случае модель предусматривает введение коэффициентов в целевую функцию:

$$MAX(F^i) = \sum_{j=1}^m W_j^i Y_j^i \quad (6)$$

где W_j^i – веса, показывающие насколько более вероятным событием является протекание реакции j типа по отношению к остальным в i момент времени.

Следующее усовершенствование модели касается принципа оптимальности. В реальности трудно представить, чтобы биологическая система «работала» по максимуму, на все 100%, и к примеру, полностью использовала в ходе реакций вещество X. Естественно предположить существование ограничений на минимальное количество каждого вещества в клетке. Данными ограничениями можно дополнить систему (4).

В заключении можно отметить, что в ходе работы была решена задача создания математической модели эволюции вируса в клетке и соответствующего программного обеспечения. Разработанное ПО может быть использовано при исследовании развития вируса в гепатоците при различных начальных условиях. Добавление в систему новых веществ и изучение при этом поведения вируса окажется полезным для поиска новых лекарств и вакцин против вируса гепатита С.

Литература

- [1] A.V.Ivanov, A.O.Kuzyakin, S.N.Kochetkov. Molecular biology of the hepatitis C virus. In *Uspekhi biologicheskoi khimii*, volume 45, pages 37-86, 2005
- [2] M.Mayo. Learning Petri net models of non-linear gene interactions, In *BioSystems*, volume 82, pages 74-82, 2005
- [3] V.Racanelli. Hepatitis C virus infection: when silence is deception. In *Trends Immunologies*, volume 24(8), pages 456-464, 2003
- [4] D.Wodarz. Mathematical models of immune effector responses to viral infections: Virus control versus the development of pathology. In *Journal of Computational and Applied Mathematics*, volume 184, pages 301-319, 2005

Аннотация биологических функций аминокислотных последовательностей

Е. Коротков

Центр «Биоинженерия» РАН
bioinf@yandex.ru

Мы обнаружили, что более 200 белковых семейства обладают скрытой периодичностью, которая является специфичной для каждого белкового семейства. Скрытая периодичность была найдена в более чем 70% аминокислотных последовательностях, принадлежащих к белковому семейству. Для каждого белкового семейства был получен свой профиль скрытой периодичности, характерный только для данного белкового семейства. Обсуждается возможность аннотации биологической функции аминокислотных последовательностей при помощи циклического профиля..

Изучение периодичности аминокислотных последовательностей может способствовать пониманию структурной организации белковых последовательностей и её связи со структурой белков и их эволюцией. В 1970г S.Ohno высказал гипотезу, что основным механизмом эволюции являются дупликации и дивергенция последовательностей оснований ДНК. На уровне генов такой механизм эволюции может создавать новые кодирующие последовательности посредством множественных дупликаций сравнительно коротких последовательностей ДНК (в несколько десятков или сотен нуклеотидов) с последующей их эволюционной дивергенцией. Если процесс образования генов посредством множественных tandemных дупликаций был достаточно массовым, то кодирующие нуклеотидные и соответствующие им аминокислотные последовательности должны сохранять в своей структуре следы tandemных дупликаций в виде определенной периодичности. Естественно предполагать, что такую периодичность достаточно трудно обнаружить в современных генах из-за значительной дивергенции исходной последовательности посредством накопления замен оснований, а также их делеций и вставок. Мы можем также предполагать, что все последовательности современных генов, произошедшие так или же иначе от одного предка (созданного множественными tandemными дупликациями), будут обладать такой сильно размытой периодичностью, которую можно

было бы заметить и на аминокислотном уровне. Из этой гипотезы следует, что аминокислотные последовательности, выполняющие одни и те же биологические функции, должны обладать похожей слабо выраженной периодичностью. Например, такими аминокислотными последовательностями могут быть последовательности NAD⁺ связывающего домена, последовательности активных центров различных протеинкиназ и аминокислотные последовательности многих других активных центров белков.

Однако разработанные математические методы и подходы выявили периодичность только у сравнительно небольшого класса белков. Мы ранее показали (21), что методы поиска периодичностей в символьных последовательностях, основанные на преобразовании Фурье и на динамическом программировании, обладают рядом существенных ограничений, которые мешают обнаружить слабо выраженную периодичность в символьных последовательностях. В частности, динамическое программирование позволяет в основном выявлять периодичность со вставками и делециями символов, но при достаточно высоком уровне гомологии между повторами, которая задается использованием определенных матриц весов для совпадений символов (типа PAM или BLOSUM). Методы, основанные на преобразовании Фурье, не способны выявить периодичность с делециями и вставками символов, а также слабо выраженную периодичность с длиной периода сравнимой или же более, чем размер алфавита анализируемой символьной последовательности [1].

Для поиска слабо выраженной периодичности или же скрытой периодичности в символьных последовательностях мы ранее разработали метод Информационного Разложения (ИР), который лишен многих недостатков, присущих методам, основанным на преобразовании Фурье и на динамическом программировании [1]. ИР позволяет обнаруживать очень слабо выраженную периодичность в разнообразных символьных последовательностях [1,2]. Однако ИР метод в его настоящем виде не позволяет обнаруживать слабо выраженную периодичность в присутствии делеций и вставок символов. Это привело к тому, что мы можем найти скрытую периодичность только у

незначительной части аминокислотных последовательностей из белкового семейства. Это явилось причиной того, что мы разработали метод Разложения Шума (РШ) для обнаружения слабо выраженной периодичности заданного вида методами динамического программирования. При этом РШ метод использует матрицу скрытой периодичности найденную ИР в аминокислотной последовательности из какого-либо белкового семейства. Совместное применение ИР и РШ методов на сегодняшний день позволило уже обнаружить слабо выраженную или же скрытую периодичность в более чем 80% NAD⁺ связывающих сайтах, а также у еще 16 различных белковых семейств [3].

Полученные нами ранее результаты ставят на повестку дня вопрос – а на сколько общим можно считать закономерность присутствия скрытой или же слабо выраженной аминокислотной периодичности в активных центрах разнообразных

белков? Поэтому задачей настоящей работы было показать, что скрытая периодичность свойственна не отдельным белкам, а она свойственна от 70% до 100% аминокислотных последовательностей, принадлежащих к одному белковому семейству. В настоящей работе мы приводим данные о скрытой периодичности в 200 различных по биологической функции белковых семействах, специфичной для каждого белкового семейства. Эти результаты делают возможным поиск циклических профилей во всех известных белковых семействах и аннотацию биологической функции последовательности по набору циклических профилей [4-5].

References

- [1] Korotkov E.V., Korotkova M.A., Kudryashov N.A. (2003) *Phys. Lett. A*, 312, 198-210.
- [2] Ласкин А.А., Коротков Е.В., Чалей М.Б., Кудряшов Н.А.(2003) *Молекулярная Биология*, 37, 561-570.
- [3] Laskin A.A., Korotkov E.V., Kudryashov N.A. (2004) in book: *N. Bioinformatics of genome regulation and structure* (Kolchanov and R.Hofstaedt editors), New-York: Kluwer press, 135-144.
- [4] Laskin AA, Kudryashov NA, Skryabin KG, Korotkov EV. *Comput Biol Chem.* 2005 29(3):229-243
- [5] Turutina VP, Laskin AA, Skryabin K.G., Kudryashov N.A. and Korotkov EV, *J. Comput. Biol.* 2006, v.13:946-964.

Linear Control of the Period of Ca^{2+} Oscillations: Qualitative and Quantitative Approach

K.Y.Mokhov¹, A.L.Shilnikov³, G.S.Cymbalyuk²

¹IMPB RAS, Puschino, Russia

²Department of Physics & Astronomy, GSU, Atlanta, GA, 30303

³Department of Mathematics & Statistics, GSU, Atlanta, GA, 30303

Some neurons exhibit bursting activity with a period of several hours. Frequently, the long-periodic activity is attributed to dynamic transcription of clock genes (Hastings and Herzog, 2004). In this work we explore properties of a model of endogenously bursting neuron with dynamics based on the long-period oscillations of cytosolic Ca^{2+} concentration.

First, we analyze Ca^{2+} dynamics described by the Friel model (Friel, 1995). It is a “minimal” model describing dynamics of two variables: cytosolic Ca^{2+} concentration and concentration of Ca^{2+} in internal store. The Friel model accounts the fluxes of Ca^{2+} ions between cytoplasm and extracellular medium and cytoplasm and endoplasmatic reticulum. In our work we perform the bifurcation analysis and determine the parameter regions of three stable states: two distinct stationary and one oscillatory. Of our special interest is the parameter region corresponding to the periodic oscillations. We identify a parameter that can linearly control the period of the oscillations of cytosolic Ca^{2+} concentration. Its increase causes the linear increase of the period from 30 seconds through several hours.

Second, we propose a neuron model employing voltage-dependent currents involved in spikes generation and the CAN (Calcium Activated Nonselective cation) current. This current has been detected in various neurons (Cho et al., 2003). Its conductance depends on cytosolic Ca^{2+} concentration, so that the increase of cytosolic Ca^{2+} concentration

opens the CAN channels. The CAN current possesses a negative reversal potential E_{CAN} about -20mV. Therefore, in this model the cytosolic Ca^{2+} concentration may drive the bursting activity. Regulations and transformations of the bursting activity are analyzed in the model as well.

The Friel model can exhibit long-periodic Ca^{2+} oscillations in the range from 30 seconds through several hours.

Dependence of the period of $[\text{Ca}^{2+}]$ oscillations on the rate of the SERCA pump is proven to be linear. The biophysical mechanism describing this phenomenon is based on that the increase of the rate of the SERCA pump causes linear increase of amplitude of oscillations of Ca^{2+} concentration in the endoplasmatic reticulum, which in turn leads to the linear increase of the length of the periodic closed orbit.

Complete bifurcation analysis of stationary and oscillatory states of the Friel model is carried out. Dependence of the temporal oscillatory properties on some experimentally accessible parameters is described.

A model of calcium driven bursting activity of a neuron is proposed and analyzed. The same controlling parameters regulate the period linearly in the range from 30 seconds through several hours while duty cycle remains constant.

Filtration flows in biological porous particles

V. Chernyshev, N. A. Shenkneht

Volgograd State University, Volgograd
igor-chernyshev@vlink.ru

Manifold biological objects such as colonies of microorganism, elements of biological filters, pieces of coral are porous particles in different form. In present paper, the flow past a nonuniform porous particle immersed in a steady-state stream is studied in the Stokes approximation.

1 Introduction

The flows of viscous fluids around and through porous particles were investigated by many researchers due to their wide occurrence in nature and divers applications in many areas of engineering like biofluid dynamics, filtration hydrology or liquid chromatography. For many variety of microorganism such phenomena as motion, oxygen transport and absorption of nutrient substances are determined by filtration flows in its porous body. The slow flow of a viscous fluid past a porous sphere were studied using the Darcy model and some useful results regarding the mechanical properties like drag and filtration volume rate were published [4], there were obtained the hydrodynamic fields for a spherical porous particle immersed in an arbitrary shear flow.

In the manifold hydrodynamic biochemical processes the particle porosity is not uniform. For example, the surface of the single-celled organisms or carbon particles in filters consist of layers with different porosities.

2 Formulation of the problem

In this paper, the two and three dimensional Stokes flows of an incompressible, viscous fluid past a *nonuniform* permeable bodies are studied (circular cylinder, cylinder with cavity of the wall and sphere). The fluid motion outside the porous particle is assumed to be governed by the Stokes equations

$$\Delta \mathbf{v} = \text{grad } p, \quad \text{div } \mathbf{v} = 0$$

and Darcy model was used for the filtrating flow inside the porous medium

$$\mathbf{V} = -k(r)\text{grad } P, \quad \text{div } \mathbf{V} = 0.$$

The Soffman slip conditions are put on the boundary liquid - porous medium.

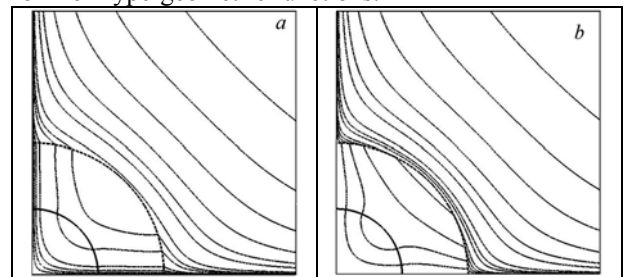
3 Results

We found the solution of the problem of arbitrary translation-shear flow (a combination of uniform and three dimensional shear streams) past a porous particle with radially nonuniform porosity. The superposition of

these problems gives the general solution for the nonuniform particle in arbitrary linear flow. Purely deformation two-dimensional flow past a radially nonuniform spherical particle and similar problem for the Stokes problem were solved earlier [1, 2]. For a power law-radial dependence of the permeability coefficient

$$k(r) = k_0 + (k_1 - k_0)r^s,$$

an analytical solution for the velocity and pressure fields outside and inside the particle was obtained in form of hypergeometric functions.



Different examples of Stokes flows are discussed. Figure shows typical streamlines of the porous cylinder with inner cavity in pure-deformation flow for two variants of porosity distribution in the wall, $s=3$: (a) $k_0=0.01$, $k_1=0.001$; (b) $k_0=0.0001$, $k_1=0.01$.

The hydrodynamic interaction of the nonuniform porous spherical particles is important in the problem of transport of physiological liquids or suspension of microorganisms. These question also was considered and the mean drag coefficient for the flow filtrating through the such suspension was obtained [3].

References

- [1] I. Chernyshev. The Stokes problem for porouse particle with radially nonuniform porosity. *Fluid Dynamics*. 2000. v. 35. No. 1. P. 147-152.
- [2] I. Chernyshev. Hydrodynamic field for radially nonuniform porous particle in linear translation-shear flow. In *Challenges and responses of XXI century*. 2003. P. 135-143.
- [3] I. Chernyshev, N. Shenkneht. Internal and external hydrodynamic fields, generated by interacting nonuniform porous particles. *Bul. VolSU Mathematics. Physics*. 2004. v. 8. P. 103-107.
- [4] A. Zhurov, A. Polyanin, E. Potapov E. A shear flow past a porous particle. *Ross. Akad. Nauk, Mekh. Zhidk. Gaza*, 1995. No. 3, P. 113-120.

Исследование групповой скорости поверхностных акустических волн в "БЛИЖНЕЙ ЗОНЕ"

А.С.Попов, А.Н.Клишко

Институт математических проблем биологии, Пущино (Россия)

E-mail: apopov81@mail.ru

Одна из важнейших задач современной медицины – поиск средств для ранней диагностики злокачественных опухолей. В качестве одного из методов диагностики предполагается использовать возбуждение волн на поверхности ткани и измерение их фазовой скорости. Однако поведение волн хорошо изучено лишь вдали от источника возмущений, что неприемлемо для медицинской диагностики в связи с недостаточной для формирования волны протяжённостью изучаемой ткани. Одному из аспектов теоретического исследования поведения поверхностных акустических волн вблизи источника возмущения («в ближней зоне») и посвящена настоящая работа.

Предпринимается попытка рассмотреть физику формирования волны в «ближней зоне», а также получить зависимость групповой скорости поверхностных волн от расстояния до источника возмущений. Известно, что групповая скорость характеризует скорость переноса энергии волн. Поэтому полученные результаты могут быть полезны для изучения того, насколько сильно изучаемая ткань может нагреться или подвергнуться другому разрушительному воздействию в процессе диагностики

Theoretical study of strategies for treatment of cancer

O.G.Isaeva, V.A.Osipov

Bogoliubov Laboratory of Theoretical Physics, Joint Institute for Nuclear Research,
141980 Dubna, Moscow region, Russia

A mathematical model describing tumor-immune dynamics under the influence of both immunotherapy and chemotherapy is formulated. Four different treatments: chemotherapy alone, interleukine-2 (IL-2) alone, IL-2 plus interferon- α (IFN- α) therapies and a combination of chemotherapy and IL-2 therapy are simulated. Effects of vaccine therapy are considered as parametric perturbation of the model in the absence of chemotherapy and immunotherapy.

1 Introduction

Two of the modern strategies of cancer treatment are immunotherapy and a combination of this with chemotherapy. There are three main categories of immunotherapy: immune response modifiers (cytokines), monoclonal antibodies and vaccine therapy.

Mathematical model of tumor growth should generate clinically observed *in vivo* tumor growth patterns. At the same time the model should maintain sufficient simplicity to admit analysis. An inclusion of immune component in mathematical models of tumor growth has been shown to reflect clinically observed phenomena such as tumor dormancy, oscillations in tumor size and uncontrolled growth [[1],[5]]. A similar tumor behavior was also predicted in our recent model [[3]] with the IL-2 taken into account. Additionally, a rational incorporation of the mathematical model components that represent the system response to medical interventions should aid in guiding the development of new patient-specific combination treatment protocols.

2 Mathematical model

The present model is formulated in accordance with the modern views on mechanism of specific cellular immune response to tumor growth. The ODE model (1)—(5) based on [[3]] describes five populations: tumor cells — ξ , cytotoxic T lymphocytes (CTL) — η , IL-2 — ζ , chemotherapeutic drug — φ , IFN- α — α .

$$\dot{\xi} = -a_{\xi}\xi \ln \frac{b_{\xi}\xi}{a_{\xi}} - c_{\xi}^{\text{CTL}}(2 - e^{-\alpha/\alpha_0})\xi\eta -$$

$$-d_{\xi}^{\text{chemo}}(2 - e^{-\zeta/\zeta_0})(1 - e^{-\varphi})\xi, \quad (1)$$

$$\dot{\eta} = V_{\eta} + a_{\eta}\eta\zeta - b_{\eta}\eta - d_{\eta}^{\text{chemo}}(2 - e^{-\zeta/\zeta_0})(1 - e^{-\varphi})\eta, \quad (2)$$

$$\dot{\zeta} = V_{\zeta}(t) + \frac{\alpha_{\zeta}\xi}{\xi + K_{\xi}} - \tilde{\alpha}_{\eta}\eta\zeta - c_{\zeta}\xi\zeta, \quad (3)$$

$$\dot{\varphi} = V_{\varphi}(t) - b_{\varphi}\varphi, \quad (4)$$

$$\dot{\alpha} = V_{\alpha}(t) - b_{\alpha}\alpha. \quad (5)$$

Tumor grows according to the Gompertzian law in the absence of the immune activity. The destruction of tumor cells by CTL is presented by the second term in (1). IFN- α enhances recognition of tumor cells by CTL. Tumor cells and CTL are killed by chemo-drug according to last terms in (1) and (2) [[1]]. In (2) V_{η} characterizes the steady inflow of CTL from stem cells. The second term in (2) describes CTL proliferation induced by the IL-2. The third term describes CTL death rate. In (3)—(5) V_i ($i=\zeta, \varphi, \alpha$) describes the external influxes of IL-2, chemo-drug and IFN- α , respectively. IL-2 production in (3) is presented by hyperbola in order to take into account a limitation in the stimulation of the immune system by the growing tumor. The consumption rate is described by the term $\tilde{\alpha}_{\eta}\eta\zeta$ in (3). In (3) $c_{\zeta}\xi\zeta$ reflects the IL-2 destruction rate by immune suppressing substances expressed by tumor cells. The second terms in (4) and (5) are chemo-drug and IFN- α decay rates respectively.

The system (1)—(5) is valid for the description of early stages of the tumor growth. In order to reflect individual clinical response to emerging treatment, in this work we utilize two parameter sets (human data). Some values of the model parameters were estimated by using the available experimental data

3 Steady state analysis

For convenience we introduce non-dimensionalized variables $\xi' = \xi/\xi_0$, $\eta' = \eta/\eta_0$, $\zeta' = \zeta/\zeta_0$, $\alpha' = \alpha/\alpha_0$ and $t' = b_{\eta}t$. Notice that φ is given in relative units. In the absence of treatment ($V_i(t) = 0$ ($i = \zeta, \varphi, \alpha$) and $\varphi = \alpha = 0$) the model is reduced to:

$$\dot{\xi}' = -h_1\xi' \ln(h_2\xi'/h_1) - h_3\xi'\eta', \quad (6)$$

$$\dot{\eta}' = h_4 + h_5\zeta'\eta' - \eta' \quad (7)$$

$$\dot{\zeta}' = \frac{h_6\xi'}{\xi' + K'_{\xi}} - h_7\eta'\zeta' - h_8\xi'\zeta', \quad (8)$$

where h_j ($j = 1...8$) and K'_{ξ} are dimensionless parameters. The steady state analysis shows that the system (6)—(8) has the unstable point $(0, h_4, 0)$ at any choice of parameters. We consider a_{ζ} (characterizing the antigen presentation) as a varying parameter. For $a_{\zeta} < a_{\zeta\min}$ the system (6)—(8) has two fixed points: a saddle point $(0, h_4, 0)$ and an improper node. Progressive tumor growth is observed. For $a_{\zeta\min} < a_{\zeta} < a_{\zeta\max}$ there appear two additional fixed points: a stable

spiral and an unstable saddle. Hence two regimens can exist depending on the initial conditions: (i) — regression of tumor to the small fixed size and (ii) — tumor grows to a highest possible size. For $a_\zeta > a_{\zeta_{max}}$ there are two fixed points: a saddle point $(0, h_4, 0)$ and a stable spiral. Tumor regresses to the small fixed size.

4 Numerical results

All simulations are carried out for $a_\zeta < a_{\zeta_{min}}$ (low-immunogenic tumor). Initial tumor size is taken to be $\sim 10^6$ cells (treatment used after previous surgery).

Chemotherapy A treatment approach employs nine pulsed doses of chemotherapy: $V_\phi(t) = 1$ for a day, given once every 5 days. It was found that chemotherapy may result in a deceleration of the tumor growth approximately by 10 days in comparison with the case without therapy.

IL-2 alone The chosen regimen of the therapy: four pulsed doses of IL-2: $V_\zeta(t) = 10$ MU/day for four days, given every 10 days. A tumor remission is observed for the whole course of treatment. However, the tumor growth revives after the termination of course of treatment.

IL-2 plus IFN- α The dose administration pattern for IL-2 is considered to be the same as in the case of IL-2 alone. Together with IL-2 the IFN- α at the dose 5 MU/day for four days in a 10 day cycle is given. When IFN- α is administered together with IL-2 the tumor remission becomes more pronounced in comparison with the previous case although the remission time is found to be almost the same.

Sequential biochemotherapy There are considered three sequential regimens.

- *Chemo/immuno regimen*: one pulsed dose of chemotherapy: $V_\phi(t) = 1$ per day for four days. Next four days one pulse of IL-2 therapy: $V_\zeta(t) = 10$ MU/day.

- *Immuno/chemo regimen*: one pulse of the IL-2 therapy: $V_\zeta(t) = 10$ MU/day for four days. Next four days one pulse of chemotherapy: $V_\phi(t) = 1$ per day.

- *Concurrent biochemotherapy*: the chemotherapy in dose $V_\phi(t) = 1$ per day and the IL-2 therapy in dose $V_\zeta(t) = 7$ MU/day are given simultaneously for four days.

The simulation shows that chemo/immuno therapy is the most effective sequence as compared with other considered sequential schedules. In the case of chemo/immuno regimen the tumor reaches the dangerous size 30 days later than without therapy. It should be noted that the concurrent biochemotherapy is almost as effective as chemo/immuno regimen. On the other hand, the concurrent regimen is less toxic than considered chemo/immuno sequence.

Vaccine therapy We simulate vaccine therapy for two patient groups P1 and P2: $c_\xi^{CTL}(P1) > c_\xi^{CTL}(P2)$, $a_\zeta(P1) > a_\zeta(P2)$, $a_\eta(P1) > a_\eta(P2)$, $\tilde{a}_\eta(P1) > \tilde{a}_\eta(P2)$ and $c_\zeta(P1) > c_\zeta(P2)$. Other parameters are taken to be the same for both groups. In accordance with experimental data [[2]], we increase c_ξ^{CTL} , a_ζ , a_η and $\tilde{a}_\eta$ at the time of vaccination to simulate vaccine therapy. We consider two cases of vaccination: without time delay and with 10 day delay.

Our study shows that in the case without time delay for P1 a long tumor remission is observed (during the time of vaccine action) while for P2 the vaccine therapy results only in stunting tumor growth. For P1 the tumor regresses to the small size which corresponds to a stable spiral node of the system (6)—(8) unlike P2, for parameters of which the tumor regression is not possible. In the case of ten day delay for both groups the vaccine therapy is found to be inefficient.

References

- [1] de Pillis L.G. et al.: Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. J. of Theoretical Biology. 238(4). 841-862 (2006)
- [2] Diefenbach, A. et. al.: Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity. Nature. 413, 165—171 (2001)
- [3] Isaeva O.G. and Osipov V.A. Different strategies for cancer treatment: mathematical modeling. q-bio: CB/0605046 (2006). Submitted to the Journal of Mathematical Biology
- [4] Issaeva O.G. and Osipov V.A. Modeling of anti-tumor immune response: immunocorrective effect of centimeter electromagnetic waves. q-bio: CB/0506006. (2005)
- [5] Kirschner, D. and Panetta, J. C.: Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. J. of Mathematical Biology. 37. 235—252 (1998)

Математическое моделирование механизма генерации движения у эукариотических жгутиков

И.В.Огнева, В.В.Елисеев

Санкт-Петербургский политехнический университет, Санкт-Петербург, 195251 Россия
ogiri@mail.ru

A mathematical model is constructed to describe the mechanism of movement generation of cilia under various conditions.

1 Введение

Специальные органы движения – реснички и жгутики характерны для многих эукариотических организмов, где они встречаются в клетках ресничного эпителия (эпителий трахеи, некоторые отделы половых трактов), у мужских половых клеток, где сперматозоиды имеют один жгутик, а также у некоторых простейших (например, у инфузорий) [5]. Подвижность жгутиков (или ресничек) обеспечивается следующим образом. Изгиб происходит за счет скольжения дуплетов микротрубочек друг относительно друга. Если такое локальное смещение будет продвигаться вдоль аксонемы, то может возникнуть волнообразное движение. При движении жгутиков не происходит изменения их длины, поскольку они нерастяжимы.

2 Постановка задачи

Опираясь на литературные данные, можно предложить подход к математическому описанию механизма генерации движения у ресничек и жгутиков, основанный на системе уравнений классической линейной теории упругости [1, 4]. Механизм генерации движения состоит в том, что прогиб происходит за счет деформации, вызванной незначительным смещением микротрубочек друг относительно друга [5]. Поэтому классическую систему необходимо модифицировать и ввести в нее дополнительный член – тензор заданной деформации $\underline{\underline{\varepsilon}}_*$, который фактически характеризует причину движения жгутика:

$$\begin{cases} \nabla \cdot \underline{\underline{\tau}} + \underline{\underline{f}} = \rho \frac{\partial^2 \underline{\underline{U}}}{\partial t^2} \\ \underline{\underline{\tau}} = {}^4 A \cdot (\underline{\underline{\varepsilon}} - \underline{\underline{\varepsilon}}_*) \\ \underline{\underline{\varepsilon}} = \nabla \underline{\underline{U}}^s \end{cases}$$

где $\underline{\underline{\tau}}$ – тензор напряжений; $\underline{\underline{f}}$ – вектор объемных

сил; $\underline{\underline{\varepsilon}}$ – тензор деформации; ${}^4 A$ – тензор (4-го ранга) жесткостей; $\underline{\underline{U}}$ – вектор перемещения, ρ – масса на единицу длины, b – коэффициент вязкого сопротивления среды. При $\underline{\underline{\varepsilon}}_* \equiv 0$, имеем

известную, хорошо изученную систему уравнений линейной теории упругости. Движение жгутика будем рассматривать в пространстве относительно неподвижной декартовой системы координат (OXYZ). Ось OZ направлена вдоль жгутика, то есть перпендикулярно поверхности клетки.

Ультраструктурная организация жгутиков и ресничек такова, что они являются тонкими длинными телами цилиндрической формы (их относительная толщина достаточно мала: $2 \frac{a}{l} \approx 10^{-2}$,

где a – радиус сечения, l – длина жгутика). Это позволяет вместо трехмерной модели с уравнениями (1) использовать одномерную модель стержня Бернулли-Эйлера-Кирхгофа.

Переход от трехмерной модели к одномерной основан на двух независимых гипотезах:

- о распределении перемещений по сечению (материальные сечения $z = \text{const}$ (до деформации) остаются плоскими и перпендикулярными изогнутой оси):

$$\underline{\underline{U}}(x, y, z, t) \approx \underline{\underline{u}}(z, t) - \frac{\partial \underline{\underline{u}}}{\partial z} \cdot \underline{\underline{r}} \cdot \underline{\underline{k}} \quad \underline{\underline{u}} \equiv u_x \underline{\underline{i}} + u_y \underline{\underline{j}} \quad \underline{\underline{r}} \equiv x \underline{\underline{i}} + y \underline{\underline{j}}$$

где $\underline{\underline{u}}$ – вектор прогиба (перпендикулярен оси OZ жгутика); $\underline{\underline{i}}, \underline{\underline{j}}, \underline{\underline{k}}$ – орты декартовых осей OX, OY, OZ; $\underline{\underline{r}}$ – радиус-вектор в сечении;

- о порядках напряжений (стержень нерастяжим, поперечные сдвиги отсутствуют, напряженное состояние мало отличается от растяжения сжатия в направлении OZ):

$$\underline{\underline{\sigma}}_z \equiv \underline{\underline{\tau}}_{zz} \gg \underline{\underline{\tau}}_{zx}, \underline{\underline{\tau}}_{zy} \gg \underline{\underline{\tau}}_{xx}, \underline{\underline{\tau}}_{yy}, \underline{\underline{\tau}}_{xy}$$

Используя эти гипотезы, решаем модифицированную систему уравнений классической теории упругости и получаем выражение для перемещения жгутика.

3 Примеры расчета вида траекторий

3.1 Жгутики сперматозоидов

Движения жгутика сперматозоида характеризуются симметрией и упорядоченностью волн. Так как волны возникают с довольно большой частотой, вдоль по жгутику в норме

одновременно бежит более чем одна волна, так что он выглядит волнообразно изогнутым [3].

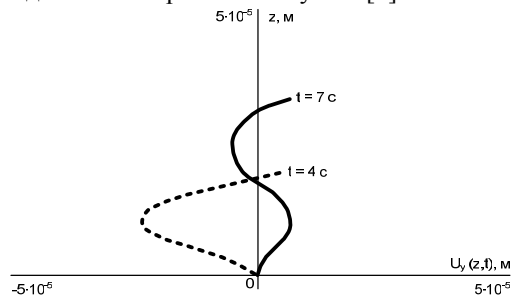


Рис. 1. Зависимость прогиба жгутика сперматозоида от времени

3.2 Обонятельные жгутики

Обонятельные жгутики обладают сложным типом подвижности. В отсутствие одорантов они двигаются асинхронно, сгибаясь и разгибаясь с непостоянной скоростью и без определенного ритма.

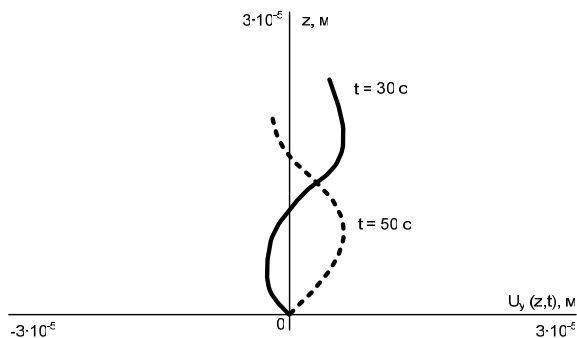


Рис. 2. Зависимость прогиба обонятельного жгутика от времени

4 Заключение

Таким образом, на основании модифицированной системы уравнений классической теории упругости построена математическая модель механизма генерации движения у жгутиков и ресничек, учитывающая внешние воздействия и свойства среды. Модель позволяет оценивать различные характеристики движения, в том числе и траекторию, которая является одним из наиболее информативных параметров в оценке состояния клетки. Кроме того, предложенная модель может быть применена и для оценки напряжений и сокращений, возникающих в мышцах, поскольку механизм генерации движения в этом случае, также может быть уподоблен скользящим нитям.

Предложенный общий подход был апробирован в одном из наиболее сложных частных случаев, а именно, при моделировании движения обонятельных жгутиков и подтвержден экспериментальными данными [2]. Полученные в этом исследовании результаты подтвердили правомочность такого подхода, что позволяет использовать его обобщение для моделирования движения целого класса ресничек и жгутиков.

Литература

- [1] Елисеев В.В. Механика упругих тел // СПб., Изд-во СПбГТУ, 2004. – 336 с.
- [2] Елисеев В.В., Огнева И.В., Самойлов В.О. Математическое моделирование движения жгутиков обонятельных клеток // Биофизика. 2003. Т. 48. Вып. 5. С. 884 – 890.
- [3] Каппуччинелли П. Подвижность живых клеток / Пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – 124 с.
- [4] Работнов Ю.Н. Механика деформируемого твердого тела // М.: Наука, 1988. 711 с.
- [5] Ченцов Ю.С. Общая цитология // М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984. – 352 с.

Стохастическое моделирование динамики микротрубочек

Шпильман А.А.

Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова.

alexey@shpilman.com

Микротрубочковая сеть – динамичная структура, подвергающаяся серьезным преобразованиям в случае воздействия на клетку. Сети могут быть как радиально симметричными, так и хаотическими. Микротрубочковая сеть перестраивается в фазах поляризации и дифференциации клетки. Мы разработали компьютерную модель динамики микротрубочковой системы основанную на стохастической симуляции реакции полимеризации. Микротрубочки представлены цепями объектов. Каждый объект может находиться в двух состояниях – ГТФ и ГДФ. Включение новых объектов в цепь осуществляется по стохастическому механизму. Вероятности включения/выключения определяются согласно уравнениям, аналогичным уравнениям химической реакции полимеризации. Коэффициенты специфичны для 10 реакций (ассоциация/диссоциация ГТФ/ГДФ тубулина на плюс/минус конце, нуклеации и гидролиза ГТФ) и в программе предусмотрена возможность их изменения в процессе работы. Скорость той или иной реакции зависит от коэффициента и от ситуации в клеточном пространстве. Каждый новый объект включается под

углом, распределенным по нормальному закону с регулируемым коэффициентом.

Эта модель также корректно отображает геометрию клетки и взаимодействие микротрубочковой сети с различными внутриклеточными структурами, такими как центросома и аппарат Гольджи.

Разработанная программа достоверно отображает этапы в развитии сети: логарифмический рост полимера, с последующим достижением равновесного состояния и наблюдающимися тредмиллингом и динамической нестабильностью. Как показала симуляция, скорость перехода тубулина из ГТФ в ГДФ состояние более важна для определения типа динамики, чем концентрация тубулина в клетке. Также удалось показать, что для построения радиальной сети, более критичен анхоринг (заякоривание) в зоне аппарата Гольджи, нежели повышенная нуклеация в зоне центросомы.

В будущем планируется улучшить модель, для более подробного отображения геометрически зависимых клеточных систем и взаимодействия цитоскелетно зависимых органелл.

Стохастическая модель внутриклеточной динамики бактериальных R-плазмид при малых изменениях концентрации антибиотика

А.Н.Шуваев¹, А.В.Брильков²

¹Институт Биофизики СО РАН, г. Красноярск, Россия

daltonick@bk.ru

²Красноярский Государственный Университет, г. Красноярск, Россия

abrilkov@lan.krasu.ru

В работе построена стохастическая модель эволюционной динамики плазмид с использованием приближения в виде одношаговых процессов. Исследовались малые изменения числа копий плазмид в бактериальной клетке с помощью подхода Бюргесса. Обнаружено, что релаксация системы к равновесному состоянию происходит в форме процесса Орнштейна-Уленбека. Также было показано, что гиперболический механизм ингибирования хорошо описывает процесс контроля репликации.

1. Введение

Плазмиды бактерий – внехромосомные молекулы ДНК, чаще кольцевидной формы, являются дополнительным генетическим материалом клетки (кроме основного – хромосомы). Они несут в себе дополнительные функции, позволяя плазмидсодержащей клетке выживать в неблагоприятной среде с антибиотиками и токсическими веществами [5]. Часто в одной бактериальной клетке существует несколько копий одной и той же плазмиды, иногда несколько десятков [3,5]. Однако поддержание большого числа копий плазмиды в клетке весьма дорогостояще и, поэтому, невыгодно при отсутствии неблагоприятного для популяции фактора.

В настоящей работе построена стохастическая модель эволюционной динамики плазмид, т.е. изменения количества плазмид в бактериальной клетке с течением времени. Непосредственно после деления бактерии плазмиды реплицируются параллельно с репликацией хромосомы. Чтобы стабильно наследоваться, количество копий плазмиды должно за этот период как минимум удвоиться. После окончания репликации хромосомы клетка делится, и весь генетический материал распределяется между двумя дочерними клетками (сегрегация). При случайном распределении плазмид каждая из дочерних клеток может получить разное их количество. В случае, если одна из этих клеток не получит ни одной плазмиды, возникает бесплазмидный штамм. Таким образом, поскольку в течение клеточного цикла количество плазмид варьирует, существует распределение клеток в популяции по количеству плазмид.

2. Модель

Каждая бактерия может развиваться по одному из трех возможных путей: потеря плазмид, увеличение их количества, и случай, когда количество плазмид не изменяется. В этом случае удобным приближением является одношаговое – изменение числа копий плазмиды на 1. При этом плотности вероятности уменьшения и увеличения числа плазмид на 1 описываются уравнениями (с учетом нормирующих констант):

$$r(x) = \frac{1}{1 + \frac{1}{k_r x}} \frac{k_r}{X_{\max} k_r - \ln(1 + k_r X_{\max})} \quad \text{и}$$

$$g(x) = \frac{1}{1 + k_g x} \frac{k_g}{\ln(1 + k_g X_{\max})} \quad \text{соответственно.}$$

Здесь x и $X_{\max}$ – число плазмид и максимальное число плазмид соответственно, k_g и k_r параметры. Количество плазмид в клетке увеличивается за счет репликации на протяжении всего клеточного цикла, а уменьшается из-за замедленной репликации плазмиды по сравнению со скоростью хромосомной репликации, или вследствие неравного распределения копий плазмид между дочерними клетками при делении (сегрегация).

3. Результаты

Показано, что процесс эволюционной динамики плазмид описывается уравнением Фоккера-Планка:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}[(g(x) - r(x))P(x,t)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2}[(g(x) + r(x))P(x,t)]$$

где $P(x,t)$ – вероятность нахождения x копий плазмид в бактериальной клетке во время t .

Решение данного уравнения при малых изменениях в числе копий от стационарного значения плазмид с помощью подхода Бюргесса [1,2] имеет вид процесса Орнштейна-Уленбека [4] (см. Рис. 1).

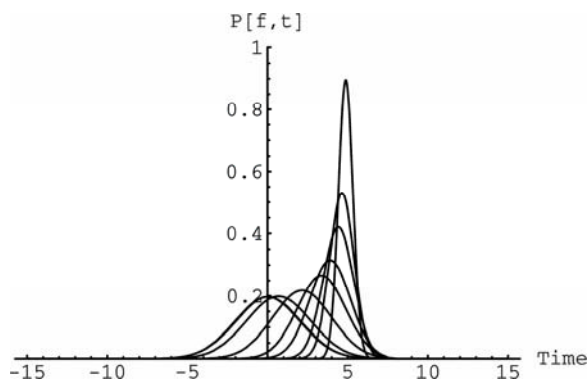


Рис. 1. Релаксация распределения вероятности (8) к равновесному состоянию. $k_g = 0.9$, $k_r = 10.0$. За начало координат принято стационарное значение численности плазмид, f - величина смещения. Время указано в относительных единицах.

Модель дает хорошее соответствие с экспериментальными данными [6], которое существенно зависит от варьирования параметров.

4. Обсуждение

В настоящей работе, для описания популяционной динамики неконъюгативных плазмид с учетом процессов репликации и сегрегации была построена стохастическая модель. Выбранный в качестве гипотезы гиперболический механизм ингибирования хорошо описывает процесс динамики вблизи положения равновесия. Показано, что задача сводится к известным стохастическим уравнениям и, в частности, к уравнению Фоккера-Планка, которые, в целом, неплохо описывают процесс релаксации распределения количества плазмид после возмущения к равновесному состоянию.

Показано, что поведение распределения для количества копий плазмиды может быть представлено в виде процесса Орнштейна-Уленбека. Большое практическое значение может иметь оценка времени релаксации.

Результаты стохастического моделирования могут быть использованы в медицине для оценки времени исчезновения внутрибольничных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами.

Список литературы

- [1] Burgess R. The statistics of charge carrier fluctuations in semiconductors. *Proc. Phys. Soc. London*, volume B69, pages 1020-1027, 1956.
- [2] van Kampen, N.G. *Stochastic processes in physics and chemistry*. North-Holland; sole distributors for the USA and Canada Elsevier North-Holland, Amsterdam; New York, 1987.
- [3] Paulsson J, and Ehrenberg M. Trade-off between segregational stability and metabolic burden: a mathematical model of plasmid ColE1 replication control. *J. Mol. Biol.*, volume 279, pages 73-88, 1998.
- [4] Risken H. *The Fokker-Planck equation. Methods of solution and applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; New York, London, Paris, Tokyo, 1989.
- [5] Summers, D.K. *The biology of plasmids*. Blackwell science, Cambridge, MA., 1996.
- [6] Terawaki, Y., Ishizu, K., Horiuchi, S., Goto, N., Nakaya, R. Control of replication and segregation of R plasmid Rts1. *J. Bacteriol.*, volume 128(3), pages 693-700, 1976.

Оценка популяционной стоимости бактериальных плазмид с помощью математической модели внутриклеточной динамики белка DnaA.

А.Н.Шуваев¹, В.В.Ганусов², А.В.Брильков³

¹Институт Биофизики СО РАН, г. Красноярск, Россия
daltonick@bk.ru

²Utrecht University, Theoretical Biology and Bioinformatics group, Utrecht, The Netherlands
V.V.Ganusov@bio.uu.nl

³Красноярский Государственный Университет, г. Красноярск, Россия
abrilkov@lan.krasu.ru

В работе построена математическая модель динамики внутриклеточного содержания молекул DnaA – белка, инициирующего репликацию хромосомы *E. coli*. Показано, что количество данных молекул имеет распределение Неймана типа А. На основе этого распределения получена зависимость для распределения времени начала репликации и клеточного цикла у плазмидсодержащего и бесплазмидного штаммов в зависимости от числа копий плазмид и относительной эффективности экспрессии их генов. Предложенная модель позволяет оценить популяционную стоимость бактериальных плазмид (fitness cost).

1. Введение

Плазмиды представляют собой внехромосомные молекулы ДНК, чаще кольцевидной формы. Являясь необязательным внутриклеточным элементом, они позволяют бактериям выживать в экстремальных условиях при наличии антибиотиков и токсических веществ. Однако, их поддержание весьма энергозатратно, такие популяции растут медленно и, как следствие, могут “заместиться” быстрорастущими бесплазмидными штаммами в неселективных условиях. Предполагается, что время генерации бактериальных клеток зависит, в основном, от того, насколько быстро наступает инициация репликации ДНК [1-3].

Известно, что данный процесс происходит при достижении клеткой инициирующей массы, которая обусловлена накоплением определенного количества молекул белка, инициирующего репликацию – DnaA [1,3], на протяжении D (пострепликативного) и B (предрепликативного) периодов клеточного цикла. При трансляции этого белка, мРНК, несущая информацию о DnaA и остальные мРНК конкурируют между собой за рибосомы. При наличии в клетке плазмид, общее число мРНК возрастает, и, как следствие, время накопления необходимого количества DnaA увеличивается, что продлевает время генерации клетки – популяционная стоимость плазмид.

2. Внутриклеточная динамика молекул инициирующего белка DnaA

Схема динамики молекул DnaA представляет собой сложный процесс (Рис. 1) [2,4,5]. После транскрипции с *dnaA*-гена соответствующая мРНК, конкурируя с другими мРНК, транслируется на рибосоме. После последующего связывания получившейся молекулы DnaA с АТФ возникает активный комплекс, который, при условии накопления клеткой порогового уровня количества данных комплексов, связывается с *OriC* локусом ДНК хромосомы, что запускает сложный процесс образования репликационной вилки.

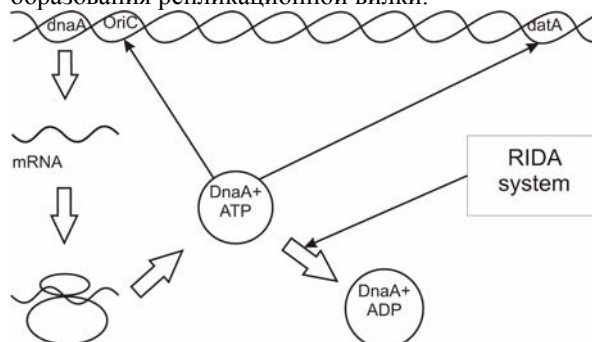


Рис. 1. Схема внутриклеточной динамики молекул инициирующего белка DnaA.

При наличии количеств DnaA, много превышающих пороговый уровень возникает повторная инициация репликации ДНК. Для предотвращения этого события, в клетке инициируется ряд механизмов, направленных на снижение концентрации инициирующего белка [5]. Это: (1) период секвестрации *OriC* и *dnaA*-гена после репликации ДНК; (2) связывание молекул DnaA *datA* локусом хромосомы; (3) превращение активного DnaA+АТФ комплекса в неактивный DnaA+АДФ с помощью системы RIDA.

3. Результаты

При конкуренции различных мРНК между собой за рибосомы, вероятность синтеза K молекул белка определенного типа (в данном случае DnaA) описывается гипергеометрическим распределением. Используя предельные теоремы

для гипергеометрического и биномиального распределений, в конечном итоге получаем распределение Пуассона:

$$\Pr\{k, n\} = e^{-\lambda n} \frac{(\lambda n)^k}{k!},$$

где n - число моментов связывания рибосом с мРНК. Чтобы перейти от дискретных моментов связывания к временной зависимости, можно использовать процедуру рандомизации числа связываний. В этом случае распределение количества накопленного белка-инициатора представляет собой распределение Неймана типа А:

$$\Pr\{k, t\} = e^{-mt} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(mt)^n}{n!} e^{-\lambda n} \frac{(\lambda n)^k}{k!},$$

где $\Pr\{k, t\}$ представляет собой вероятность нахождения k молекул DnaA ко времени t , m интенсивность синтеза белка в клетке, λ среднее число связывания мРНК от dnaA-гена с рибосомами.

Основываясь на этом распределении, найдено распределение времени начала репликации. Предполагая, что, при достижении порогового уровня, клетка инициирует репликацию с вероятностью 1, данное распределение можно представить как:

$$\Pr\{t_{init} = t\} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} e^{-mt} \frac{(mt)^n}{n!} \frac{\Gamma(k, \lambda n)}{\Gamma(k)},$$

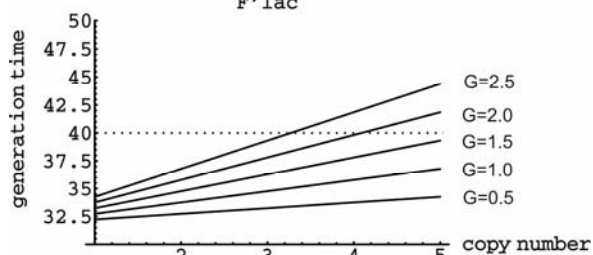


Рис. 2. Сравнение среднего времени генерации, полученного в модели с экспериментальными данными [6] по плазмиде F' lac. G – кратность увеличения эффективности экспрессии плазмидных генов по отношению к хромосомным. Штрихованная линия – эксперимент. Время указано в минутах.

где k инициирующее количество молекул DnaA.

4. Выводы

1. Предложена модель внутриклеточной динамики белка DnaA для *E. coli*.

2. С помощью модели проведена оценка популяционной стоимости бактериальных плазмид.

3. Показано, что время генерации растет с увеличением копийности плазмид и эффективностью экспрессии их генов.

Данная работа может быть применена в медицине при изучении характера и стойкости внутрибольничных инфекций, а также в биотехнологии для оценки параметров нестабильности плазмидсодержащих штаммов продуцентов.

Список литературы

- [1] Boye E, Nordstrom K. Coupling the cell cycle to cell growth. *EMBO rep.*, volume 4(8), pages 757-760, 2003.
- [2] Boye E, Løbner-Olesen A, Skarstad K. limiting DNA replication to once and only once. *EMBO Rep.*, volume 1(6), pages 479-483, 2000.
- [3] Donachie WD. Relationship between cell size and time of initiation of DNA replication. *Nature*, volume 219, pages 1077-1079, 1968.
- [4] Kato J, Katayama T. Hda, a novel DnaA-related protein, regulates the replication cycle in Escherichia Coli. *The EMBO J.*, volume 20(15), pages 4253-4262, 2001.
- [5] Riber L, Løbner-Olesen A. Coordinated replication and sequestration of OriC and dnaA are required for maintaining controlled once-per-cell-cycle initiation in Escherichia Coli. *J. Bacteriol.*, volume 187(16), pages 5605-5613, 2005.
- [6] Zünd P, Lebek G. Generation time-prolonging R plasmids: correlation between increases in the generation time of Escherichia Coli caused by R plasmids and Their molecular size. *Plasmid*, volume 3, pages 65-69, 1980.

Нейросетевая модель для изучения таблицы умножения

А.Л.Татузов

МФТИ кафедра нейрокомпьютеров
tatuzov@icsee.org

Для повышения качества процесса обучения предлагается объединить подробное низкоуровневое моделирование работы мозга при запоминании элементарных математических фактов с реальным процессом изучения школьниками таблицы умножения. Моделирование процесса запоминания абстрактных фактов, таких как таблица умножения, позволяет использовать полученные результаты и организовать учебный процесс оптимальным для построенной модели образом. Предварительные проверки показали возможность улучшения качества запоминания материала школьниками. Одновременно предложенный подход позволяет совершенствовать используемые модели на основе большого объема данных о работе школьников, который описывает динамику процесса запоминания.

Нейронные сети появились как попытка смоделировать работу человеческого мозга. Однако, несмотря на уже весьма продолжительную историю этих исследований, понимания механизмов работы мозга нет.

Отсутствие понимания относится не только к сложным вариантам рассуждений и формирования абстрактных понятий, но и к достаточно простым явлениям, таким как запоминание фактов, например, математических фактов.

Одной из наиболее перспективных задач для исследования является таблица умножения. Эти факты ребенок усваивает в начальной школе, но от твердости их запоминания и способности легко оперировать ими в существенной степени зависит возможность последующего усвоения им всего курса математики.

Таблица умножения имеет законченный вид, допускает удобное представление в компьютерных программах, качество ее усвоения может быть достаточно просто проверено. Ее объем не очень велик, и, тем не менее, существует немало людей, которые допускают ошибки. В отличие от других вариантов фактов математические факты являются абстрактными и, чаще всего, не несут явных прямых связей с огромным потоком информации, в котором живет человек. Поэтому их запоминание можно с определенной степенью точности считать изолированным от остальных знаний человека и рассматривать задачу обучения в "чистом" виде.

Обучение школьников таблице умножения позволяет получить обширный экспериментальный материал для исследования основ формирования памяти у человека. Сравнение результатов изучения школьниками с результатами функционирования различных математических моделей поможет приблизиться к пониманию этих очень сложных явлений и, возможно, даст новый импульс в развитии теории нейронных сетей, обогатив ее заимствованными у человека эффективными алгоритмами обучения.

Несмотря на столь уникальные свойства таблицы умножения, имеется удивительно мало исследований посвященных этому вопросу. Одним из первых начал изучать механизмы запоминания таблицы умножения Андерсон. Его нейросетевая архитектура Brain-State-in-a-Box как раз и появилась как модель запоминания таблицы умножения. Ограничения этого достаточно упрощенного подхода послужили причиной дальнейшего развития модели, и в настоящее время руководимая им группа ученых проводит исследования в области более глубокого моделирования процессов формирования абстрактных математических понятий у человека. Помимо Андерсона изучением нейросетевых механизмов запоминания таблицы умножения занимались и другие исследователи, но пока достаточно адекватной модели нет.

Основные свойства запоминания таблицы умножения, известные из экспериментальных данных, которые вызывают трудности при нейросетевой имитации, следующие.

1. Наличие случайной составляющей в ответах, в то время как нейромодели, дают один результат.

2. Несимметричность распределения ошибок.

Необходимо отметить удивительную скудость доступного экспериментального материала. Несмотря на то, что потенциальный объем экспериментальных данных очень велик, большинство исследователей ссылается на одни и те же эксперименты. При этом приводимые там результаты описывают характеристики запоминания не каждого конкретного испытуемого, а всей совокупности в целом. Поэтому и нейросетевые модели сравниваются не механизмами конкретного индивидуума, а с

обобщенными результатами, что не совсем корректно.

Их успешность основывается на использовании аналогий с работой биологических нейронов и даже человеческого мозга. Конечно, существующие в настоящее время нейросетевые модели очень далеки от адекватного описания человеческого мозга. Однако пока это наиболее близкий вариант. Кроме того, запоминание элементарных математических фактов, по всей вероятности, описывается достаточно простыми механизмами работы человеческого мозга. По крайней мере, при этом реализуются одни из наиболее простых его функций. Поэтому можно ожидать, что известные нейросетевые модели окажутся, близки к истинным механизмам мозга. Помимо этого, известно, что нейронные сети являются универсальными аппроксиматорами и при недостаточной адекватности описания с их помощью человеческого мозга, можно ожидать, что с их помощью удастся скорректировать работу модели таким образом, чтобы она в максимальной степени соответствовала процессам запоминания информации учеником.

Используется следующая модель запоминания (рис. 1). Следуя Андерсону, каждое число представляется в виде совокупности двух представлений: нечетко заданной амплитуды и характерного для него паттерна возбужденных нейронов. Общее число входов нейронной сети для сомножителя составляет 10 для амплитудного представления и столько же для дополнительного паттерна. Общее число входов равно 40. Выходом сети являются два разряда, каждый из которых имеет аналогичное входам представление. Ответ формируется в виде суперпозиции выходов для каждого разряда. Причем имеет место дополнительная ассоциативная связь, направленная от старших разрядов к младшим. То есть, если, например, ответ начинается на "двадцать", то предпочтительными оказываются продолжения "1", "4", "5", "7" и "8", из них "4" с наибольшим приоритетом. Таким образом, осуществляется имитация работы нервных клеток мозга.

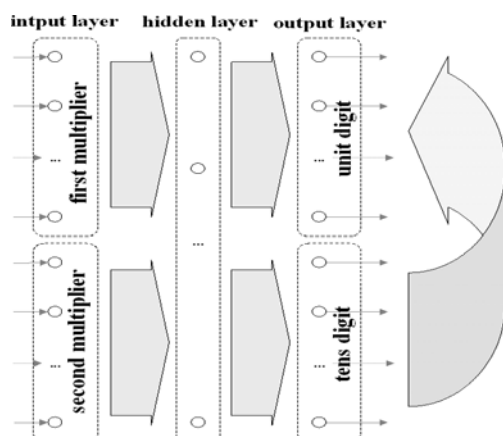


Рис. 1. Нейросетевая модель запоминания таблицы умножения.

Предложено использовать компьютерную систему, в которой, одновременно с обучением ученика, формируется нейросетевая модель, повторяющая его правильные и ошибочные ответы.

На основе анализа этой нейросетевой модели выбираются такие обучающие примеры, с помощью которых можно ожидать наилучшего уровня запоминания изучаемого материала.

Сформированные компьютером задания оформляются в виде карточек, в которых ученики записывают свои ответы.

Компьютерная система была апробирована на уроках математики в 3-м классе (рис.2).

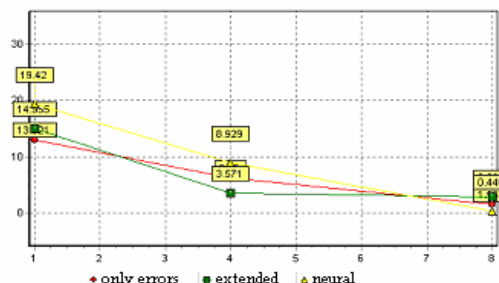


Рис.2. Результаты учеников, обучающихся с помощью традиционных и нейросетевого метода.

Ученики, изучавшие таблицу умножения с ее помощью, за короткий промежуток времени успешно усвоили материал. Группа, в которой обучающие примеры подбирались нейросетевыми методами, показала уровень усвоения материала на 10...20 % выше, чем у остальных учеников.

Получены только предварительные результаты, однако, они свидетельствуют о перспективности предложенного подхода.

Результаты обучения учащихся и их сравнение с различными нейросетевыми парадигмами позволят среди многих моделей нейронных сетей выбрать те, которые наиболее похожи на работу мозга, что очень важно для совершенствования методов искусственного интеллекта.

Литература

- [1] S. Haykin Neural Networks: A Comprehensive Foundation, NY: Macmillan, 1994.
- [2] J.A. Anderson (1995) Seven times seven is about fifty. In S. Sternberg (Ed.) Invitation to Cognitive Science, Volume 4, Cambridge, MA: MIT Press.
- [3] J.A. Anderson, "Arithmetic on a Parallel Computer: Perception Versus Logic", Brain and Mind, 4, 169-188, 2003.
- [4] J.A. Anderson, A Brain-Like Computer for Cognitive Software Applications: The Ersatz Brain Project, IEEE International Conference on Cognitive Informatics, Irvine CA, 2005.

Нейросетевое моделирование эволюции организмов

А.Л.Татузов

МФТИ кафедра нейрокомпьютеров
tatuzov@ieee.org

Успехи по секвенированию геномов привели к расшифровке большого числа последовательностей ДНК. Большинство генов наследуются организмом от потомков и могут быть сгруппированы в кластеры ортологичных групп (КОГ). Предложена новая топология нейронной сети с обратным распространением ошибки для филогенетического анализа геномов. С ее помощью проводится оценка вероятностей исчезновения и появления генов на ветвях заданного филогенетического дерева.

1 Введение

Сегодня в биологических базах данных доступны более 200 разнообразных микробиологических геномов и несколько десятков геномов эукариот. Большое число геномных последовательностей предоставляет новые возможности для анализа биологических свойств организмов. Сегодня известны геномы, состоящие из 500...50,000 генов, кодирующих протеины. Многие из них имеют аналоги в других геномах, и их можно разбить на группы ортологов - потомков одного гена-предка [1]. В 1997 году была предложена процедура организации гомологичных генов в кластеры ортологичных групп (КОГ) [2], и с ее помощью осуществляется классификация генов для вновь расшифрованных геномов [3].

В биологических исследованиях широко используются методы эволюционного анализа, в которых рассматриваются элементарные эволюционные события (точечные мутации) для получения статистически значимых филогенетических связей. В этом случае традиционный подход предполагает для реконструкции сценария эволюции использовать матрицу попарных расстояний. В литературе описано несколько методов построения таких матриц [4]. Они позволяют строить удовлетворительные филогенетические деревья, хотя групповые взаимодействия генов остаются неучтенными, что заставляет искать более адекватные методы для анализа.

Способность нейронных сетей решать сложные задачи позволяет надеяться, что их использование позволит провести более адекватный эволюционный анализ. Для этого необходимо создать

соответствующую нейросетевую архитектуру. Ниже рассматривается упрощенная модель эволюции, в которой эволюционными событиями являются исчезновение и появление генов в организмах-потомках исходного организма. Ход эволюции приводит к их специфическому распределению среди изучаемых организмов. Предложенная нейросетевая архитектура и алгоритм подстройки межнейронных связей позволяют оценивать вероятности исчезновения генов на каждой из ветвей эволюционного дерева.

2 Методы и результаты

Предлагается нейросетевая архитектура, позволяющая рассчитывать вероятности появления паттернов и, одновременно, предоставляющая механизм для получения векторов вероятностей пропадания генов в организмах и их появления посредством обучения.

Рассмотренная нейронная сеть фактически является известной нейросетевой архитектурой многослойного персептрона в несколько обобщенном виде. Вместо используемых в обычном персептроне алгоритмов распространения сигналов используются выражения описывающие преобразования вероятностей в узлах филогенетического дерева. Основные свойства такой сети сохраняются и можно использовать методы обучения этой сети, схожие с методами обучения традиционного многослойного персептрона.

Предложенный алгоритм определения весов пропадания генов в дереве эволюции был проверен с помощью имитационной модели. В модели имитировался процесс пропадания генов с заданными вероятностями на каждой ветви. По результатам анализа полученных частот встречаемости паттернов эти вероятности восстанавливались нейросетевым алгоритмом обучения. Результаты расчетов приведены на рисунке 1.

Можно видеть, что предложенный алгоритм позволяет определить вероятности пропадания генов с точностью, определяемой количеством известных событий, то есть фактически, точностью, с которой известны частоты появления паттернов. Действительно, при повышении точности определения частот появления паттернов, ошибка вычисления вероятностей стремится к нулю.

Одновременно, предсказанная с помощью нейросетевой модели частота появления паттернов

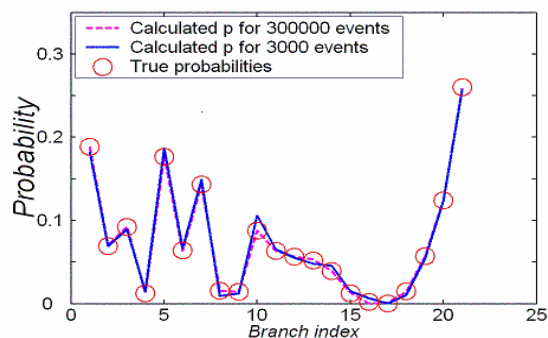


Рис. 1. Истинные и восстановленные вероятности при имитации процесса эволюции.

стремится к истинной, что иллюстрирует рисунок 2, на котором изображены вероятности появления 20 наиболее часто встречающихся паттернов, полученные в ходе моделирования и рассчитанные с

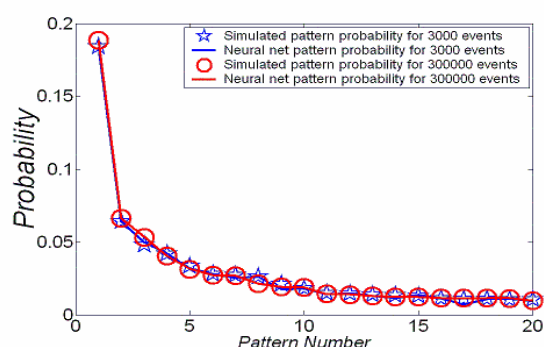


Рис. 2. Истинные и полученные с помощью нейронной сети частоты появления паттернов.

помощью нейросетевой модели.

Разработанный метод был применен к реальному набору генов для ныне живущих организмов. Для исследований был взят хорошо представительный полными геномами класс бактерий - *gamma*-proteobacteria, а также более широкий таксономический класс суперцарства Archaea.

3. Обсуждение

Проведенные исследования показали, что нейронные сети являются удачной альтернативой традиционным методам оценки филогенетических взаимосвязей в полных геномах. В идеальном случае, когда рассматриваются мутации только одного вида,

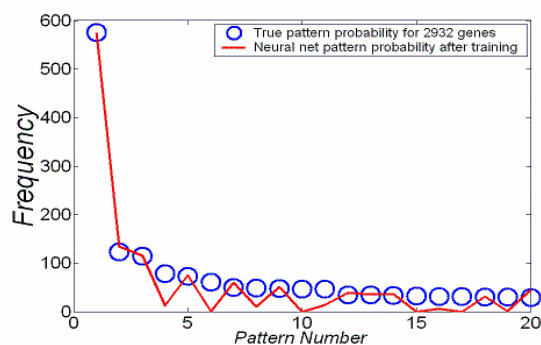


Рис 3. Расчет частот появления паттернов с помощью нейронной сети для *γ-Proteobacteria*. Распределение 20 наиболее частых паттернов.

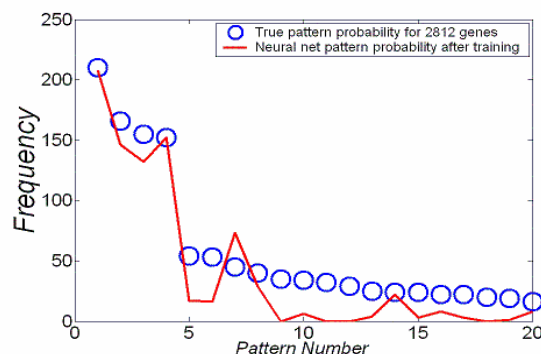


Рис. 4. Расчет частот появления паттернов с помощью нейронной сети для царства *Archaea*. Распределение 20 наиболее частых паттернов.

получаемые с помощью предложенного алгоритма оценки имеют высокую точность. Для реальных данных результаты оказываются хуже, но лучше чем оценки, полученные с помощью традиционных методов, по крайней мере, для топологии дерева, построенного по гомологии протеинов.

На самом деле, в процессе эволюции исчезновение генов вызывается не только точечными мутациями. Есть достоверные свидетельства о наличии фактов латерального переноса генов между организмами. Возможность использования технологии нейронных сетей для анализа этих и других особенностей эволюции состава геномов является предметом дальнейших исследований.

Литература

- [1] W.M. Fitch, "Distinguishing homologous from analogous proteins," Syst. Zool. vol. 19, pp. 99-113, 1970
- [2] R.L. Tatusov, E.V. Koonin, D.J. Lipman, "A genomic perspective on protein families," Science, vol. 278, pp. 631-637, October 1997
- [3] R.L. Tatusov, et al., "The COG database: an updated version includes eukaryotes," BMC Bioinformatics, vol. 4, pp.4, September 2003
- [4] S. Yang, R.F. Doolittle, P.E. Bourne, "Phylogeny determined by protein domain content," PNAS, vol. 102, pp. 373-378, January 2005
- [5] Y. LeCun, L. Bottou, G. Orr, and K. Muller, "Efficient BackProp," in Neural Networks: Tricks of the trade, G. Orr and Muller K., eds., 1998.
- [6] Татузов А.Л. Нейросетевое моделирование эволюции организмов: потери генов в полных геномах // "Нейрокомпьютеры: Разработка, Применение" 2006, № 5.

Моделирование потенциалов головного мозга человека

Столповский К.В., Устинин М.Н.

Институт математических проблем биологии РАН
k-stolpovsky@yandex.ru

В работе рассматриваются возможности исследования головного мозга человека методами магнитной энцефалографии (МЭГ). Основное внимание, уделено проблемам моделирования слабого информативного сигнала головного мозга.

1 Область применения

Моделирование является важнейшим этапом при подготовке любого эксперимента. В случае с МЭГ-исследованиями важность предварительного моделирования также неоспорима. В первую очередь это обусловлено вопросом состоятельности эксперимента: предварительная оценка позволяет судить о результатах эксперимента до его проведения и, как следствие, делать выводы об оправданности его проведения.

В процессе анализа уже полученных экспериментальных данных, моделирование сигнала также оказывается весьма полезным.

Основная сложность, которую приходится преодолевать при обработке результатов МЭГ экспериментов, связана с низкими значениями измеряемого полезного сигнала и, как следствие, низкой величиной соотношения сигнал/шум. Традиционный способ решения этой проблемы состоит в усреднении сигнала по длине реализации, что может оказаться эффективным при регулярном характере сигнала и не приводит к желаемому результату для стохастических или спайкоподобных сигналов. В этом случае предложение адекватной модели сигнала может приводить к решению задачи очистки сигнала.

2 Методика

Для решения поставленной задачи, а именно для решения задачи моделирования слабого информативного сигнала мозга, была предложена программа, позволяющая:

- задавать положения и направления неограниченного числа источников магнитного поля внутри модельной сферы с учетом анатомической структуры;
- задавать зависимость амплитуды токового диполя от времени. Задание формы сигнала осуществляется посредством задания узловых точек и последующей их линейной интерполяцией или интерполяцией с использованием интерполяционной формулы Лагранжа;

– решать прямую задачу энцефалографии. Предлагаемый метод моделирования сигнала сводится к решению прямой задачи магнитной энцефалографии, т. е. к вычислению распределения магнитного поля на поверхности головы, продуцируемого ионными токами, протекающими в активных нейронах мозга.

3 Модели и ограничения

3.1 Модели

При решении прямой задачи МЭГ, была использована самая простая и наиболее эффективная модель источника магнитного поля, которая обеспечивает неплохое приближение к экспериментальным данным - модель точечного токового диполя.

В качестве трехмерной модели мозга для размещения источников используется магнито-резонансная томограмма, полученная в эксперименте.

3.2 Ограничения

Физиологические ограничения позволяют задавать положения и направления источников, которые не противоречат анатомической структуре мозга.

В процессе моделирования используются следующие допущения:

- белое вещество не продуцирует ни электрических, ни магнитных полей;
- токи, протекающие в сером веществе, направлены перпендикулярно коре.

4 Выводы

Предложенный подход к моделированию реализован в программном комплексе и включен в состав среды обработки магнитных энцефалограмм MRIAN. Он позволяет моделировать сложные пространственно-временные процессы в головном мозге человека и создаваемые ими магнитные поля. Знание этих полей дает возможность планировать МЭГ эксперименты и вырабатывать стратегию их обработки и анализа.

Проводимые исследования выполняются при финансовой поддержке РФФИ (проекты 04-01-08087, 04-01-00814, 04-01-97228, 06-07-89303).

Computer diagnostics of Parkinson's disease according to the data of magnetic encephalography

A.V.Derguzov, S.A.Makhortykh, R.A.Semechkin
e-mail: rsemechkin@gmail.com

As a result of the conducted investigations the method of computer diagnostics of Parkinson's disease is developed, based on the analysis of the dynamics of signal and localization of the source of the pathologic activity of brain according to the data of magnetic encephalography (MEG).

Magnetic encephalography - the field of contemporary mathematical biology, which is studying the magnetic fields connected with the higher nervous activity of man. This method makes it possible to conduct research of the functional regions of the brain and diagnostics of different pathologies. Today MEG is being used for diagnostics of the complex diseases of brain in all developed countries of the world.

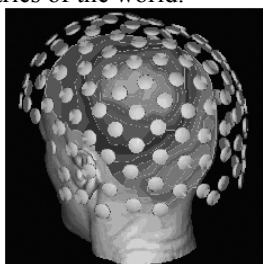


Fig.1. Measuring units near the head.

The increased attention, given now to Parkinson's disease, is caused not only by the significant number of patients, but also by the possibilities (in the second half of the twentieth century) to attain an essential improvement in the quality of the life of these patients.

The complexities of using the proposed approaches were until recently connected with the extraordinary weakness of both spontaneous and caused magnetic fields, excited by current sources in the brain; therefore high standards were required of the measuring equipment.

The task of diagnostics of biomedical systems encounters, as a rule, the difficulties common for this field of research. This, in the first place, is the initial parametric complexity of system, which leads to the tactlessness of setting inverse problems, in the second place, the presence of noise, which decreases reliability and accuracy of the parametric identification of system. These circumstances appeared, entirely, for example, in the tasks of the analysis of the stochastic dynamics of electrophysiological systems given with the use of dimensional characteristics of the obtained attractors. In view of the previously outlined information, it is expedient to construct diagnostic systems on the basis of the aggregation of different physical approaches, that makes it possible from to glance at the system from

different angles and to control the results of diagnostics and recognition.

The computational complexity of task is connected with the large volumes of data (one experiment - about 300 MB.) and the complexity of the realization of optimization procedure in the multidimensional parameters.

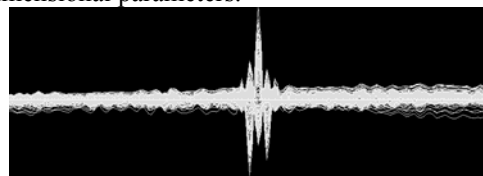


Fig.2. Temporal variability of MEG data.

A preliminary spectral classification of the type of the activity of signal makes it possible to substantially increase the accuracy of localization of the sources of biomagnetism. For this classification the passage to the spectral representation of the three-dimensional picture of field according to the spherical harmonics is carried out:

$$Y_l^m(\theta, \phi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} P_l^{|m|}(\sin \theta) e^{im\phi}$$

The use of this type of the expansions of signal for the practical tasks of diagnostics of systems is based on the significant sensitivity of the harmonics of decomposition to the values of the evaluated parameters. The coefficients of expansion are used as the indicative signal. Moments of time are used during the solution of the next problem of localization of the source of pathology. For enumerating the expansion of function in terms of the spherical harmonics the program in language C++ was used and, as the basic functions, Legendre polynomials were selected. In the work is investigated The promising method of localization of the source of the pathologic activity of brain - solution of the reverse problem of magnetic encephalography is being researched. The sources of the magnetic activity of brain are simulated by the point current dipoles:

$$B(\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}) = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} ((F(\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0) - (\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0, \mathbf{r}) \nabla F), \mathbf{n}),$$

$$\text{where } F = a(ar + r^2 - (\mathbf{r}_0, \mathbf{r})),$$

$$\nabla F = (a^2 r^{-1} + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}) + 2a + 2r)\mathbf{r} - (a + 2r + a^{-1}(\mathbf{a}, \mathbf{r}))\mathbf{r}_0,$$

$$\mathbf{a} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0, \quad a = |\mathbf{a}|, \quad r = |\mathbf{r}|, \quad |\mathbf{n}| = 1, \quad \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}.$$

After the selection of initial approximation the position of dipoles is located with the aid of the mathematical methods of the search for the local

minimum of the function of several variables. Since in this case it is very hard to obtain information about the derivatives of the minimized function, selection was made in favor of the Nadler-Mid simplex method.

The obtained results were checked by the analysis of the dynamics of signal in different sections of the records by the calculation of the instantaneous value of correlation dimensionality. As a result it is possible to make the conclusion that the switching from the normal into the anomalous activity leads to simplification in the dynamics of signal.

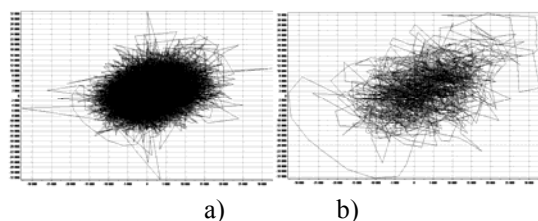


Fig.3. Phase portrait for normal (a) and parkinsonian (b) activity.

The basic results of a study include:

- a) the development of the new algorithm of recognition of the type of signal;
- b) the creation of program for the expansion of function in terms of the spherical harmonics;
- c) localization of the source of the anomalous activity of brain, as a result of which for the first time the means of magnetic encephalography confirmed hypothesis about the connection of the near-trunk structures of the brain with the source of Parkinson's disease;
- d) the application of analysis of the stochastic dynamics of signal for the additional control of the obtained results of classification demonstrates reduction in the complexity of the measured signals with the appearance of pathologic activity in the record MEG.

For processing of data of experiment were used programs MRIAN, Fractan, developed in the Institute of the mathematical problems of biology RAN [RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCE]. Initial experimental data are obtained with the aid of the 148- channel measuring stand Magnes 2500 WH in New York University Medical School.

The work is supported by RFBR grants 04-02-17368 and 04-01-00756.

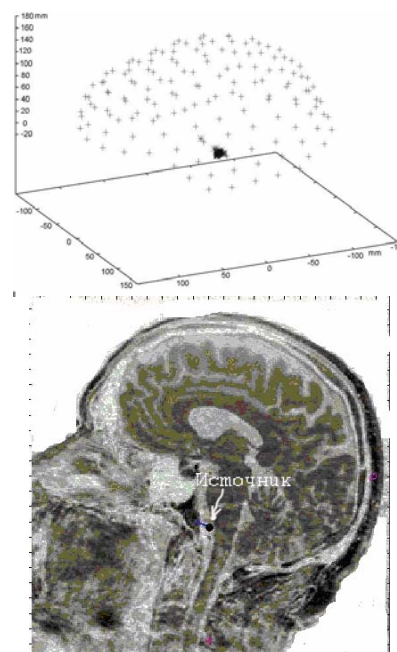


Fig.4. Localized current source

References

1. Dedus F.F., Makhortykh S.A., Ustinin M.N., Dedus A.F. Generalized spectral-analytical method of information files processing. Problems of images analysis and pattern recognition. M.: Mashinostroenie, 1999, 357 p.
2. Derguzov A.V., Makhortykh S.A. Spectral Analysis and Data Classification in Magnetoencephalography. Pattern Recognition and Image Analysis, Vol.16, N 3, 2006, pp.497-505.
3. Derguzov A.V., Makhortykh S.A., Semechkin R. A. Complex diagnostics of parkinsonism according to the magnetic encephalography data / "Investigated in Russia", 065, p. 646-659, 2006.
<http://zhurnal.apc.relarn.ru/articles/2006/065.pdf>
4. Malinetskiy G. G., Potapov A. B. The contemporary problems of nonlinear dynamics. M.: URSS Publ., 2000, 353 p.
5. Fractals in physics. - Red. L.P'etronero and E.Tozatti, M.: Mir Publ., 1988, 670 p.
6. Holodov Yu. A., Kozlov A. N. Gorbach A. M. The magnetic fields of biological subjects. - M.: Nauka Publ., 1987, 144s.
7. Sarvas J Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem, Phys. Biol., Vol. 32, N 1, pp. 11-22, 1987.

Определение временных сдвигов сигналов по интервальным критериям синхронизации

О.Е.Трофимов, А.С.Загоруйко

Институт автоматики и электрометрии СО РАН
trofimov@iae.nsk.su

Рассмотрены программно реализованные алгоритмы, позволяющие получить объективные компьютерные оценки:

- степени синхронизации-десинхронизации пар сигналов на примере температуры, электромиограммы, пульса и фотоплетизмограммы;

- величины временных сдвигов между сигналами, при которых достигается наибольшая степень синхронизации-десинхронизации исследуемых сигналов.

В качестве примера приведены некоторые результаты исследования пар сигналов одного из авторов.

Постановка задачи

Задачей настоящей работы является разработка алгоритмов объективной количественной оценки:

- а) степени синхронизации-десинхронизации пар сигналов на примере температурного (Т), электромиографического (ЭМГ), пульсового (ЧСС - частота сердечных сокращений) и фотоплетизмографического (РФ - размах фотоплетизмограммы) тренинга методом многоканальной биологической обратной связи;

- б) оптимизации временных сдвигов между сигналами по критерию определения экстремальных значений интервальных показателей синхронизации-десинхронизации исследуемых полных сигналов или их частей.

Для оценки степени синхронизации-десинхронизации пар сигналов можно использовать и классические корреляционные критерии для самих сигналов или их производных. Однако, эти критерии хорошо работают лишь в случае линейных (или близких к линейным) зависимостей между исследуемыми сигналами. Примеры обработки реальных сигналов показывают, что предложенные алгоритмы позволяют выявлять наличие существенно нелинейных зависимостей.

В работе [1] представлены алгоритмы и программы, обеспечивающие совместную

регистрацию, визуализацию и обработку следующих сигналов: температуры (Т), электромиограммы (ЭМГ), фотоплетизмограммы (ФПГ), электрокардиограммы (ЭКГ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Датчики сигналов устанавливаются в следующих местах: ЭКГ - указательные пальцы рук; ЭМГ - лоб; ФПГ - безымянный палец руки; Т - большой палец руки; ЭЭГ – биполярное отведение с правой половины головы, пассивный электрод крепится на мочке уха.

ЭМГ-сигнал характеризует степень мышечного напряжения пациента, Т-сигнал – степень его сосредоточения, концентрации внимания на повышении кожной температуры. Успешность (эффективность) тренинга оценивается по степени эффективного снижения ЭМГ-сигнала и роста Т-сигнала в результате, например, “работы” пациента с использованием элементов аутогенной тренировки. Два других анализируемых в работе исходных сигнала - это ЧСС и РФ-сигналы. ЧСС – частота сердечных сокращений (или пульс), РФ – размах фотоплетизмограммы, которые определяются на кардиоцикле – интервале времени между R-зубцами ЭКГ. РФ – разница между максимальным и минимальным значениями ФПГ на кардиоцикле.

Алгоритмы и программы работы [1] первоначально были разработаны для использования в сеансах биологической обратной связи, но методы, о которых идет речь, могут быть использованы при любом мониторинге сигналов.

Синхронизация-десинхронизация сигналов понимается в следующем смысле. Два сигнала ведут себя синхронно на временном интервале, если на этом интервале оба сигнала или увеличиваются, или уменьшаются. Сигналы ведут себя десинхронно, если один сигнал увеличивается (уменьшается), то другой уменьшается (увеличивается).

Интервальный метод оценки степени синхронизации-десинхронизации пар сигналов

Интервальный метод оценки степени синхронизации-десинхронизации пар сигналов заключается в анализе величин изменений исследуемых сигналов и знаков их производных на элементарных временных интервалах и суммирования результатов по всем интервалам определенным образом. Элементарный временной интервал – это отрезок времени между двумя последовательными отсчетами сигналов. *Оценка временных сдвигов между сигналами*

Модификация основного алгоритма и программы оценки синхронизации-десинхронизации сигналов позволяет получать количественные показатели не только для сигналов целиком, но и их отдельных интервалов.

Дальнейшая модификация основных алгоритмов и программ позволила получить зависимость последовательных экстремальных величин показателей синхронизации-десинхронизации.

В докладе в качестве примера приведены некоторые результаты исследования РФ, ЭМГ, ЧСС и Т – сигналов (и их частей) на предмет их (ЭМГ-Т, ЧСС – РФ, ЭМГ – ЧСС, РФ – ЭМГ, ЧСС – Т, РФ – Т) синхронизации-десинхронизации. Сигналы получены при мониторинге одного из авторов. Определены пары сигналов, для которых степень синхронизации-десинхронизации наибольшая. Установлена зависимость степени синхронизации-десинхронизации от номера сеанса мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Захарова В.В., Журавель Ф.А., Трофимов О.Е. Программы многоканального мониторинга и регистрации, визуализации и обработки данных в сеансах БОС. // Сборник трудов (коллективная монография): Биоуправление-4. Теория и практика. Новосибирск: 2002. С. 68-70.

[2] Zakharova V., Trofimov O., Zagoruyko A., Zhuravel F. MBFB–Training Phase Identification on Interval Criteria of Efficiency And Synchronizing // Proceeding of the IASTED International Conference Automation, Control, and Information Technology, June 10-13, 2002, Novosibirsk, Russia, pp. 111-114.

Neural Network Models of Adaptive Behavior

V.G.Red'ko

Institute of Optical Neural Technologies, Russian Academy of Science
vgredko@gmail.com

The paper characterizes the field of investigations "Simulation of Adaptive Behavior" that is on the border of biology and informatics and studies architectures and informational processes of control systems that govern behavior of both animal and artificial creatures (animats). The project "Animat Brain" (a neural-network-based framework for simulation of adaptive behavior) is described.

1 Simulation of Adaptive Behavior

In the early 1990s, the animat approach to investigation of adaptive behavior was proposed [1]. The term "animat" originates from two words: animal + robot = animat. This research methodology implies understanding animal intelligent features through simulation of artificial animals ("animats") in progressively more challenging environments.

According to the AnimatLab [2], the goals of the animat approach are as follows: "On the short term, the objectives of the animat approach are first to understand the mechanisms that afford animals the possibility of adapting and surviving, and then to import such mechanisms within artifacts "e.g., autonomous robots" capable of adapting themselves and of fulfilling their mission within more or less changing and unpredictable environments... On the long term, the objective of the animat approach is to contribute to the advancement of cognitive sciences through the study of how human intelligence is rooted in simpler adaptive behaviors inherited from animals, in a bottom-up, evolutionary and situated perspective."

Investigations of adaptive behavior are based on serious computational methods:

- Neural networks
- Genetic algorithm [3] and other methods of evolutionary computations
- Classifier Systems [4]
- Reinforcement Learning [5].

The next section outlines the project "Animat Brain" that is intended to develop a rather general framework for modeling animat behavior.

2 The project "Animat Brain"

The project "Animat Brain" is based on neurophysiological theory of functional systems [6].

Functional systems were put forward by Petr K. Anokhin in the 1930s as an alternative to the predominant concept of reflexes. Contrary to reflexes, the endpoints of functional systems are not actions themselves but adaptive results of these actions.

Initiation of each behavior is preceded by the stage of afferent synthesis. It involves integration of neural information from a) dominant motivation (e.g., hunger), b) environment (including contextual and conditioned stimuli), and c) memory (including innate knowledge and individual experience). The afferent synthesis can occupy a substantial time and involve cycles of reverberation of signals among various distributed neural elements. The afferent synthesis ends with decision making, which results in selection of a particular action.

A specific neural module, acceptor of the result of action, is being formed before the action itself. The acceptor stores an anticipatory model of the required result of a goal-directed action. Such model is based on a distributed neural assembly that includes various parameters (i.e., proprioceptive, visual, auditory, olfactory) of the expected result. Performance of every action is accompanied by a backward afferentation. If parameters of the actual result are different from the predicted parameters stored in the acceptor of action result, a new afferent synthesis is initiated. In this case, all operations of the functional system are repeated until the final desired result is achieved.

The current version of the "Animat Brain" develops the previous version of the project [7] and uses also the approaches to modeling intelligent adaptive behavior proposed in the project "Animal" [8], as well as the approaches of the Neuroscience Institute [9].

It is supposed that the animat control system consists of neural network blocks and is analogous to animal control system. Each block is a formal functional system (FS). The highest level of the control system hierarchy corresponds to survival of the simulated animal. The next level corresponds to the main animal needs (energy replenishment, reproduction, security, knowledge acquisition). Blocks of lower levels correspond to tactical goals and sub-goals of behavior and have no rigid hierarchy. At any time moment, only one FS is active, in which the current action is formed.

The FS described here reflects the following important features of its biological prototype: a) prognosis of the action result, b) comparison of the prognosis and the result, and c) correction of prognosis mechanism via learning in appropriate neural networks.

Each FS consists of two neural networks: the Controller and the Model. At any time moment t ($t = 1, 2, \dots$), the operation of the active FS can be described as follows. The state vector $S(t)$ characterizing the current external and internal environment is fed to the FS input. The Controller forms the action $A(t)$ in accordance with given state $S(t)$, i.e. the Controller forms the mapping $S(t) \rightarrow A(t)$. Some actions $A(t)$ are commands onto effectors (actual actions), another actions are activation commands for other FSs. The Model predicts the next state for given vectors $S(t)$ and $A(t)$, i.e. the Model forms the mapping $\{S(t), A(t)\} \rightarrow S_{pr}(t+1)$. The mappings $S(t) \rightarrow A(t)$ and $\{S(t), A(t)\} \rightarrow S_{pr}(t+1)$ are stored in synaptic weights of neural networks of the Controller and the Model. Each of these networks has feed-forward structure.

It is supposed that the animat is trained without a teacher, as a result of direct interaction with external environment. The animat receives positive or negative reinforcements that are related with the basic animat needs. For example, if the need of energy replenishment is satisfied then the positive reinforcement is received.

The learning of neural networks is carried out as follows. There are two regime of learning: 1) the extraordinary mode and 2) the fine tuning mode.

The extraordinary mode is a rough search of behavior that is adequate to the current situation. This mode comes, if there is a strong negative reinforcement corresponding to some main need (strong pain or strong feeling of famine), or there is something quite unexpected (the state prediction $S_{pr}(t+1)$ in the active FS strongly differs from the real state $S(t+1)$).

In the extraordinary mode, a random search for new behaviors takes place; namely, new functional systems are randomly generated and selected. In the case of a strong negative reinforcement, the selection is intended to search for FSs that execute adequate actions. In the case of an unexpected situation, the selection is intended to search for FSs that predict future states correctly. This mode is similar to neural group selection in the theory of Neural Darwinism [10].

In the fine tuning mode, learning is adjustment of synaptic weights of Controllers neural networks in the FS that is active at the current moment of time and in the FSs that were active in some previous steps of time. At positive/negative current reinforcement, the relations between inputs and outputs in neural networks of Controllers are amplified/relaxed. As synaptic weights are updated in those blocks, which were active in previous time steps, this learning mode allows forming chains of consecutive actions. The synaptic weights of Model neural networks are adjusted in order to minimize the prediction errors, $error = \|S_{pr}(t+1) - S(t+1)\|$.

It should be underlined that though described scheme of animat control system implies definite block architecture that is convenient for its modeling, the proposed mechanisms of learning allow automatic allocation of blocks in distributed neural networks.

Acknowledgments

This work is supported by the Russian Foundation for Basic Research, Grant No 04-01-00179 and the Program of the Presidium of the Russian Academy of Science

“Mathematical Modeling and Intelligent Systems”, Project No 16.2.45.

References

- [1] J.-A. Meyer, S. W. Wilson, Editors, *From Animals to Animats. Proc. of the First International Conference on Simulation of Adaptive Behavior*. The MIT Press: Cambridge, Massachusetts, London, England, 1990.
- [2] AnimatLab Web site, 2006 <http://animatlab.lip6.fr/index.en.html>
- [3] J.H. Holland. *Adaptation in Natural and Artificial Systems*. Ann Arbor, MI: The University of Michigan Press, 1975 (1st edn). Boston, MA: MIT Press., 1992 (2nd edn).
- [4] J.H. Holland, K.J. Holyoak, R.E. Nisbett, P. Thagard. *Induction: Processes of Inference, Learning, and Discovery*. Cambridge, MA: MIT Press, 1986.
- [5] R. Sutton and A. Barto. *Reinforcement Learning: An Introduction*. Cambridge: MIT Press, 1998.
- [6] P.K. Anokhin. *Biology and Neurophysiology of the Conditioned Reflex and its Role in Adaptive Behavior*. Pergamon, Oxford, 1974.
- [7] V.G. Red'ko, D.V. Prokhorov, and M.S. Burtsev. Theory of functional systems, adaptive critics and neural networks. In *Proc. International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN 2004)*, pages 1787-1792. Budapest, 2004.
- [8] M.M. Bongard, I.S. Losev, M.S. Smirnov. Project of a model of organization of behavior – "Animal", In: *Modeling of Learning and Behavior*, Moscow. Nauka, 1975, pages 152-171. (In Russian).
- [9] J.L. Krichmar, G.M. Edelman. Machine psychology: autonomous behavior, perceptual categorization and conditioning in a brain-based device // *Cerebral Cortex*, volume 12, pages 818-830, 2002.
- [10] G. M. Edelman. *Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*, Oxford: Oxford University Press, 1989.

Модели адаптивного поведения

В.Г.Редько

Институт оптико-нейронных технологий РАН
vgredko@gmail.com

Характеризуются работы отечественных и зарубежных исследователей адаптивного поведения. Излагаются метод обучения с подкреплением и оригинальная модель эволюции самообучающихся агентов, посвященная анализу взаимодействия между обучением и эволюцией в популяции адаптивных агентов.

1. Введение

В процессе биологической эволюции возникли чрезвычайно сложные и вместе с тем удивительно эффективно функционирующие живые организмы. Эффективность, гармоничность и согласованность работы “компонент” живых существ обеспечивается биологическими управляющими системами. Но каковы эти управляющие системы? Как и почему они эволюционно возникли? Какие информационные процессы обеспечивают работу этих управляющих систем? Как животные познают внешний мир и используют это познание для управления своим поведением? Как эволюционное развитие биологических информационных систем и познавательных способностей животных привело к возникновению интеллекта человека? Какие уроки из знаний о биологических информационных системах можно извлечь для разработки новых информационных технологий?

Есть ли современные исследования на стыке биологии и информатики, которые направлены на изучение этих интригующих проблем? Оказывается, что да, есть. Сравнительно недавно, в начале 1990-х годов сформировалось направление исследований “Адаптивное поведение” [1,2], которое можно рассматривать как задел в этой области и обзору которого посвящена настоящая лекция.

2. Направление исследований “Адаптивное поведение”

Основной подход направления “Адаптивное поведение” – конструирование и исследование искусственных (в виде компьютерной программы или робота) “организмов”, способных приспосабливаться к внешней среде. Эти организмы называются “аниматами” (от англ. animal + robot = animat) или “агентами”.

Поведение аниматов имитирует поведение

животных. Исследователи адаптивного поведения стараются строить такие модели, которые применимы к описанию поведения как реального животного, так и искусственного анимата.

Программа-минимум направления “Адаптивное поведение” – исследовать архитектуры и принципы функционирования, которые позволяют животным или роботам жить и действовать в переменной внешней среде.

Программа-максимум этого направления – проанализировать эволюцию когнитивных способностей животных и эволюционное происхождение интеллекта человека.

В исследованиях адаптивного поведения используется ряд нетривиальных компьютерных методов [2], таких как:

-нейронные сети,

-генетический алгоритм и другие методы эволюционной оптимизации,

-обучение с подкреплением (Reinforcement Learning) [3].

В лекции характеризуются работы отечественных и зарубежных исследователей адаптивного поведения и в качестве конкретных примеров исследований излагаются метод обучения с подкреплением и оригинальная модель эволюции самообучающихся агентов, посвященная анализу взаимодействия между обучением и эволюцией.

3. Метод обучения с подкреплением

Обучение с подкреплением происходит в результате получения аниматом наград и наказаний, поступающих из внешней среды (рис. 1) [3].

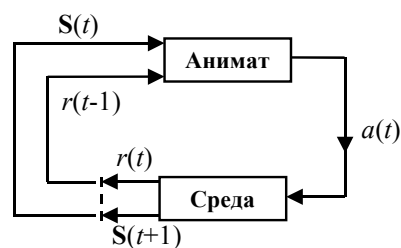


Рис. 1. Схема обучения с подкреплением.

В текущей ситуации $S(t)$ анимат выполняет действие $a(t)$, получает подкрепление $r(t)$ и попадает в следующую ситуацию $S(t+1)$, $t = 1, 2, \dots$. Подкрепление $r(t)$ может быть положительным (награда) или отрицательным (наказание).

Цель анимата – максимизировать суммарную награду $U(t)$, которую можно получить в будущем. Величина $U(t)$ оценивается как

$$U(t) = \sum_k \gamma^k r(t+k), \quad k = 0, 1, 2, \dots,$$

где γ – коэффициент забывания ($0 < \gamma < 1$), учитывающий, что чем дальше анимат “заглядывает” в будущее, тем меньше у него уверенность в оценке ожидаемой награды.

В процессе обучения анимат формирует свои “субъективные” оценки суммарной награды $U(t)$, соответствующие разным ситуациям $S(t)$ и действиям $a(t)$, и на основе этих оценок выбирает текущие действия. Метод обучения с подкреплением имеет серьезную теоретическую основу, он базируется на теории динамического программирования Беллмана и теории марковских процессов.

4. Модель эволюции популяции самообучающихся агентов

В нашей модели [4] исследовалось взаимодействие между обучением и эволюцией в популяции агентов, которые имели достаточно “интеллектуальную” нейросетевую систему управления, состоящую из двух нейронных сетей: Модели и Критика. Роль Модели – прогноз будущей ситуации $S(t+1)$ для каждого из возможных действий. Роль Критика – оценка ожидаемой суммарной награды U для текущей и прогнозируемых ситуаций. На основе оценок величины U для прогнозируемых ситуаций производился выбор действий. Веса синапсов нейронных сетей агентов могли адаптироваться посредством 1) обучения с подкреплением и 2) дарвиновской эволюции. Модель отработывалась на примере очень простых агентов – агентов-брокеров.

Было проведено сравнение трех вариантов модели, в которые включены 1) либо обучение и эволюция одновременно, 2) либо отдельно эволюция, 3) либо отдельно обучение. Результаты компьютерного моделирования продемонстрировали, что в исследованной модели эволюция обеспечивает более эффективную стратегию поведения, чем обучение. Тем не менее, оказалось, что хотя обучение и несовершенно, оно способствует более быстрому нахождению оптимальной стратегии поведения по сравнению со случаем чистой эволюции.

Влияние обучения на эволюционный процесс может также проявляться в форме известного эффекта Болдуина – генетической ассимиляции приобретенных навыков в дарвиновской эволюции [5]. Этот эффект наблюдался в ряде наших компьютерных экспериментов. В исследованной модели этот эффект связан с эволюционным дрейфом начальных весов синапсов нейронных сетей,

получаемых агентами при рождении, к таким весам, которые обеспечивают удачную стратегию поведения.

В случае чистой эволюции наблюдалось интересное поведение агента на начальных этапах эволюционного процесса. Стратегия поведения агента представляла собой реакцию только на общие изменения в окружающей среде, т.е. игнорировались мелкие и кратковременные вариации в изменении среды. Кроме того, в компьютерных экспериментах наблюдалась определенная инерционность в переключении между поведенческими тактиками агента.

Подобное инерционное, “усредняющее” поведение наблюдается у простейших животных, например, у личинок ручейников, осуществляющих поиск частиц подходящего размера для своего чехла-домика [6]. Процесс инерционного переключения между поведенческими тактиками позволяет животному использовать только общие, крупномасштабные свойства окружающего мира и игнорировать мелкие случайные детали.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН “Интеллектуальные компьютерные системы” (проект 2-45) и РФФИ (проект № 04-01-00179).

Литература

- [1] J.-A. Meyer, S. W. Wilson, Editors, *From Animals to Animats. Proc. of the First International Conference on Simulation of Adaptive Behavior*. The MIT Press: Cambridge, Massachusetts, London, England, 1990.
- [2] От моделей поведения к искусственному интеллекту (под ред. В.Г. Редько). М.: УРСС, 2006.
- [3] R. Sutton, A. Barto. *Reinforcement Learning: An Introduction*. Cambridge: MIT Press, 1998.
- [4] V.G. Red'ko, O.P. Mosalov, D.V. Prokhorov. A model of evolution and learning // *Neural Networks*, volume 18 (5-6), pages 738-745, 2005.
- [5] P. Turney, D. Whitley, R. Anderson, Editors, *Evolution, Learning, and Instinct: 100 Years of the Baldwin Effect. Special Issue of Evolutionary Computation on the Baldwin Effect*, volume 4 (3), 1996.
- [6] В.А. Непомнящих. Модели автономного поискового поведения // В книге [2], с. 200-242.

Комбинаторно-топологический метод оценки репертуарной решетки Хинкла

Г.П.Махортых¹, С.А.Махортых²

¹Социально-реабилитационный центр для несовершеннолетних г.Пушино,

²Институт математических проблем биологии РАН,

E-mail: gpm2002@mail.ru

В докладе излагается комбинаторно-топологический метод анализа структуры имплицитивной репертуарной решетки Хинкла, позволяющий выявить новые свойства социально-психологического портрета человека, его отношения к окружающему миру. Выявляются связность системы конструкторов, наличие пустот, цикличности, граничные конструкторы и связи, степень вовлеченности отдельных конструкторов в общую систему связей (эксцентриситет конструкторов). Приводятся примеры определения значимых наборов конструкторов и обработки результатов тестирования.

Одним из основных подходов к исследованию личности в современной психологии и смежных с ней областях педагогики, социологии и медицины является теория персональных конструкторов и связанный с ней метод репертуарных решеток. Последние с успехом применяются для изучения и диагностики отношений учащихся к предметам и методам преподавания, как средство самоанализа и самопознания, в задачах профориентации, коррекции трудностей обучения и поведения, диагностики психологических и медицинских проблем и т.д. Учитывая трудоемкость обработки результатов тестирования по описываемой методике, метод репертуарных решеток с самого начала ориентировался на использование ЭВМ.

Понятие репертуарной решетки, как и лежащий в основе метода репертуарный тест ролевых конструкторов, были введены американским психологом Дж.Келли и подробно изложены в монографии [1]. Основное предположение Келли было следующим [2]: математические зависимости между суждениями человека отражают психологические процессы, лежащие в основе этих суждений. В классическом репертуарном тесте Келли выявляются отношения испытуемого к окружению, среде общения, личным и родственным связям на основе выявленного у него личностно значимого набора конструкторов (примером последних служат социально-психологические характеристики, отражающие степень заинтересованности и отношения испытуемого к окружающим предметам и лицам). В результате получаем матрицу, столбцы

которой соответствуют используемым элементам (лица и предметы), а строки выявленным конструкторам (признаки и отношения). Часто такую матрицу можно свести к трехзначной: элемент характеризуется положительным (+1) или отрицательным (-1) полюсами конструктора либо связь элемента и конструктора отсутствует (0).

Таким образом, основным понятием теории является понятие личностного конструктора (personal construct). Последний можно определить как субъективно понимаемый отличительный признак предмета, явления, лица. Различные конструкторы находятся в личностно важных взаимосвязях. Выстраивается как "горизонтальная", так и "вертикальная" иерархия конструкторов. О структуре и взаимосвязях говорят вводимые в психологии понятия констеллятивного, пропозиционального, суперординатного, субординатного, ядерных и т.п. конструкторов. Соответственно имеющимся связям системы конструкторов могут быть монолитными и фрагментарными [2].

Вводятся также ранговые репертуарные решетки, которые от классических отличаются своей многозначностью – испытуемому предлагается оценить по многобалльной шкале отношение рассматриваемых элементов к выявленным конструкторам.

Основным методом анализа подобных описанным выше объектам является статистический подход, в котором оцениваются корреляции между элементами по их отношению к набору конструкторов, а также корреляции между конструкторами, характеризующие целостность отношения испытуемого к окружению.

В докладе основное внимание уделяется частному случаю репертуарной решетки, - имплицитивной решетке Хинкла. Такая решетка отличается от оценочной и ранговой тем, что в ней формально отсутствуют элементы (кроме неявно присутствующего элемента «Я сам»). В тесте Хинкла исследуются взаимосвязи между выявленными конструкторами. Испытуемому предлагается рассмотреть следующую модельную ситуацию: двухзначный конструктор K_i изменяет значение от одного к другому полюсу, предлагается установить связь $K_j(K_i)$: как изменение значения конструктора K_i скажется на значении конструктора K_j .

Соответственно, получаемая двузначная (бинарная) матрица Хинкла определяется следующим образом:

$$\begin{cases} H_{ij} = 0, K_i \text{ not implicate } K_j \\ H_{ij} = 1, K_i \text{ implicate } K_j \end{cases}.$$

Для такой решетки строится метод исследования, основанный на подходах комбинаторной топологии. В книге [3] данный метод применяется к исследованию некоторых биологических систем (экосистема хищник – жертва). В нашем случае определенная выше матрица Хинкла соответствует предлагаемой Дж.Касты матрице инцидентов (описывает связь двух множеств) Суть метода состоит в представлении системы бинарных отношений элементов двух множеств в категориях симплициальных топологических пространств. В этом случае содержательными характеристиками являются размерность комплекса, связность отдельных его подмножеств, p - цепи и группы гомологий комплекса для разных значений p . В качестве иллюстрации приводятся содержательные примеры использования рассмотренного подхода к интерпретации результатов психологического тестирования профессионального статуса учителя на основе выявленной для данной категории испытуемых следующей значимой системы конструкторов:

1. Любящий детей - равнодушный
2. Компетентный в профессии – некомпетентный
3. Творческий - инертный
4. Интеллектуальный – малообразованный

5. Справедливый – предубежденный
6. Выражающий свои чувства – зажатый
7. Оптимист – пессимист
8. Эрудированный – малочитающий
9. Демократичный – авторитарный
10. Ищущий новое – остановился на достигнутом
11. Уверен в себе – тревожный
12. Тактичный – бестактный
13. Позитивно относится к окружающим – подозрителен
14. Умеющий наладить контакт с детьми – мало изобретателен
15. Обладает чувством юмора – скучный
16. Создает обстановку для раскрытия ребёнка – способствует зажатости
17. Терпимый – нетерпимый
18. Искренний – неискренний
19. «Горящий» на работе – выполняет установки
20. Уважающий мировоззрение ребёнка – пренебрежителен к детскому видению мира

Литература

1. Kelly G.A. The psychology of personal constructs. Vol. 1, 2. Norton, New York, 1955.
2. Франселла Ф., Баннистер Д. Новый метод исследования личности. М.: Прогресс, 1987.
3. Касты Дж. Большие системы. Связность, сложность, катастрофы. М.: Мир, 1982.

Переключение между режимами в математических моделях электрической активности головного мозга

Н.М.Панкратова

Институт математических проблем биологии РАН
pan@impb.ru

Исследована модель взаимодействия двух отделов головного мозга, а именно таламуса и коры, которая представлена системой дифференциальных уравнений, описывающей взаимодействие генератора и параметрического контура.

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 x}{\partial t^2} + D \frac{\partial^2 x}{\partial z^2} + \nu^2 x - \varepsilon(1 - \alpha x^2) \frac{\partial x}{\partial t} = y \\ \frac{\partial^2 y}{\partial t^2} + D \frac{\partial^2 y}{\partial z^2} + \omega^2 y(1 + \mu x^2) + \delta \frac{\partial y}{\partial t} = 0 \end{cases}$$

Построено D-разбиение по параметру, отвечающему за функциональное состояние коры головного мозга. Исследован режим неавтономной работы генератора. Получен эффект синхронизации таламуса, задающего ритмическую активность, внешним сигналом, в данном случае, воздействием возбужденной коры. Получено условие, дающее ограничение на скорость распространения волны возбуждения.

Часть работы посвящена моделированию переключения между режимами, наблюдаемыми на экспериментальных данных магнитной энцефалографии, снятых с поверхности головы пациентов с болезнью Паркинсона. Реконструировано фазовое пространство экспериментальных данных для двух различных режимов. Построена модель с периодическим переключением между гармоническим режимом генератора Ван-дер-Поля и стохастическим режимом генератора шума. Поскольку эти два генератора отличаются лишь наличием в электрической схеме последнего туннельного диода, то физически это будет соответствовать периодическому включению и выключению встроенного переключателя:

$$\frac{d^2 x}{dt^2} = \nu(2\alpha x + y - bz) + (1 - \nu)(\alpha(1 - x^2) \frac{dx}{dt} - x)$$

$$\frac{dy}{dt} = -x$$

$$\delta \frac{dz}{dt} = \frac{dx}{dt} - f(z)$$

$$\frac{dv}{dt} = \sin \frac{t}{10} \nu(1 - \nu)$$

Численные расчеты системы были выполнены

программой TRAX. Полученные результаты показывают качественное сходство с переключениями, которые присутствуют на экспериментальных данных. Построена и исследована модель, описывающая неспецифическое (параметрическое) переключение динамической системы между двумя режимами, которые являются ее стационарными состояниями.

$$\frac{dx}{dt} = w(2hx + y - gz) + (1 - w)(\gamma(1 - y^2)x - y)$$

$$\frac{dy}{dt} = -wx + (1 - w)x$$

$$\delta \frac{dz}{dt} = x - f(z)$$

$$\frac{du}{dt} = u - a_1 u w - u^2$$

$$\frac{dw}{dt} = w + a_2 u w - w^2$$

$$\frac{da_1}{dt} = a_2$$

$$\frac{da_2}{dt} = -r a_1$$

Эта динамическая система является комбинацией классических моделей, таких как генератор Ван-дер-Поля, генератор шума, модель конкуренции двух одинаковых видов и гармонический осциллятор. Расчеты системы дифференциальных уравнений проводились с помощью программы Content. Был получен сигнал, на котором отчетливо видно два разных по своему характеру и амплитуде режима. Был проведен Фурье анализ фрагмента этого сигнала. При определенных значениях параметров сигнал имеет близкие к эксперименту соотношения между частотами и амплитудами разных режимов.

В модели, описывающей взаимодействие генератора Ван-дер-Поля и параметрического контура, получен и исследован режим неавтономной работы генератора. С биологической точки зрения получен режим, при котором водитель ритмической активности головного мозга производит колебания не на собственной частоте, а частоте внешнего воздействия, роль которого в

данном случае выполняла кора. Получено условие ограничения на скорость распространения возбуждения по нервному волокну и ее связь с коэффициентом диффузии.

В модели с периодическим силовым переключением между различными режимами получен не периодический отклик системы на переключение. Эффект объясняется различными исходными значениями переменных в момент смены режима.

Построена и исследована модель, которая описывает переключение динамической системы между двумя режимами, которые являются ее стационарными состояниями. Соотношения частотных и амплитудных характеристик режимов расчетного сигнала близки к соответствующим соотношениям на экспериментальном сигнале магнитной энцефалографии. Биологическая интерпретация параметров этой модели приближает к пониманию природы болезненных состояний головного мозга.

Работа выполняется при поддержке проектов РФФИ №04-01-00814, 04-01-00544, 06-07-89303.

Литература

- [1] Рабинович М.И., Трубецков Д.И. Введение в теорию колебаний и волн. - М.: Наука, 1984.
- [2] Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. –Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2002
- [3] Панкратова Н.М., Молчанов А.М. Электронный журнал «Исследовано в России», 124, 1271-1280, 2005.
<http://zhurnal.apelarn.ru/articles/2005/124.pdf>

Global and Partial Synchronization in a System of Phase Oscillators

Y. B. Kazanovich¹, R. M. Borisuk^{1,2}

¹Institute of Mathematical Problems in Biology, Russian Academy of Sciences
Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

²Centre for Theoretical and Computational Neuroscience, University of Plymouth
Plymouth PL4 8AA, UK
yakov_k@impb.psn.ru, rborisuk@plymouth.ac.uk

A system of phase oscillators interacting through a special central element is studied. Equations for the frequency of global and partial synchronization are derived in the limit when the size of the system tends to infinity. The results are applied to the analysis of an oscillatory model of attention

1 Introduction

Many systems in physics, chemistry, and biology are modeled by populations of coupled phase oscillators¹. Phase oscillators are suitable for describing Josephson-junction arrays, semiconductor laser arrays, coupled magnetic systems, neurobiological systems, etc. In this paper we consider a special system of phase oscillators, the so-called system with a central element. In this system all interactions are realized through an element that plays the role of the common field. The system with a central element is a basic architecture used in our model of attention [1, 3-5]. It is also used (in an equivalent form with global coupling) in modeling Josephson-junction arrays [2]. In comparison with the traditional Kuramoto's system [7-8] the architecture considered here provides additional possibility to dynamically reprogram the synchronization pattern by changing the natural frequency of the central element.

We study different types of synchronization in the system with a central element and describe how the choice of parameters can influence the formation of the pattern of synchronous activity.

Under assumption that the number of oscillators in the system tends to infinity, we present an analytical approach to the computation of the frequency of global and partial synchronization with arbitrary phase shifts in connections and natural frequencies of oscillators randomly and uniformly distributed in an interval (a, b) . In conclusion the application of the results to attention modeling is discussed.

2 The Model

The system is described by the equations

$$\frac{d\theta_0}{dt} = \omega_0 + \frac{A}{n} \sum_{i=1}^n \sin(\theta_i - \theta_0 + \gamma), \quad (1)$$

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + B \sin(\theta_0 - \theta_i + \delta), \quad i = 1, \dots, n, \quad (2)$$

where θ_k ($k = 0, 1, \dots, n$) are oscillator phases, ω_k are the natural frequencies of oscillators, A and B are coupling parameters, γ and δ are phase shifts, and $\frac{d\theta_k}{dt}$ describe the current frequencies of oscillators.

The oscillator described by equation (1) is called a central oscillator (CO). The oscillators described by equation (2) are called peripheral oscillators (PO). The system contains n POs. Without loss of generality, we can put $A > 0, B > 0, \delta = 0$. The cases of both phase advance ($\gamma > 0$) and phase delay ($\gamma < 0$) are considered.

Considering non-zero phase shifts is justified as the simplest approximation to non-sinusoidal interaction functions (the first component in Fourier expansion). In biological modeling phase shifts (phase delays) can reflect time delays in an original limit-cycle oscillator system.

3 Global Synchronization

Consider a regime when all oscillators of system (1-2) have the same constant values of the current frequency, that is

$$\omega = \frac{d\theta_i}{dt}, \quad i = 0, \dots, n. \quad (3)$$

We call this regime the *global synchronization* (here and in what follows synchronization does not imply in-phase dynamics). Under condition (3) equations (1-2) can be written as

$$\omega = \omega_0 + \frac{A}{n} \sum_{i=1}^n \sin(-\phi_i + \gamma), \quad (4)$$

$$\omega = \omega_i + B \sin(\phi_i), \quad (5)$$

where $\phi_i = \theta_0 - \theta_i$. An equation for ω can be derived by eliminating the variables ϕ_i from (4-5).

In the limit $n \rightarrow \infty$ the result is

$$\frac{\omega - \omega_0}{A} = -\frac{\cos \gamma}{B} (\omega - \bar{\omega}) - \frac{B \sin \gamma}{2(b-a)} \left[f\left(\frac{\omega-b}{B}\right) - f\left(\frac{\omega-a}{B}\right) \right], \quad (6)$$

where

$$f(x) = \arcsin x + x\sqrt{1-x^2}.$$

4 Partial Synchronization

We say that a PO is partially synchronous with the CO if there is a constant C such that for any time t the

difference between the phase $\theta_0(t)$ of the CO and the phase $\theta_i(t)$ of the PO satisfy the inequality

$$|\theta_0(t) - \theta_i(t)| < C.$$

We say that a system is in the regime of **partial synchronization** if some (but not all) of its oscillators are partially synchronous with the CO. An important fact obtained by computer simulations is that for large n the current frequency of the CO in the regime of partial synchronization varies in a narrow range around some constant value ω due to averaging of the influences of the oscillators that are not partially synchronous with the CO. Basing on this observation, we approximate the current frequency of the CO during partial synchronization by a constant ω thus substituting $\theta_0 = \omega t$ in (1-2). This allows us to derive an equation for ω from equations (1-2).

Let us suppose that $a < \omega - B < \omega + B < b$ (other relations between a , b , and ω are considered in a similar way). In the limit $n \rightarrow \infty$ the equation for ω is

$$\frac{\omega - \omega_0}{A} = -\frac{\cos \gamma}{B}(\omega - \bar{\omega}) + \frac{B\pi \sin \gamma}{2(b-a)} + \frac{B \cos \gamma}{2(b-a)} \left[g\left(\frac{\omega-a}{B}\right) - g\left(\frac{b-\omega}{B}\right) \right], \quad (7)$$

where

$$g(x) = x\sqrt{x^2 - 1} - \ln(x + \sqrt{x^2 - 1}).$$

Conclusion

We numerically solved equations (6-7) and compared the results with the frequencies obtained by directly simulating system (1-2). For large enough values of n excellent quality of approximation has been confirmed. Note that the regime of partial synchronization represents a most general description of the intermediate state between full synchronization and complex multifrequency or stochastic dynamics. The dynamics of the system can be very complex. Luckily, the important case of a large number of oscillators with randomly distributed natural frequencies is analytically tractable. The analysis shows that in this case the set of oscillators is divided into two subsets one of which shows nearly synchronous behavior. Introduction of the phase shift results in the shift of the frequency of synchronization. Thus phase shifts can be used as controlling parameters in the formation of the group of POs that are included in partial synchronization with the CO.

System (1-2) can be used as a model of attention under the following assumptions. Suppose that POs represent cortical columns that respond to specific features of the external stimulus. The CO is interpreted as a large scale network in the frontal cortex and the hippocampus that plays the role of the central executive of the attention system. We postulate that the focus of attention is represented by the set of POs that work synchronously with the CO [3, 6]. Such formulation of the attention model proposes an efficient mechanism of collecting features from just one object at a time into the attention focus which complies with the temporal correlation hypothesis of feature binding.

For attention modeling partial synchronization is an important type of dynamics since it corresponds to the case when several stimuli are simultaneously present and one of them is included in the attention focus. The approach to the computation of the frequency of partial synchronization considered here allows the prediction of how the attention focus is formed or switched from one stimulus to another.

References

- [1] Borisjuk, R. and Kazanovich Y. (2004). Oscillatory model of attention-guided object selection and novelty detection. *Neural Networks*, 17, 899-915.
- [2] Golomb, D., Hansel, D., Shraiman, B., and Sompolinsky, H. (1992). Clustering in globally coupled phase oscillators. *Phys. Rev., A* 45, 3516.
- [3] Kazanovich, Y.B. and Borisjuk, R.M. (1999). Dynamics of neural networks with a central element. *Neural Networks*, 12, 149-161.
- [4] Kazanovich, Y. and Borisjuk, R. (2002). Object selection by an oscillatory neural network. *BioSystems*, 67, 103-111.
- [5] Kazanovich, Y.B. and Borisjuk, R.M. (2006). An oscillatory neural model of multiple object tracking. *Neural Computation*, 18, 1413-1440.
- [6] Kryukov, V.I., 1991. An attention model based on the principle of dominantia. In Holden, A.V., Kryukov, V.I. (Eds.), *Neurocomputers and Attention. I. Neurobiology, Synchronization and Chaos*. Manchester University Press, Manchester, pp. 319-352.
- [7] Kuramoto, Y. (1984). *Chemical oscillations, Waves, and Turbulence*. Berlin, Springer.
- [8] Sakaguchi, H. and Kuramoto, Y. (1986). A soluble active rotator model showing phase transition via mutual entrainment. *Progr. Theor. Phys.*, 76, 576.

Биофизика интерфазных хромосом: структурные и радиационные аспекты

С.Г.Андреев, Ю.А.Эйдельман¹, И.В.Сальников, Т.А.Талызина²

¹ИХФ РАН
²МГНЦ РАМН
andreev_sg@mail.ru

В докладе обсуждаются теоретические модели крупномасштабной структуры хромосом в интерфазном ядре. Представлены результаты компьютерного моделирования методом Монте-Карло глобуляризации хроматидной цепи, рассматриваемой как гибкий полимер с объемными взаимодействиями и исключенным объемом. Результаты компьютерных расчетов для глобулярной модели хромосом хорошо коррелируют с данными экспериментов по конфокальной лазерной микроскопии интерфазных хромосом человека. Показано, что упаковка ДНК в хромосоме влияет на образование радиационно-индуцированных двойных разрывов ДНК, которые являются одним из главных пусковых событий, приводящих клетку к гибели и/или к злокачественной трансформации. На основе моделирования 3-х мерной структуры ядра клеток лимфоцитов человека, структуры треков ионизирующих частиц, а также расчетов количественных характеристик индукции и репарации двойных разрывов ДНК были рассчитаны типы и частоты радиационно-индуцированных aberrаций хромосом.

Клеточное ядро – наиболее сложная клеточная органелла. Высшие уровни структурной организации хроматина в составе хромосом оказывают воздействие на геномные функции: гены активные находятся в деконденсированном эухроматине, в то время как неактивные гены находятся в конденсированном гетерохроматине. Вопрос о том, как устроены хромосомы в интерфазном ядре живых клеток эукариот, является принципиальным для понимания механизмов функционирования живой клетки. Структура хроматина и хромосом есть потенциальный регуляторный механизм, необходимый для того, чтобы обеспечить скоординированную экспрессию наборов генов. В данной работе будут продемонстрированы новые методы биофизического моделирования, которые

позволяют исследовать структуру хроматина и хромосом в интерфазном ядре.

Представлены результаты компьютерного моделирования методом Монте-Карло глобуляризации хроматидной цепи, рассматриваемой как гибкий полимер с объемными взаимодействиями и исключенным объемом. Глобуляризация полимерной цепи из N субъединиц изучается при помощи метода Монте-Карло [1].

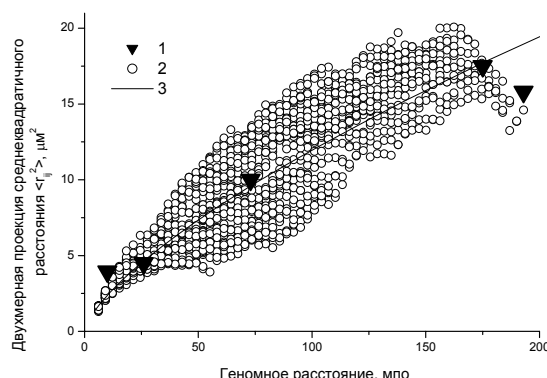


Рис.1. Зависимость проекции среднего квадрата расстояния между выделенными локусами хромосомы 4 человека как функция числа пар нуклеотидов между ними. 1 – экспериментальные данные [2]; 2 – результат компьютерного эксперимента; 3 – аппроксимация теоретических данных зависимостью $\langle r_{ij}^2 \rangle \sim |i-j|^{0.70}$.

На рис.1 приведена расчетная зависимость двухмерной проекции пространственного расстояния между элементами хромосомы от расстояния между ними вдоль цепи. Результат расчета согласуется с экспериментальными данными, полученными с помощью метода флюоресцентной гибридизации *in situ* [2]. Аппроксимация результатов расчета зависимостью $\langle r_{ij}^2 \rangle \sim |i-j|^v$ дала значение $v=0.70$, близкое к ожидаемому для плотной глобулы (2/3) и значительно отличающееся от значений v для Гауссова клубка (1.0) и реального полимерного клубка (1.2). Полученные результаты

свидетельствуют в пользу предложенной ранее модели глобулярной организации интерфазных хромосом в клетках млекопитающих.

Получение информации о крупномасштабной структуре интерфазных хромосом открывает новые возможности для исследования механизмов их повреждения под действием ионизирующей радиации. Нами были разработаны методы, позволяющие предсказывать молекулярно-цитогенетические повреждения генетического аппарата клетки, такие как индукция и репарация двойных разрывов ДНК (ДР), хромосомные aberrации. Плотной ионизирующей радиацией эффективно индуцирует кластеры двойных разрывов ДНК в конденсированном хроматине. Этот эффект, предсказанный теоретически, наблюдался экспериментально при облучении клеток ионами с различной ЛПЭ. Компьютерное моделирование репарации разрывов ДНК необходимо для понимания того, как стабильность генома может регулироваться в ответ на действие факторов, повреждающих ДНК. Результаты моделирования предполагают, что скорость репарации ДР в эухроматине существенно выше, чем в гетерохроматине. Это позволило количественно интерпретировать имеющиеся экспериментальные данные по распределению длин фрагментов ДНК в разное время после облучения.

Был разработан метод учета взаимодействий структурных элементов не только в пределах данной хромосомы, но и между различными хромосомами. На этой основе была смоделирована четырехмерная (пространственно-временная) структура интерфазного ядра. Метод позволяет предсказывать положение любых последовательностей ДНК в пространстве ядра во времени. С использованием этой информации были

получены распределения числа внутри- и межхромосомных контактов, которые были положены в основу вычисления типов и частот внутри- и межхромосомных обменных aberrаций (АХ). Предсказанные дозовые зависимости межхромосомных АХ в лимфоцитах человека для рентгеновского излучения количественно согласуются с экспериментальными данными, полученными методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Результаты компьютерных экспериментов по определению частот aberrаций указывают на существенную зависимость дозовых кривых от структурного состояния хромосом.

АХ являются цитогенетическим маркером различных стадий канцерогенеза. Используя информацию об АХ или повреждениях ДНК, можно попытаться предсказать различные сценарии злокачественной трансформации клеток. Проверались две гипотезы о механизмах злокачественной трансформации. Согласно этим гипотезам, АХ и-или нерепарируемые/медленно репарируемые ДР ДНК являются иницирующим событием трансформации. Оба механизма позволяют количественно описать необычную форму зависимости относительной биологической эффективности излучения для индукции злокачественной трансформации клеток *in vitro* от качества излучения.

Литература

- [1] Yu.A.Eidelman, S.G.Andreev. Biophysical Study of Globular Organization of Interphase Chromosomes. In *Radiat. Prot. Dosim.*, volume 99(1-4), pages 217-218, 2002.
- [2] H.Yokota *et al.* Evidence for the organization of chromatin in megabase pair-sized loops arranged along a random walk path in the human G0/G1 interphase nucleus. In *J. Cell Biol.*, volume 130(6), pages 1239-1249, 1995.

Mathematical modeling of the mitotic spindle formation and mechanics of the microtubule end

K.V.Zhudenkov¹, M.I.Molodtsov¹, F.I.Ataullakhanov^{1, 2, 3}

¹ National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

² Physics Dept., Moscow State University, Russia

³ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia
maxim.molodtsov@mail.ru

During mitosis microtubules (MTs) originating on spindle pole bodies (SPBs) interact with each other and with chromosomes forming the mitotic spindle – structure responsible for successful chromosome segregation. Molecular mechanisms of this process are not known. We use mathematical modeling to study mechanics of this process, roles of different components as well as mechanics of separate MTs.

1 Introduction

The process of cell division, mitosis, has been investigated for more than 100 years, but its mechanisms are still poorly understood. Mitotic system includes dynamically growing and collapsing MTs, SPBs, large variety of molecular motors (kinesins are most known among them) and chromosomes with kinetochores. Experimental investigation of mitosis gives us a large amount of data about the elements of mitotic system, but very rarely describes the way of these elements' interaction. The point is that mitotic system has the size of several micrometers and includes molecular mechanical interactions of thousands of objects. So it is very difficult to single out a small part of the system without its destruction and investigate this part precisely enough including its dynamics and using only experimental methods. We used mathematical modeling in order to study role of the only vital molecular motor in fission yeast – tetrameric kinesin cut7 [5]. Another part of our work deals with MTs. We analyze their structure and stability, properties that play crucial role in successful cell division.

2 Model of the mitotic spindle formation

2.1 Methods

We elaborated the mathematical model of the mitotic spindle of *Schizosaccharomyces pombe*, which was chosen due to its relative simplicity and allows investigating the interaction of two overlapped MT bundles. This 3-dimensional model consists of two SPBs, that each originates at least one MT. MTs interact through molecules of molecular motors that bind them together and can walk along them towards their ends opposite to the SPBs (plus ends). When one molecule of the motor

makes a step it stretches or compresses and the force is applied to the MT. MT is modeled as thin elastic 800-1600 nm rod containing sites of interaction with kinesins. Kinesin balanced length is about 80 nm, so if the distance between MTs is smaller than this length such kinesin gets the ability to crosslink these MTs. The number of kinesins is also limited by the amount of free binding sites. Forces from many motors act and make MTs move together with their SPBs. We solve dynamic equations for this system in time and analyze how MTs bend and move.

2.2 Results and discussion

Flexible MTs interact with each other using the motor activity of homotetrameric kinesin cut7 (Fig 1). The model shows that this kinesin helps MTs to achieve the anti-parallel overlap and successful growth of the spindle. But cut7 also interacts with MTs, which are oriented mostly parallel, and strongly fixes this condition.

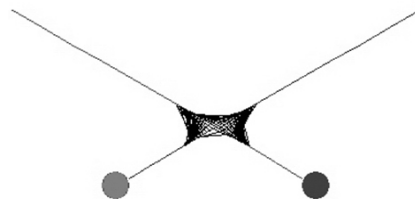


Fig 1. MT-kinesin interaction. Circles are SPBs, long thin lines – axis of MTs, short black lines in the area of MTs overlap – kinesins.

In vivo such configuration is not observed. So there are at least two possible solutions of this problem. First is that cut7 mechanics is more complicated or the area of its interaction is wider than expected, and we should understand these extra features of cut7. The second is that the minimal set of elements, which allows observing the dynamics of mitotic spindle, also includes a wider set of motors, which are not viable individually, but protect mitotic system from parallel MTs configurations.

3 Mechanics of the microtubule end

3.1 Dynamics of microtubules

MTs are dynamically not stable polymers. They switch randomly between phases of slow growth and rapid shrinkage. This type of behavior is thought to contribute into successful capture and bi-orientation of the kinetochores and it is regulated by the number of

proteins, and some molecular motors, specifically interacting with MTs [2]. Electron microscopy studies show that tips of dynamic MTs can have many different shapes that correlate with their dynamic state [3]. How different tip structures are related to the MT composition and how they correlate with their dynamic properties is one of the important questions of the modern cell biology. The simple model dealing with problems of MT structure and stability has been published [4], but it did not address problems related to non-symmetrical structures in MTs. For example, it has been suggested that MTs elongate with two-dimensional sheets of protofilaments that stabilize MT, which later close into the tube [1].

3.2 Methods and results

We have built detailed mathematical model of a single MT in order to study structures of the tip of the MT and effect they have on the dynamic behavior of the MTs.

Molecules of tubulin that comprise wall of the MT are modeled as solid bodies that can bend in any direction and twist. We model interaction between tubulins as interaction between two proteins. After total potential energy of the polymer is calculated its minimum can be found in order to determine stable structures of the MT.

We find that some tip conformations represent meta-stable state that stabilizes MT for a brief period of time (Fig 2). This may be the underlying mechanism of the “pause” state found in the dynamic behavior of microtubules. We also find that two dimensional sheets do not stabilize MTs against depolymerization.

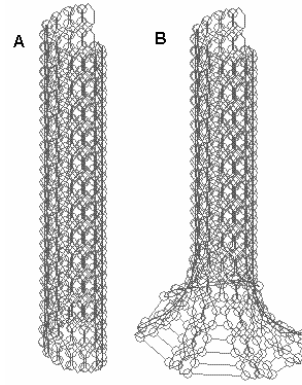


Fig 2. A. Meta-stable conformation of MT when all bonds between protofilaments are intact. B. When meta-stable state is lost, MT disassembles. (The state shown is not stable. The MT is in the phase of disassembly, which will proceed until all protofilaments are bent and all bonds between them are lost).

References

- [1] Chretien D., Fuller S., Karsenti E. Structure of growing microtubule ends: two-dimensional sheets close into tubes at variable rates. *J. Cell Biol*, volume 129, pages 1311-1328, 1995.
- [2] Desai A., Mitchison T. Microtubule polymerization dynamics. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, volume 13, pages 83-117, 1997.
- [3] Mandelkow E.M., Mandelkow E., Milligan R. Microtubule dynamics and microtubule caps: a time-resolved cryo-electron microscopy study. *J. Cell Biol*, volume 114, pages 977-991, 1991.
- [4] Molodtsov M., Ermakova E., Shnol E., Grishchuk E., McIntosh J., Ataullakhanov F. A molecular-mechanical model of the microtubule. *Biophys J.*, volume 88, pages 3167 – 3179, 2005.
- [5] Sharp D., Rogers G., Scholey J. Microtubule motors in mitosis. *Nature*, volume 407, pages 41-47, 2000.

Growth Analysis of Biological Objects Considering Allometry

S.O.Novikov¹, O.A. Lebedev²

¹Institute of Informatics Problems of the RAS, 44/2 Vavilova St., Moscow, 119333 Russia
sergnov@online.ru

²Palaeontological institute of the RAS, 123 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997 Russia
olebed@paleo.ru

We propose a method for morphometric analysis of visually similar biological shapes and illustrate an example of its applications in paleontology. The method is based upon quasi-isometric mapping, earlier developed by the authors, and some natural rules of the growth. Mainly, we focus upon similarity and distinctions of shapes with regard to the irregularity of their development. The advantages of suggested analysis of biological object groups in comparison to existing technologies are specified, the results of computing experiments are presented.

1 Introduction

The estimation of non-isotropic and, generally, nonlinear (allometric) growth nature of objects is still an unresolved problem in developmental biology and evolutionary theory. Allometry may show both in ontogeny as well as in phylogeny, in the development of phenotypic polymorphism, sexual dimorphism etc. Currently there exist a number of modern mathematical models of allometric growth [1-4], but those are applicable only for comparison of various differentially growing organs, whereas in our case growth dynamics of a single particular bone is studied.

The various ways of compensation of non-uniform growth were suggested while comparing objects. For example, it is supposed in paper [5], that approximately a half of landmarks on two samples of one species after normalization by size and shift must be aligned with an orthogonal (rigid) transformation. However, in this case it is not clear what to do if given landmarks were not included in the pattern? The model of Bookstein's thin plate is also widely used [6], but calculated energy of thin plate deformation does not explain the reason why its value is high, whether it is caused by the influence of non-uniform growth, or by the overlap of objects in different species.

Using the method of quasi-isometric mapping for the solution in case of data loss, the results for distribution of groups in two collections of nuchal plates in the Devonian arthrodire fish *Plourdosteus trautscholdi* were obtained [7-9]. It was found out, that some basic developmental principles make possible the determination of groups belonging to one species even despite the lack of analytical growth model.

2 Growth as the development of implicit principal form factors

Quasi-isometric mapping makes possible an effective representation of objects under conditions of partial specimen damage as points in the Euclidean vector space. We take into account that data loss in palaeontological objects is due to natural incomplete preservation of fossil remains.

Further on, the dependence of initial principal components (let us consider them as principal form factors) on the size is studied within given sampling. It is based upon the following assumptions:

- 1) shape differentiation grows with the size increase (Cope's rule [10]),
- 2) polymorphism within the framework of one species is limited to a small amount of branches (more often by two, that is the sexual dimorphism),
- 3) branching occurs at comparatively early ontogenetic stages.

In terms of geometry it means, for instance, that a set of objects, belonging to one species, must be scattered inside a cone (or, more generally, in a pipe of extending with size cross-section) in the space of size and form factors.

Given assumptions do not contradict modern evolutionary principles and make possible objective decisions about group conformity.

3 Computational experiment

Here is an example of group conformity analysis.

Fig. 1a illustrates the dependence of the individual size on the principal form factor for two collections of nuchal plates. Considering robustness, we had taken only one principal component. The trends do not coordinate at all, but it is notable that in the second collection (to the right) there are two individuals, which being practically identical in shape, differ 2.5 times in size. Hence, in this group the growth is either completely isometric, that contradicts our assumptions and, in any case, is uncharacteristic of the other group, or one of the objects is not typical for given collection. If we exclude it, the growth dynamics in both groups looks like is shown in Fig. 1b. Here, two different cones are evidently seen. Linear trends do not merge close to the zero size, but even assuming that the trend itself is also nonlinear and we deal with two polymorphic branches of one species, the growth dynamics in the second group in relation to the first one looks as follows. At some age individuals of the second group look alike the individuals in the first one, but they are more than three times smaller. Later, with

aging, they become similar in size, but essentially different in shape. Such relative dynamics of morphogenesis is rather characteristic of the development of individuals in various species.

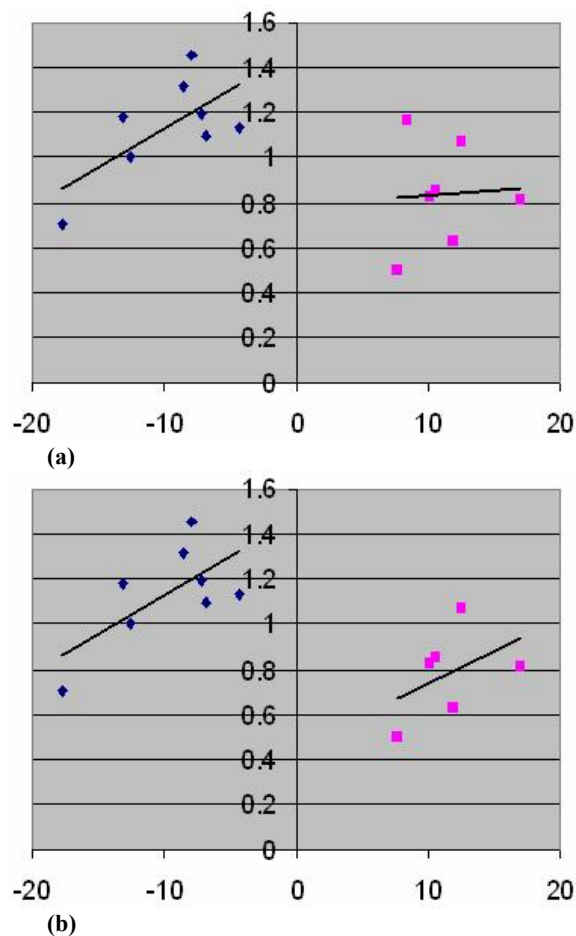


Fig. 1. Illustration of the dynamics of form change at of size increase for two collections of nuchal plates in the Devonian arthrodire *Plourdosteus trautscholdi*

We should mention that an ordinary visual analysis of samples does not make possible to reveal any single feature of the bone shape which could provide a certain conclusion on group distinction.

Thus, the suggested technology makes possible carrying out visualization of data and qualitative analysis of morphogenesis during development.

References

- [1] Cock, A. G. 1966. Genetical aspects of metrical growth and form in animals. *Q. Rev. Biol.* 41:131-190.
- [2] Brown, J. H., G. B. West, and B. J. Enquist. *Scaling in biology: patterns and processes, causes and consequences*. Scaling in biology, J. H. Brown and G. B. West, eds.. Oxford Univ. Press, Oxford, U.K. 2000, Pp. 1-24
- [3] Perrin, N., and R. M. Sibly. Dynamic models of energy allocation and investment. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 1993, 24:379-410.
- [4] Bonduriansky, R., and L. Rowe. Interactions among mechanisms of sexual selection on male body size and head shape in a sexually dimorphic fly. *Evolution* 2003, 57:2046-2053.
- [5] Siegel A.F., Benson R.H. A robust comparison of biological shapes // *Biometrics*, vol. 38, June 1982, pp. 341-350.
- [6] Bookstein F.L. Principal Warps: Thin-Plate Splines and the Decomposition of Deformations // *IEEE Trans. On PAMI*, vol. 11, № 6, June 1989, pp. 567-585.
- [7] S.O.Novikov, I.N. Sinitsin, G.V. Zakharenko, O.A. Lebedev. A Method for Comparative Analysis with Missing Data Based on Visualization of Clusters in Shape Spaces // *Pattern Recognition and Image Analysis*, №2, 2003, pp. 319-322.
- [8] Program system "Biomorphix" // in open access on <http://www.paleo.ru/paleonet/biomorphix.html>
- [9] S.O.Novikov, O.A. Lebedev, G.V. Zakharenko. Measurement and analysis of three-dimensional objects in conditions of incomplete information// *Information technologies and computing systems*, №2, 2003, pp. 79-94 (*in Russian*).
- [10] Cope E.D. *The Origin of the Fittest: Essays in Evolution*, 1887.

Аксиоматический подход к изучению филлотаксиса

А.Г.Малыгин

Институт биохимии им. А.Н.Баха РАН, Институт цитологии и генетики СО РАН
<http://www.agmalygin.narod.ru>

Форма филлотаксиса (способ размещения листьев или других органов на стеблях растений) не может служить устойчивым признаком вида. Реализация одной из нескольких альтернативных форм филлотаксиса не является однозначной функцией структуры генома, а обусловлена адаптацией растений к различным условиям их формирования в онтогенезе. В настоящей работе излагаются основы аксиоматической теории, раскрывающей механизмы образования различных форм филлотаксиса в процессе онтогенеза растений.

1. Концепция исследования и числовые закономерности спиральных форм очередного филлотаксиса

В ряде естественнонаучных теорий основополагающие понятия сформировались при попытках объяснить эмпирически обнаруживаемые в явлениях кратные числовые закономерности. Примерами могут служить понятия атома и молекулы, утвердившиеся в химии в результате их использования для объяснения закона кратных весовых отношений состава сложных соединений, открытого Дальтоном и закона кратных объемных отношений реагирующих газов, установленного Гей-Люссаком; понятие гена в биологии, введенного для объяснения открытых Менделем числовых статистических законов передачи наследственных признаков; понятие о квантованных электронных уровнях в атомах, возникшее в результате анализа числовых закономерностей в положении линий поглощения и излучения света в спектрах химических элементов и др. [4]

В растительном мире кратные числовые закономерности наиболее явно проявляются в том, что количества левых и правых спиралей, образуемых семянками в корзинках сложноцветных (головки подсолнуха, цветки ромашки, еловые шишки и др.), выражаются смежными числами из ряда Фибоначчи: 1; 1; 2; 3; 5; 8; 13 и т.д. [1]. Эти закономерности проявляются также в близости угла поворота смежных листьев при спиральном филлотаксисе к долям окружности, определяемым отношениями чисел из того же ряда.

2 Основные результаты исследования

В докладываемой работе числовые закономерности спирального филлотаксиса были использованы для формирования представлений о свойствах вводимых автором абстрактных понятий зачатка и зародыша и построения на этой основе структурной модели морфогенеза растений, приводящей к простым формам спирального филлотаксиса [2]. Последующее развитие

приводит к образованию более сложных спиральных форм, характеризующихся высшими членами ряда Фибоначчи. У цилиндрических форм (еловая шишка, ананас, ствол пальмы) количественно этот процесс описывается формулой:

$$C/d = \sqrt{a_n^2 - 2 a_n a_{n+1} \cos \gamma_n} + a_{n+1}^2,$$

где C – длина окружности зародыша, d – диаметр проекции зачатка на развертку поверхности цилиндрической формы, a_n и a_{n+1} – числа Фибоначчи, соответствующие числам правых и левых спиралей, γ_n – угол между правыми и левыми спиралями [4,5].

Используемый подход применен для объяснения сложных неспиральных форм филлотаксиса. В результате: 1) построена единая концепция формирования известных форм филлотаксиса; 2) предсказаны и подтверждены наблюдениями случаи расщепления высших форм филлотаксиса на низшие, также их переходы друг в друга; 3) теоретически обосновано и реально продемонстрировано существование новой, ранее не выделявшейся в ботанике, смешанной гексагонально-тетрагональной формы филлотаксиса [3,5].

Полученные результаты показывают, что анализ числовых закономерностей филлотаксиса может быть использован в качестве эффективного теоретического ключа для проникновения в скрытые механизмы морфогенеза растений.

Литература

- [1] Jean R.V. "Phyllotaxis" Cambridge University Press (USA), 339 pages, 1994.
- [2] Малыгин А.Г. Теория филлотаксиса. I. Геометрическая модель образования спиральных форм очередного филлотаксиса. *Онтогенез*, том 32, №5, стр. 393-400, 2001.
- [3] Малыгин А.Г. Теория филлотаксиса. II. Кристаллографическая интерпретация взаимосвязи между низшими и высшими формами филлотаксиса. *Онтогенез*, том 33, № 6, стр. 473-478, 2002.
- [4] Малыгин А.Г. Использование закономерностей ряда Фибоначчи для построения общей теории филлотаксиса. Сборник докладов XI симпозиума «Перестройка естествознания в третьем тысячелетии». Москва, 20-22 апреля 2001 г. стр. 83-84, 2003.
- [5] Malygin A.G. Morphodynamics of phyllotaxis. *Int.J.Dev.Biol.* volume 50, pages 277-287, 2006

Биофизические изоморфизмы в исследованиях устойчивого развития

Ю.А.Ростопшин

ИСА РАН

Исторически сложилось так, что исследованиями окружающего человека мира занимаются представители множества частных направлений науки. Сами названия этих направлений (Астрономия, Биология, Физиология, Экономика и т.д.) с определенностью указывают на классы привлекаемых ими к рассмотрению объектов окружающего нас мира. Каждому направлению мы обязаны прогрессом в понимании окружающего нас мира, своего места в нем. Несомненно, это - позитивный момент отраслевого членения науки. Также, несомненно, и то, что возможности отраслевых подходов в изучении свойств принятых ими к рассмотрению объектов далеко не исчерпаны.

Существенный прогресс в абсолютном большинстве направлений науки связан с внедрением методов математического моделирования. Внедрение аппарата формализованного представления знаний об исследуемых объектах позволяет получить описания его свойств, недоступные для других средств анализа. И внедрение математических методов, конечно же, является позитивным моментом развития отраслевых направлений науки.

Есть, однако, и негативные аспекты в описанном исторически сложившемся процессе развития современной науки. Существо этих негативных аспектов проявляется при переходе к исследованию объектов, структура которых включает в качестве составных частей объекты, традиционные для частных научных направлений. Суть возникающих при этом трудностей состоит не только в том, что естественным образом возрастает число привлекаемых к рассмотрению переменных. Она в том, что используемые в частных представлениях методологические принципы очень сложно объединить в понятийный и формализованный аппарат представления синтетического объекта. Отчетливее всего эта проблема высвечивается при попытках получения конструктивного формализованного описания (математических моделей) таких комплексных объектов. А между тем именно исследования объектов, включающих в качестве составных элементов объекты исследований традиционных научных направлений, являются актуальными для наших дней.

Актуальнейшей проблемой сегодняшней науки стала проблема устойчивого развития. В постановке традиционно сложившихся объектно-ориентированных направлений научных направлений

возможны различные интерпретации постановки этой проблемы. И вероятно все они имеют полное право на существование. Недостаток таких частных постановок по-прежнему тот же самый, что и указано выше. Они являются методологически мало совместимыми. Это означает, что и задача получения эффективного аппарата формализованного исследования (математической модели) трудно разрешима. По всей видимости, такова судьба всех попыток поиска общих свойств исходя из частных постановок. И отсюда следует очевидный вывод о первостепенной необходимости общей постановки интересующей нас проблемы с последующим привлечением и формализацией представления необходимых знаний о свойствах включенных в рассмотрение компонентов объекта исследования.

Имеются ли сейчас возможности (методологические предпосылки) реализации защищенного от субъективизма частных научных направлений подхода в развитии формализованных методов исследования окружающего нас мира? Представляется, что на этот вопрос можно с большой степенью уверенности ответить, что имеются.

На базе ставшей классической теории эволюции, с применением объективных для нынешнего уровня знаний законов физики и неравновесной термодинамики современная биофизика дала объяснение многих этапов формирования состояния нашей планеты, возникновения и распространения на ней биологической материи, ее роли в поддержании неравновесного состояния сферы распространения биообразований, получившей название «Биосфера». Тем самым, наряду с теоретическим подтверждением большинства гипотез, теории эволюции биофизика заложила фундаментальные основы осуществления общесистемного подхода описания объектов окружающего нас мира. Последовательное изложение одного из возможных вариантов такого общесистемного подхода предлагается в данном докладе. Показано, как систематическое применение общесистемного подхода способно формализовать процедуру выделения существенных переменных при разработке математической модели рассматриваемого объекта.

Однако основанные на общесистемном подходе эвристические методы упрощения математических моделей далеко не полностью исчерпывают возможности получать модели еще более простые, вплоть до сведения задачи к рассмотрению двух

или трех уравнений и осуществления качественного исследования динамики рассматриваемого объекта. Проблема упрощения системы, включения в рассмотрение существенных переменных получила конструктивное формализованное решение в основанных на теореме А.Н. Тихонова методах редукции математических моделей. Прекрасные результаты получены этими методами в биофизике при моделировании биохимических процессов – редукции систем уравнений биохимической кинетики.

Естественный вопрос, возникающий при знакомстве с вышеизложенным, - «Какое же имеет отношение все это к проблеме устойчивого развития?». Собственно изложению одной из попыток ответа на этот вопрос и посвящено данное сообщение.

Прежде всего, дается общая формулировка понятия «устойчивое развитие», приобретающая смысл лишь в связи с «объектом – индикатором», допустимые состояния которого нас интересуют.

Поскольку любой выбранный в качестве «индикатора» объект относится к категории открытых систем, т.е. является частью множества других объектов, а состояние его определяется процессами взаимодействия с этим окружением, то и формализованное описание его состояния должно включать описание этих взаимодействий. Проще говоря, после определения объекта, устойчивость развития которого нас интересует, мы должны осуществить (используя процедуры формирования системы) выделение объекта рассмотрения, в котором наш «объект – индикатор» может оказаться лишь частью, а реализуемые им функции лишь следствием его участия в функции целого. После этого можно процедуру выделения системы (теоретической модели объекта) считать завершенной. И коль скоро нашей задачей является получение формализованного описания объекта исследования, мы можем приступить к его созданию, а после получения такого описания осуществить максимальное возможное его упрощение с использованием формализованных математических методов.

Следует особо отметить, что далеко не все используемые в частных научных направлениях методы описания (в том числе и математические модели) напрямую могут быть использованы в синтезе общей математической модели, если мы намерены осуществить математическую редукцию общей модели. Необходимым условием успешности применения этих методов является единообразие описания для всех включенных в рассмотрение объектов, например представление их в качестве открытых неравновесных систем, реализующих функции самосохранения. В противном случае невозможным становится осуществление разбиения модели на кластеры с различными временными характеристиками динамики (характерными временами достижения стационарных состояний), а, следовательно, и редукция моделей.

Вышеприведенные общие методологические подходы демонстрируются на примерах моделирования динамики состояния организмов, являющихся основной конструкцией саморегулирующихся природных образований.

Показано, что и объекты «рукотворные» полностью подпадают под описанную схему. Их описания в качестве компонентов открытых неравновесных систем вполне возможно уже потому, что их структуры и функции известны нам в не меньшей степени, чем структуры и функции «чисто природного» происхождения.

Influence of spatial interactions on speciation in an individual-based model of a sexual population

Fazalova V.¹, Semovski S.¹, Dieckmann ULF²

¹Limnological Institute SB RAS, Irkutsk, Russia

²International Institute for Applied Systems Analysis, Laxenburg, Austria
fazalova@gmail.com

The origin of the diversity of existing species is the greatest challenge to fundamental research in the whole field of biology. In order to reveal mechanisms of populations' dynamics in space and time it is necessary to reach for a better understanding of processes which result in the adaptation of species.

Studies in speciation classically focus on its geographical context (Mayr, 1963) ranging from allopatry (speciation observed when a population gets divided by a physical barrier and after accumulating genetic differences the reproductive incompatibility is established) to sympatry (establishing of reproductive barrier and speciation occurs without physical isolation). In the case of the sympatry there are two main explanations of speciation: ecological differentiation through natural selection (Schluter, 2001) and arising of new species due to sexual reproduction.

Previous investigation of sympatric speciation along environmental gradients (Doebeli and Dieckmann, 2003) revealed that in spatially structured populations the influence on evolutionary branching in populations takes place owing to presence of local competition between individuals with low mobility.

We examined an individual-based model of organisms with sexual reproduction to investigate features of speciation process under sympatric conditions. We worked on the model, which settled on the quantifications of phenotypes. Each individual of the population has a trait, which represents the resource use and characterizes the phenotype. We observed the phenomenon of evolutionary branching, caused by frequency-dependent and sexual selection. Influences of the mating radius of organisms and distance dispersion of offsprings on evolutionary branching were studied to reveal features of evolutionary branching influenced by spatial interactions of individuals.

References

- [1] Mayr, E. *Animal Species and Evolution*, Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, MA, 1963
- [2] Schluter, D. *Ecology and the origin of species*, Trends in Ecology and Evolution, 2001 Vol.16 372-380
- [3] Doebeli, M., Dieckmann, U. *Speciation along environmental gradients / Nature*, 2003. Vol. 421 259-264

Modeling number dynamics of Northern fur seal (*Callorhinus ursinus*)

E.Ya. Frisman¹, E.V. Last, E.V. Khvedzevich²

¹Complex Analysis of Regional Problems Institute,

²Institute for Automation and Control Processes

frisman@mail.ru

This paper is focused on modeling both natural and anthropogenic processes in the northern fur seal population, such as birth and mortality, and ordinary seal-fishery. Statistical data collected by TINRO-center of Vladivostok were used to estimate parameters and to formalize dependencies. Probability of the Allee effect presence in the northern fur seal population is shown. Usability of the model for short-term forecasting is demonstrated also.

1 Introduction

Northern fur seal is one of the most important commercial species in the Northern Pacific. Investigations of island Tjuleny's fur seal population dynamics used as a base for this paper were began in 1985 by Frisman, Kuzin and Skaletskaya [2]. They proposed the recurrent system for northern fur seal population dynamics and original approach for model's parameters estimating. New materials and data collected since 1985 allow us to verify model and adapt it in accordance with newly revealed natural processes.

This investigation is based on data and materials collected by TINRO center's specialists and placed at our disposal by A.E. Kuzin, PhD.

2 Modeling and analysis

2.1 Basic equations and convention signs

Our model is based on the system of recurrent equations proposed by Frisman, Kuzin and Skaletskaya [2] in 1985:

$$2F_0(n) = 2M_0(n) = P(N) = \lambda \bar{v}(n-1)F(n-1);$$

$$F_3(n) = v_{03}(n-3)F_0(n-3);$$

$$F_{i+1}(n) = v_{i,i+1}(n-1)F_i(n-1), \quad i = \overline{3,9};$$

$$F_{11}(n) = v_{10,11}(n-1)F_{10}(n-1) + v(n-1)F_{11}(n-1);$$

$$M_2(n) = w_{02}(n-2)M_0(n-2);$$

$$M_{i+1}(n) = w_{i,i+1}(n-1)(M_i(n-1) - R_i(n-1)), \quad i = \overline{2,5};$$

$$M(n) = w_{6,7}(n-1)(M_6(n-1) - R_6(n-1)) + \\ + w(n-1)(M(n-1) - R(n-1)).$$

Here F_0 and M_0 – newborn females' and males'

number (usually it's supposed that $F_0 = M_0 = P/2$, where P – total number of newborn puppies; F_i – number of females of i years age ($i = \overline{3,10}$); F_{11} – number of females of 11 years and older; $F = \sum_{i=3}^{11} F_i$ –

total number of maturity females; M_i – number of males of i years age ($i = \overline{2,6}$); M – total number of boars; R and R_i – catch size from related age group.

Coefficients $v_{i,j}, w_{i,j}$ describe survival rate from i age to j age for females and males correspondingly, $\bar{v}$ is the average survival rate of maturity females, λ is the average share of born females in the n -th season.

2.2 Dependencies formalizing

Usually it's assumed that the most painful to population density parameters are the puppies' survival rate (v_{03} and w_{02}) and the birth rate (λ). We formalized all these parameters using statistical data and some classic numerical methods.

In our standpoint, the most important result of this part of paper consists in the fact that the best fit to real data is reached with parabolic function between males' survival rate up to 2 years and total number of puppies. Correlation between parabolic curve and real data is equal 0.83. Thus, equation for 2-years age males will be the following one:

$$M_2(n) = (\alpha_2 - \beta_2 P(n-2) + \gamma_2 P^2(n-2))M_0(n-2).$$

In biologic terms such dependence means that northern fur seal population must have the Allee effect in the social processes and behavior.

2.3 Parameters estimating and computational examination

All else parameters were estimated using common and some specific numerical methods. For survival rates estimating we used method proposed by Lander [3] especially for northern fur seals. In some cases modified Lander's estimation algorithm was performed.

Then some computational experiments were implemented. Basic model with formalized dependencies and all estimated parameters were calculated to fit real data and, also, to get short-term

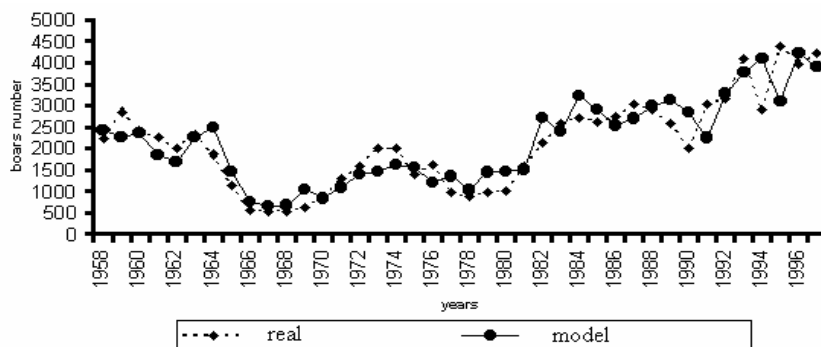


Fig. 1. Real and model dynamics of fur seal boars number.

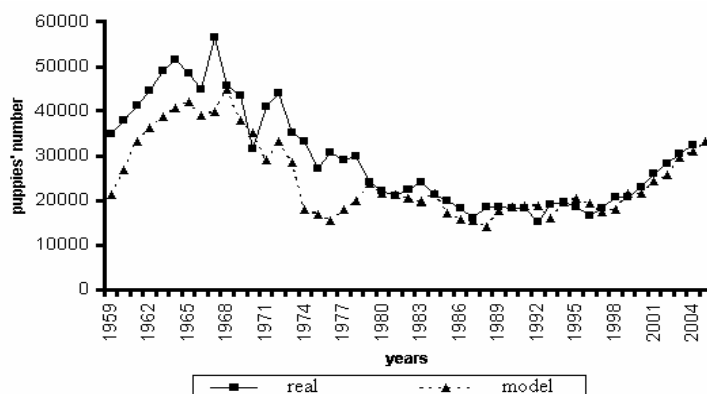


Fig. 2. Real and model dynamics of puppies' number.

forecast. Results of modeling puppies' and males' numbers comparing with real data series are presented on the figures 1 and 2.

3 Conclusion

Discrete mathematical model for describing number dynamics of the northern fur seal population taking into account with peculiarities of this species biology, age and sex structure is proposed. All parameters dependencies from population density and sex structure are formalized using statistical data for Tjuleny island population. Parameters' estimates are got.

Comparing of previous and our model showed that previous version of the model couldn't be used now. This fact is caused by survival coefficients changes had happened since 1985. E.g. puppies' survival coefficients appreciably decreased both for males and females. Adults' survival on the contrary increased.

Furthermore, data analysis and model investigating showed that northern fur seal population has also Allee effect. This result is principally new and considerable for the following researches.

References

- [1] Capman D.G. The northern fur seal – an example of complexity. Problems in management of locally abundant wild mammals. N.Y.: Aced. Press, 1962.
- [2] Frisman E.Ya., Skaletskaya E.I., Kuzin A.E. Mathematical modeling of northern fur seal number dynamics and optimum control of seal-fishery. – Vladivostok, 1985. (In Russian)
- [3] Lander R.H. Method of determining natural mortality in the Northern fur seal (*Callorhinus ursinus*) from known pups and kill by age and sex. – J. Fish. Rec. Board Can., 1975.

The Exploitation Effect on Both Genetic Variety and Dynamic Behavior of Mendelian Limited Population

E. Y. Frisman¹, O. L. Zdanova²

¹Complex Analysis of Regional Problems Institute,

²Institute for Automation and Control Processes

frisman@mail.ru

The consequences of exploitation with constant quota in the model of density-depended natural selection are considered. It is shown that optimal harvest can preserve genetic variety as well as eliminate existing one.

1 Introduction

The two types of issues appeared when attempts of ecological and population-genetics theory combination were made. The first type of issues is investigation of evolution factors effect (most of all the natural selection) on genetic structure changes and dynamic behavior of population under the limited ecological resources. The second one is analyses necessity of evolutionary-ecological consequences of harvest.

The conception of maximal equilibrated catch asserts that harvested populations are not in the same ecological conditions as non-harvested ones. So the conditions of selection and hence fitnesses of genotypic groups can changes in harvested populations.

The detailed exhaustive analysis of these issues hasn't been conducted until recent times. Our study is to fill up some gaps of this field.

2 The model

Let's consider the evolution model of Mendelian one-locus di-allelic limited population of diploid organisms:

$$\begin{cases} x_{n+1} = \bar{W}_n(x_n, q_n)x_n, \\ q_{n+1} = q_n(W_{AA}(n)q_n + W_{Aa}(n)(1-q_n)) / \bar{W}_n(x_n, q_n), \end{cases} \quad (1)$$

here n is a number of generation, $\bar{W}_n(x_n, q_n) = W_{AA}(n)q_n^2 + 2W_{Aa}(n)q_n(1-q_n) + W_{aa}(n)(1-q_n)^2$

means average fitness of population in the n -th generation, x_n - population size in n -th generation, q_n - frequency of allele A in n -th generation, $(1-q_n)$ - frequency of allele a in n -th generation, $W_{AA}(n)$, $W_{Aa}(n)$, $W_{aa}(n)$ - fitness of genotype AA, Aa and aa accordingly in n -th generation. The fitness of each genotype is exponential function of population size:

$$W_{ij} = \exp(R_{ij}(1 - \frac{x_n}{K_{ij}})).$$

So, each genotype is specified by its resort (K_{ij}) and Malthusian (R_{ij}) parameters.

The Malthusian parameter (R_{ij}) means fertility rate in population without any resort limitation, in other words it describes rate of population increasing to emptiness. The resort parameter (K_{ij}) means that equilibrium value which would be reached by population size, if only ij -genotype

individuals are presented in population.

The dynamic consequences of natural selection in Mendelian non-exploited population were investigated in detail [3]. The study of mechanisms and character of complicated dynamic behavior of population genetic structure and of population number was carried out. Conditions of genetic polymorphism existing also have been found.

Then we added harvest with constant catch proportion from population size u into model (1):

$$\begin{cases} x_{n+1} = x_n \bar{W}_n(1-u), \\ q_{n+1} = q_n(W_{AA}q_n + W_{Aa}(1-q_n)) / \bar{W}_n, \\ \bar{W}_n = W_{AA}q_n^2 + 2W_{Aa}q_n(1-q_n) + W_{aa}(1-q_n)^2. \end{cases} \quad (2)$$

In general case $u \in [0,1]$; the arbitrary choice of catch proportion u can be followed by the underfishing or overfishing. The optimal harvest [1], [2] means exploitation with such catch volume, under which the income from harvested population is stable and maximal, provided that population doesn't endanger.

In our work we'll consider the optimal harvest effect on genetic structure of population.

2.1 Key result of investigation

In general case the model of harvested population has three stationary points; there are two monomorphic and one polymorphic point. So, there are three catch proportions: u_{AA} , u_{aa} and u_{Aa} - that are optimizing yield in each equilibrium accordingly.

Detailed investigation of existence and stability conditions of stationary points was made. Then numeric investigation of dynamic behavior of harvested population's number and genetic structure was conducted with accordance to derived result of equilibriums study. Let's consider the most interesting outcomes.

Analytical study shows that optimal harvest with constant quota can change the stability of model equilibriums and consequently can result in not only dynamics regime character changes but even in essential changes of population's genetic structure. At that when reproductive potentials of genotypic groups are not large the optimal harvest only decreases the population number, and dynamic regime of population and its genetic structure remains the same. But if there are genotypes with large reproductive potentials in population, then optimal harvest can result in highly unexpected effects, and initial parameters of population.

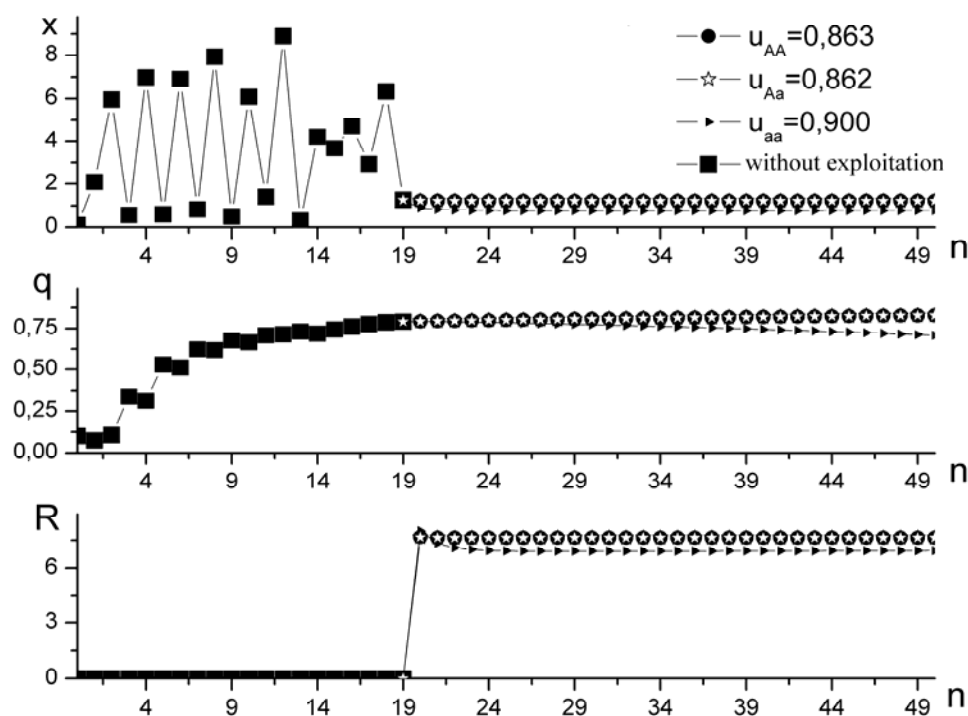


Fig. 1 Dynamics of population's number (x), allele A frequency (q) and catch volume (R) under the constant catch proportions according to polymorphic (u_{Aa}) and two monomorphic (u_{AA} , u_{aa}) equilibria. The harvest begins after 19th generation; there was chaotic dynamics of number and genetic structure in non-exploited population.

The situation, when initially polymorphic population can lose its genetic variety as a result of optimal harvest one can see on figure 1; at the same time the dynamic behaviour of population size and genetic structure is stabilized. Here choice of maximal catch proportion from three possible one ($u_{AA}=0.863$, $u_{Aa}=0.862$, $u_{aa}=0.900$) result in elimination of allele A by about 210th generation and consequently in attainment of monomorphic equilibrium $q=0$, $x=0.84$ with stable catch volume $R=7.61$. However choice of less intensive harvest strategy ($u_{AA}=0.863$ или $u_{Aa}=0.862$) allows preservation of genetic variety and even increase of catch volume $R=7.63$; in that case the polymorphic equilibrium is arrived $q=0.896$, $x=1.22$.

References

- [1] E.I. Skaletskaya, E.Ya. Frisman, A.P. Shapiro. Discrete models of populations' number dynamics and harvest optimization. M: Nauka, 1979. (In Russian.)
- [2] P.D.N. Srinivasu, S. Ismail. Global dynamics and controllability of a harvested prey-predator system. In *Journal of Biological Systems*, volume 9(1), pages 67-79, 2001.
- [3] O. L. Zhdanova, E. A. Kolbina., E. Ya. Frisman. Problems of regular behavior and determined chaos in the mathematical model of Mendelian limited population evolution. In *Dal'nevost. Matematich. Zhurnal*, volume 4(2), pages 289-303, 2003. (In Russian.)

Компьютерная имитация эволюции: генетические изменения и культурная трансмиссия

В.В.Меншуткин, В.Ф.Левченко

Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Топола 44, <http://www.evol.nw.ru/labs/lab38>,
e-mail: vvm@emi.nw.ru, lew@iephb.nw.ru

Попытки имитировать биологическую эволюцию предпринимались неоднократно разными учеными. Обычно при этом использовались известные макро-закономерности (например, сведения об эволюционных деревьях). Мы применили иной подход, а именно, попытались выявить макро-закономерности поведения ансамблей организмов, задавая свойства этих организмов при разных условиях среды. Наша первая программа (1990) была написана для исследования закономерностей эволюции на примере хордовых. В начальную версию были заложены только дарвиновские принципы конкуренции и механизм мутаций, однако этого оказалось недостаточным для объяснения известных особенностей биологической эволюции. В дальнейшем мы пришли к выводу о необходимости регулировать уровень конкуренции и использовали в модели т.н. «нежесткую» конкуренцию. Другая наша модель продемонстрировала, что эволюционная

стабильность является следствием наличия ограничений на некоторые типы эволюционных преобразований. В нашей новой модели используются сходные методы и представления, однако она касается эволюции суб-популяций человека. Главная особенность, которая отличает эволюционный процесс в этом случае, заключается в том, что взаимоотношения человека и окружающей среды контролируются не только генетикой, но также человеческой культурой. Изменения во взаимоотношениях человека и среды координируются с культурными изменениями. Представления о «мемах» (своего рода единицах или генах культурной информации) дали возможность моделировать «культурные мутации» и «культурную трансмиссию». Предварительные результаты моделирования демонстрируют важную роль таких приоритетов и ограничений, которые способствуют (или, наоборот, препятствуют) установлению симбиотических взаимоотношений между человеком и окружающей средой.

Новый этап развития биосферы

В.Ф.Левченко

Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН,
194223, Санкт-Петербург, пр. Топеза 44, <http://www.evol.nw.ru/labs/lab38>,
e-mail: lew@iephb.nw.ru

Биологическая эволюция началась около 3.5 млрд лет назад, в это время возникла и биосфера – целостная система надорганизменного уровня, поддерживающая относительный планетарный гомеостазис. Возникновение биосферы сопряжено с появлением систем генетической памяти, а ее эволюция – с ростом потребления энергии и ресурсов среды. Кроме систем генетической памяти, можно говорить также о существовании «памяти среды», т.е. долговременных и необратимых изменений на планете, которые вызваны жизнью в сочетании с геологическими процессами. Такая память существовала еще на этапе предбиологической эволюции и это было одним из необходимых факторов для происхождения известных нам форм жизни. Таким образом, на промежутке времени существования биосферы до человека, ее эволюция была взаимосвязана с двумя системами памяти – памятью среды и генетической памятью. При этом биологическая эволюция сопряжена с накоплением выживательного опыта в генетической памяти, а эволюция биосферы в целом – еще и с памятью среды. Возникновение языка у человека привело к изобретению новых способов передачи выживательного опыта – посредством «мемов», единиц культурной трансмиссии. Информационный обмен из преимущественно генетического «вертикального» (между поколениями) стал осуществляться еще и «горизонтально», возникли **сетевые структуры**, в рамках которых происходит интенсивный взаимообмен информацией. Появились специальные, нефизиологические механизмы памяти – например, различные библиотеки. В итоге, с появлением человека наступил новый –

информационный этап развития биосферы. В связи с этим классические естественнонаучные подходы оказываются недостаточными для объяснения особенностей эволюции современной биосферы. Например, в современной биологии подспудно подразумевается, что каждой видовой популяции можно сопоставить конкретную экологическую нишу. Однако, в случае человека это правило нарушается, поскольку различные субпопуляции людей, принадлежащие разным культурам и обладающие разными способами выживания имеют неодинаковые ниши и выполняют различные функции в тех экосистемах, в жизнедеятельности которых участвуют. Это значит, что можно говорить о разных этно-видах и этно-популяциях в случае суб-популяций людей, принадлежащих разным культурам. Одни культуры являются традиционно вписывающимися в этно-экосистемы, а соответствующие этно-популяции участвуют в функционировании этих систем как популяции обычных биологических видов, другие же культуры перманентно преобразуют среду обитания. Существуют аналогии между процессами эволюции этно-экосистем и экосистем. В частности, межкультурный обмен приводит к процессам, подобным интродукционным. Смена культурно-социальных парадигм, например, вследствие научно-технических достижений, тоже может приводить к чрезвычайно быстрым изменениям этно-экосистем, во многом похожим на диверсификационные процессы. Из сказанного следует, что значительную роль в эволюции современной биосферы играют не только биологические механизмы, необходимо рассматривать также закономерности эволюции культур и сетевых структур.

Use Of Genetic Information In Solution of Population Analysis Inverse Problems

A. Michalski

Institute of Control Sciences RAS, Moscow
mpoctok@narod.ru

Estimation of mortality and morbidity is considered in terms of solution of inverse problems, which have unstable solution. Implementation of genetic information for stabilization of mortality and morbidity estimates is proposed as two steps procedure. In the first step distribution of genetic markers linked to the disease gene is estimated on population data (inverse problem). In the second step mortality or morbidity estimates are made on the obtained genetic markers distribution (forward problem).

1 Population analysis inverse problems

Often statistical estimation can be considered as a solution of mathematical inverse problem. In epidemiology indicators such as prevalence of a disease and incidence of it are related by cause-effect relationship. This means that the process of a disease occurrence in formal way causes process of accumulation of the disease cases in population. Estimation of incidence means solution of the cause-effect equation. The other example is relationship between rate of infection and the number of corresponding diagnosed cases. Here again one is to solve the proper equation for infection-prevalence link to get the infection rate estimate.

In these examples the value of the 'effect' can be estimated on population observations while the direct estimation of the 'cause' is impossible or needs great funds. On the other hand information about the 'cause' often is important for better understanding of the phenomenon investigated and mathematical methods for estimation of 'cause' on 'effect' data are needed.

2 Stabilization of inverse problem solution

2.1 Solution instability

Mathematically the cause-effect relationship can be written as a relationship between unobserved process $U(x)$ and observed process $U(x)$ in form

$$U(x) = A\Psi = \int_a^b K(x,t)\Psi(t)dt,$$

where A is integral operator given by a kernel function $K(x,t)$, which is defined by the nature of the problem investigated. The important property of the integral equation with continues kernel functions is that exact solution is instable in respect to small variations in the observed function $U(x)$ [6]. To obtain the stable solution one has to put additional restrictions to the solution of the by minimizing on Ψ a Lagrange functional

$$\|U - A\Psi\|^2 + \alpha\Omega(\Psi),$$

where $\Omega(\cdot) > 0$ is a stabilization functional, defined such that for any constant C the set $\{\Psi : \Omega(\Psi) \leq C\}$ is a compact set, α is a positive stabilization parameter. Optimal value for α corresponds with the level of disturbance δ in observed data U . It is proved [3] that if $\delta^2/\alpha \rightarrow 0$ while $\delta \rightarrow 0$ and $\alpha \rightarrow 0$, then minimizer of (2) Ψ_α tends to the exact solution of the equation.

2.2 Stabilization parameter selection

An approach to stabilization parameter selection which is based on estimate for mathematical expectation for quadratic functional minimized on finite sample value can be used [2]. The inequality is valid with probability not worth than 1-3

$$E_{Y,U} \|Y - A\Psi_\alpha\|^2 < \frac{\|U - A\Psi_\alpha\|^2}{1 - 2\text{Tr } A_\alpha / m} + \sqrt{\frac{\text{const}}{\eta}}.$$

Here U, Y – random vectors of the same size m , generated by the save distribution, A, B – matrixes, $A_\alpha = A(A^T A + \alpha B^T B)^{-1} A^T$, $\Psi_\alpha = (A^T A + \alpha B^T B)^{-1} A^T U$. The left side of the inequality is the mean value of disagreement between possible vectors of experimental and predicted data. To get it small one is to use for α value, which minimizes the right part of the inequality for α such that $m > 2\text{Tr } A_\alpha$. $\|U - A\Psi_\alpha\|^2$ is a square residual for empirical data.

3 Use of genetic information

Development of modern biotechnology and accumulation of knowledge about human genome structure allow conducting investigations of genes related to human diseases, health and longevity. Many common diseases including breast cancer, colon cancer, diabetes, arthritis and dementia are proved to have genetic determinants [1]. Exceptional longevity and health conditions at advanced ages have strong links to genes as well [4, 6]. The prevalence of the "disease genes" can be estimated on the bases of genetic markers distribution in population. This estimation is another example of inverse problem of population analysis. The role of operator in this case plays the genetic linkage map [5]. On the bases of estimated "disease genes" prevalence it is possible to calculate prevalence of the disease in the given population or survival function. The calculations are based on the known penetration probabilities, which are conditional probabilities in the presence of the genes.

The described procedure can be considered as two step procedure for solution inverse problem. The result – prevalence of the disease is estimated by solution a forward problem, linking the "disease gene" distribution with the disease prevalence. The "disease gene" distribution is a solution of the inverse problem and obtained on the basis of population data.

References

- [1] J. Bell. Genetics of Common Disease: Implication for Therapy, Screening and Redefinition of Disease. In *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* volume 352, pages 1051-1055, 1997.
- [2] A.I. Michalski. Choosing an algorithm of estimation based on samples of limited size. In *Automatization and Remote Control*, volume 48, pages 909-918, 1987.
- [3] V.A. Morozov. Methods for solving incorrectly posed problems, Berlin, Springer-Verlag, 1984.
- [4] A.A. Puca, M.J. Daly, S.J. Brewster, T.C. Matise, J. Barrett, M. Shea-Drinkwater, S. Kang, E. Joyce, J.. Nicoli, E. Benson, L.M. Kunkel, T. Perls. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. In *Proc Natl Acad Sci USA*, volume 98, pages 10505-10508, 2001.
- [5] E. Thompson. Detection of Human Genetic Linkage: Foundations. In *Theoretical Population Biology*, volume 60, pages 203-213, 2001.
- [6] A.N. Tikhonov, and V.Y. Arsenin. Solutions of Ill-Posed Problems, Wiley, New York, 1977.
- [7] A.I. Yashin, G. De Benedictis, J.W. Vaupel, Q. Tan, K.F. Andreev, A.I. Iachine, M. Bonafe, M. DeLuca, S. Valensin, L. Carotenuto, C. Franceschi. Genes, Demography, and Life Span: The Contribution of Demographic Data in Genetic Studies on Aging and Longevity. In *Am. J. Hum. Genet.*, volume 65, pages 1178-1193, 1999.

Системная память живого: введение в проблему

С.Н.Гринченко

Институт проблем информатики РАН
sgrinchenko

Приводятся основные положения «поисково-оптимизационного» подхода к проблеме системного иерархического описания живой природы.

Проблема выявления общесистемных закономерностей в биологических системах постоянно находится в центре внимания исследователей. Особенно актуальны подходы к её решению, опирающиеся на принципы и инструментарий теории управления. Поскольку тем самым превалирующий на сегодня естественно-научный физикалистский взгляд на мир может быть *дополнен* системным информатико-кибернетическим взглядом. Особенно перспективен для этого инструментарий одного из важных разделов технической кибернетики – теории поисковой оптимизации (экстремального управления). Об этом писали классики: «Механизмы случайного поиска, по-видимому, свойственны природе нашего мира на всех уровнях его проявления и организации. И, во всяком случае, могут служить удобной и конструктивной моделью этих процессов» (Л.А.Растрингин, 1979); «По-видимому, всю историю развития жизни на Земле можно было бы изложить на языке многокритериальной оптимизации» (Н.Н.Моисеев, 1987). Как представляется, именно механизмы поисковой оптимизации наиболее адекватно воспроизводят процессы *адаптивного поведения* всех составляющих системы живого. Которые, безусловно, играют главенствующую роль в её развитии и эволюции.

Предлагается [1] ввести в научный обиход *поисково-оптимизационный подход* к моделированию иерархических систем «достаточно высокой» сложности – в частности, *живой* природы. Этот подход подразумевает рассмотрение *иерархического обобщения* поисковых оптимизационных механизмов как *имманентного* таким моделям (т.е. как необходимых элементов их *внутренней* структуры). Этим он отличается от классического метода применения поисковой оптимизации – как *инструмента* решения разнообразных оптимизационных проблем (*внешнего* по отношению к последним). При этом соответствующий (иерархический) поисково-оптимизационный механизм следует рассматривать как *идеальный каркас/скелет* соответствующей системы.

Предлагаемый подход позволяет получать и

количественные оценки основных пространственно-временных характеристик моделируемых систем. Причём опираются эти расчёты на ряд фундаментальных физических и математических констант, и только *привязка совокупности* характерных времён поведения моделей к реальности производится с привлечением *эмпирических* данных. Но рассматривать эти расчётные оценки следует также как *реперные*, задающие лишь *ориентир* для соответствующих характеристик.

Важно подчеркнуть, что использование поисково-оптимизационного подхода эквивалентно отказу от представления основных структурных элементов окружающего нас мира как *пассивных* и «*косных*», безропотно допускающих любые воздействия на себя извне. И рассмотрение их как *активных*, парирующих существенную часть последних в ходе перманентного стремления к достижению *собственных целей* (а именно, к энергетически оптимальным состояниям).

1 Основные положения поисково-оптимизационного подхода:

1.1. Постулируется, что в качестве фундаментальных свойств живого выступают такие понятия, как *обобщенная адаптивность* (его «сверхзадача») и *поисковая оптимизационность* (метод её достижения). Утверждается, что переход *системы природы* в статус *живой* определяются возникновением в ней межъярусной *системной памяти* – памяти структур о прошлом *приспособительном* поведении, которая проявляется в форме *относительного постоянства* структуры объекта (рассматриваемого яруса иерархии) на протяжении *определённого* времени. По его истечении значение системной памяти сменяется другим, отражающим уже новый опыт приспособительного поведения *элемента* объекта.

1.2. Важно различать *адаптивность* как свойство приспособляемости некоторого биообъекта к изменениям *только* его внешней среды, и *обобщенную адаптивность* как свойство перманентной приспособляемости природных систем (на всех характерных уровнях их интеграции) к изменениям их как *внешней*, так и *внутренней* сред.

1.3. *Случайность*, имманентно присущая механизму иерархической адаптивной поисковой оптимизации живого, возникает естественным

образом как проявление иерархичности самой системы живого.

1.4. Предлагается следующая формальная классификация методов *случайной поисковой оптимизации*, системообразующим элементом которой выступает их *память* (т.е. применительно к иерархической оптимизации живого – *системная память*). Это:

1.4.1) «слепые блуждания (с селекцией посредством внешнего дополнения)», с нулевой глубиной памяти алгоритма поисковой «полуоптимизации»;

1.4.2) «слепой поиск (с селекцией посредством целевых ограничений)», с нулевой глубиной памяти алгоритма поисковой оптимизации (метод «проб и ошибок» в его предпочтительной трактовке);

1.4.3) «простейший случайный поиск», с единичной глубиной памяти алгоритма поисковой оптимизации;

1.4.4) «адаптивный случайный поиск», с глубиной памяти алгоритма поисковой оптимизации, большей единицы.

Анализ данной классификации в историческом аспекте позволяет сделать вывод, что механизм *иерархической поисковой оптимизации живого* использует на разных этапах своей метаэволюции все эти варианты. Начиная от самых примитивных (первого и второго), он стремится сформировывать в её ходе всё более совершенные, со всё большей глубиной системной памяти. То есть стремится к четвёртому варианту, а в его рамках – к *максимальному росту* её величины.

2. Выводы и предложения *естественнонаучного* характера:

2.1. Следует модифицировать существующие представления об иерархии живого – приведенные, например, в статье «Кибернетика биологическая» [2], согласно которой «со структурно-функциональной и информационной точки зрения все многообразие живого может быть подразделено на 4 главных уровня: молекулярно-генетический (клеточный), онтогенетический (организменный), популяционно-видовой и биогеоценотический, или биосферный»; подобная трактовка ни в количественном, ни в качественном плане не может быть признана адекватной. В частности, следуя терминологии, введенной в рамках концепции, будет неверным продолжать относить прокариоты к *клеткам*, поскольку они относятся к иному ярусу в иерархии живого («элементонов», или прокариотических *ячеек*), пары молекулы-клетки, биогеоценоз-биосфера занимают сразу несколько ярусов, и т.д.

2.2. Необходимо четко разделять понятия *метаэволюции* и *эволюции*. Первое понятие отражает исключительно процесс формирования в некотором биообъекте новых иерархических уровней (при усложнении существующих). Второе же – процессы поисковой оптимизации приспособительного поведения биообъектов в уже метаэволюционно сформировавшихся иерархических контурах Биогеоценоз–Многоклеточные организмы и

Биогеосфера–Биогеоценозы. Они относительно более медленны по сравнению с аналогичными процессами поисковой оптимизации приспособительного поведения биообъектов в иерархических контурах Многоклеточные организмы–Сложные клетки и Сложные клетки–Элементоны (прокариоты), которые обычно называют *адаптацией* [3] (но следовало бы – *обобщенной адаптацией*).

2.3. В рамках предлагаемой концепции снимается противостояние неodarвинистских и номогенетических эволюционных теорий, поскольку каждая из них (с определенными уточнениями) отражает какую-то важную составляющую эволюции. «Селектогенез» и «*направленность*» эволюции реализуются активными поисковыми процессами на всех уровнях интеграции живого и «целевым» отбором на основных уровнях его интеграции по критериям энергетического характера. То есть *не* Дарвиновскую селекцию, осуществляемую – в предлагаемых выше терминах – за счет внешнего дополнения или целевых ограничений, а селекцию результатов адаптивного случайного поиска *экстремальных значений* всей иерархической *совокупности* этих энергетических критериев. Другими словами, отнюдь не по Спенсеровскому критерию «наибольшей приспособленности», а по вполне конкретному воплощению Берговского «эндогенного фактора» эволюции. В свою очередь, «*канализируемость*» эволюции связана, во-первых, с ограничениями на «траекторию» оптимизационного процесса (типа равенств и типа неравенств), существующими в *каждом* из иерархических оптимизационных контуров системы, а во-вторых – с влияниями *системной памяти* каждого из уровней интеграции живого на активные процессы генерации приспособительного поведения на *всех ярусах иерархии*, вложенных в рассматриваемый.

Литература

- [1] Гринченко С.Н. Системная память живого (как основа его метаэволюции и периодической структуры). М.: ИПИРАН, «Мир», 2004. 512 с. – см. также <http://www.ipiran.ru/publications/publications/grinchenko/>
- [2] Биология. Большой энциклопедический словарь. М.: Большая Российская энциклопедия, 1999. 864 с.
- [3] Гринченко С.Н., Загускин С.Л. Механизмы живой клетки: алгоритмическая модель. М.: Наука, 1989. 232 с.

Модельный анализ морского рыбного промысла

А.И.Абакумов

Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток
abakumov@iacp.dvo.ru

Рассматривается серия математических задач о промысле в сообществах водных организмов, в том числе с оптимизацией промысла.

Динамика численности биологического сообщества с промыслом некоторых видов может описываться системой дифференциальных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = f(x) - h(x, u),$$

где $x(t)$ вектор-функция состояния сообщества, а $u(t)$ - вектор-функция интенсивности промысла. При оптимизации процесса промысла функция $u(t)$ выбирается обычно из класса непрерывных или кусочно-непрерывных функций при оптимизации некоторого функционала дохода от промысла

$$\int_0^T \phi(x, u) dt$$

за период времени $[0; T]$. Вычисление оптимального решения в общем случае с помощью принципа максимума Понтрягина сводится к краевой задаче для системы дифференциальных уравнений. Такая краевая задача решается численно методом пристрелки.

В случае одномерной задачи при естественных условиях на функции f , h удается решить задачу оптимизации аналитически. Оптимальное решение обладает свойствами магистральности, аналогичными подобным свойствам в моделях экономической динамики. Для многомерной задачи свойства магистральности обнаруживаются во многих численных расчетах.

Аналогичные задачи рассматриваются в дискретных моделях (моделях с дискретным временем). В этом случае динамика вектора x_t состояния биосистемы в момент времени t описывается соотношением

$$x_{t+1} = F(x_t, u_t),$$

а доход от собранного урожая до момента времени T - функционалом

$$\sum_{t=1}^T \varphi(x_t, u_t).$$

Оптимальное решение ищется по выбору последовательности u_t , максимизирующей последний функционал. Для линейного оператора F в многомерном случае и для нелинейного оператора F в одномерном случае также доказываются свойства магистральности.

По всей видимости, магистральные свойства решений являются одной из общих характеристик для различных моделей промысла в сообществе.

При промысле водных организмов в промышленных масштабах зачастую заранее, из соображений сохранения биологических видов в природе (или иных охранительных задач), определяются общие разрешенные объемы промыслового изъятия по видам. Эти объемы распределяются между субъектами промысла в виде разрешений, которые далее будем называть квотами. Орудия промысла зачастую не обладают абсолютной избирательностью и по своему устройству изымают особей нескольких биологических видов. Это может быть основной причиной превышения общих разрешенных объемов изъятия. Чтобы такого не происходило, нужно выдавать разрешения с учетом указанных особенностей орудий промысла.

Пусть в районе моря имеется m биологических видов - объектов промысла - и n способов промысла. Предполагаются известными неотрицательные параметры α_{ijk} , характеризующие объемы изъятия вида i на единицу объема изъятия вида j при промысле способом k с целью реализации квоты на изъятие вида j . Под способом промысла понимается определенный тип орудий лова.

Пусть $v = (v_i)_{i=1}^m$ - заданный неотрицательный вектор общих разрешений на промысел по видам. Необходимо определить такую неотрицательную

матрицу $U = (u_{jk})_{j,k=1}^{m,n}$ разрешений на промысел, чтобы реализация разрешений привела к промыслу, близкому по объему вылова для каждого вида к разрешенному объему изъятия.

Эту задачу можно формализовать разными способами, два из которых приведем здесь.

Во-первых, можно минимизировать сумму квадратов отклонений предполагаемых объемов изъятия от разрешенных:

$$\sum_{i=1}^m \left(\sum_{j,k=1}^{m,n} \alpha_{ijk} u_{jk} - v_i \right)^2 \rightarrow \min.$$

Во-вторых, можно максимизировать предполагаемый суммарный объем изъятия при соблюдении ограничений по видам:

$$\sum_{i,j,k=1}^{m,m,n} \alpha_{ijk} u_{jk} \rightarrow \max$$

при условии

$$\sum_{j,k=1}^{m,n} \alpha_{ijk} u_{jk} \leq v_i.$$

Обе задачи решаются выбором $u_{jk} \geq 0$. Эти задачи близки по содержательному смыслу, но формального соответствия между ними нет.

Первая задача решается методом градиентного спуска, а вторая является обычной задачей линейного программирования. Обе задачи теоретически просты для решения, сложность им придает большая размерность для морского промысла. Оптимизация осуществляется по сотням переменных.

В докладе приведены примеры расчетов по всем приведенным моделям и численный анализ рыбного промысла.

Построение модели нектаро- и пыльцепродуктивных (агро)экосистем

А.В.Кудряков, Ф.А.Бляхман

Уральский государственный университет
anton.kudryakov@usu.ru, felix.bljakhman@usu.ru

Работа посвящена теоретическому исследованию структуры, принципов функционирования, оценки продуктивности и возможностей оптимального управления (эксплуатации) сложным природным комплексом, который включает в себя высокоорганизованную «интеллектуальную» компоненту – популяцию семей медоносных пчел.

1 Описание системы и структура модели

1.1 Экосистемный и популяционный уровень

Рассматриваются нектаро- и пыльцепродуктивные (агро)экосистемы, которые включают в себя три неотъемлемые компоненты (рис. 1): (1) медоносную растительность, выделяющую нектар и пыльцу; (2) основных сборщиков нектара и пыльцы – местную популяцию медоносных пчел; и (3) погодно-климатические условия (абиотические факторы), влияющие на развитие первых двух компонент и конечную продуктивность экосистемы в целом.

Структура модели повторяет иерархическую организацию моделируемой системы и содержит четыре вложенных уровня (рис. 1): экосистемный, популяционный, колониальный и субколониальный [2].

В качестве наиболее существенного погодного фактора принимается средняя дневная температура воздуха, которая имитируется простой параметрической моделью авторегрессии первого порядка (подклассом общих ARIMA-моделей) [2].

Медоносная флора характеризуется видовым набором и пространственным распределением основных медоносных культур, произрастающих на данной местности, сроками цветения и интенсивностью нектаро- и пыльцевыделения. В качестве оценки сроков цветения, могут быть взяты средние величины, характерные для конкретной климатической зоны, либо рассчитаны по сумме эффективных температур для каждой конкретной реализации случайного сценария погоды.

Ввиду того, что медоносные пчелы – высокоорганизованные социальные насекомые,



Рис. 1. Структура иерархической организации, функционирования и управления моделируемой экосистемы (пунктирные блоки – в перспективе).

живущие семьями практически независимо друг от друга, структура популяции рассматривается как совокупность отдельных семей, а закономерности функционирования популяции определяются, главным образом, закономерностями развития этих семей.

1.2 Колониальный и субколониальный уровень

Колониальный уровень так же имеет сложную внутреннюю структуру, модель которой уже достаточно детально проработана [2]. В отличие от традиционных моделей популяционной экологии, для адекватного понимания функционирования социальных пчел явно учитывается, что они обладают: (1) внутренней целью развития; (2) сложными формами коллективного поведения (разделение труда, запасание кормовых ресурсов и др.); и, как следствие, (3) способностью оценивать свое состояние и принимать рациональные решения на основе этой оценки (каннибализм личинок, оптимальная фуражировка и др.).

1.3 Математическая структура и техническая реализация

С математической точки зрения модель описывается сложной нелинейной системой алгебраических, интегральных и дифференциальных уравнений с частными производными, в которой имеется стохастическая компонента (температурные ряды) и дискретные события (наступление нового дня, гибель личинок).

Для технической реализации модели был использован современный инструментарий имитационного моделирования – визуальная среда объектно-ориентированного моделирования AnyLogic™ (XJ Technologies, <http://www.xjtek.com/>).

2 Результаты и перспективы

В отличие от известных моделей динамики численности семей медоносных пчел (например, [6]), которые являются чисто дескриптивными, имитационные эксперименты с предлагаемой моделью позволили установить целый ряд фундаментальных закономерностей и стратегий функционирования семей в непостоянных условиях окружающей среды [1-3].

Показано, что медоносные пчелы (помимо общебиологической цели) преследуют принцип максимально возможного поступления энергии (нектаросбора). Это достигается за счет: строго определенной очередности выполнения труда [1], сезонной регуляции скорости внутриколонияльной репродукции (интенсивности яйцекладки) [2], регуляции запасов белка (пыльцы) на гомеостатическом уровне [2, 3], каннибализма личинок при неблагоприятных условиях [2, 3]. Постулирование этого принципа позволило установить оптимальные (1) стратегию каннибализма (поедаются преимущественно личинки средних возрастов) [3]; (2) уровень запасов пыльцы [3]; (3) вид кривой сезонной динамики яйценоскости, которые реализуются в действительности.

Кроме этого, модель позволяет оценить нектаропродуктивность семей по итогам сезона и построить статистическое распределение продуктивности для любой климатической зоны. Учет, что пчелы собирают нектар и пыльцу не со всех источников, а только с самых лучших [5, 7], позволяет рассчитать интенсивность эффективного нектаро- и пыльцесбора и конечную продуктивность в зависимости от региональных особенностей медоносной флоры.

На основе модели могут быть учтены дополнительные факторы, влияющие на конечную продуктивность экосистемы. Особенно важными являются управляющие воздействия со стороны человека (рис. 1): выбор оптимальной интенсивности эксплуатации семей (по отбору пыльцы, маточного молочка, воска), выбор оптимального количества и расстановки семей, выбор видовой структуры посевов нектароносных культур с точки зрения

любого заданного человеком критерия (максимум медосбора, максимум прямого урожая за счет опыления, и т.д.). Если при этом учитывать экономические затраты (рис. 1), то можно оценить доходность агрохозяйства и риск ее убыточности из-за нестабильной погоды.

Помимо прикладного аспекта, семьи медоносных пчел имеют самостоятельную фундаментальную ценность. В настоящее время (преимущественно за рубежом) интенсивно исследуются процессы самоорганизации, приема и переработки информации, алгоритмы принятия оптимальных решений в таких системах [4, 5, 7]. Моделирующие возможности инструментальной среды AnyLogic™ позволяют расширять и детализировать предлагаемую модель до любой степени подробности с целью исследования указанных вопросов.

Литература

- [1] А.В. Кудряков. Простая модель функционально-возрастного состава пчелиных семей и некоторые ее приложения. // *Известия Самарского НЦ РАН*. № 1, 2006 (в печати).
- [2] А.В. Кудряков. Имитационное моделирование сезонного развития сообществ медоносных пчел (*Apis Mellifera*). // Труды Всероссийской конференции молодых ученых “Экология в меняющемся мире”. Екатеринбург: Институт Экологии Растений и Животных УрО РАН, 2006 (в печати).
- [3] А.В. Кудряков. Исследование репродуктивной стратегии семей медоносных пчел (*Apis Mellifera*): модельный подход. // Материалы IX Всероссийского популяционного семинара “Особь и популяция – стратегии жизни”. Уфа: БашГУ, 2006 (в печати).
- [4] C. Detrain, J.-L. Deneubourg, J.M. Pasteels (eds.) . *Information Processing in Social Insects*. Birkhauser, Berlin, 1999.
- [5] A.E. Hirsh, D.M. Gordon. Distributed problem solving in social insects. // *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence*, v. 31, pp. 199-221, 2001.
- [6] M.E. Makela, G.A. Rowell, IV W.J. Sames, L.T. Wilson. An object-oriented intracolony and population level model of honey bees based on behaviors of European and Africanized subspecies. // *Ecological Modelling*, v. 67, pp. 259-284, 1993.
- [7] V. Tereshko, T. Lee. How Information-Mapping Patterns Determine Foraging Behaviour of a Honey Bee Colony. // *Open Sys. & Information Dyn.*, v. 9, pp. 181-193, 2002.

The Thermodynamic Characteristics of the Ecosystems with nonlinear pairwise interactions.

Y.A.Pykh

Research Center for Interdisciplinary Environmental Cooperation
of Russian Academy of Sciences
E-mail: inenco@mail.neva.ru

In this report I summarize the results in the application of Direct Lyapunov method to the generalized replicator systems. This systems to define the properties of an ecosystem composed of species that are coupled via pairwise interactions. It is shown that there are exist two types of Lyapunov functions: fitness-like and entropy-like. As example it'll be establish that practically all known entropy measures may be obtain from entropy-like Lyapunov function for replicator systems.

1 The generalized replicator systems

Generalized replicator equations determine the evolution of probability distributions $p(t) = (p_1(t), \dots, p_n(t)) \in \sigma$ and have the next form [5]:

$$\dot{p}_i = h(p) f_i(p_i) \left(\sum_{j=1}^n w_{ij} f_j(p_j) - \theta^{-1}(p) \sum_{j,k=1}^n w_{jk} f_j(p_j) f_k(p_k) \right) \quad i=1, \dots, n \quad (1)$$

Here, f_i are nonlinear response functions satisfying the conditions $f_i(0) = 0$, $\partial f_i / \partial p_i > 0$ $p_i > 0$, and $\partial f_i / \partial p_i \dots 0$ for $p_i = 0$; $W = (w_{ij})$ is the matrix of interactions; the function $h: \sigma \rightarrow (0, \infty]$ is determined by the particular problem under consideration; $\theta(p) = \langle e, f(p) \rangle$, where $\langle \cdot, \cdot \rangle$ is the inner product; and $f(p) = (f_1(p_1), \dots, f_n(p_n))$. Obviously, since $\langle \dot{p}(t), e \rangle \equiv 0$ and $f_i(0) = 0$, the simplex σ and each of its faces are invariant sets of system (1).

System (1) has a very wide range of applications, from mathematical genetics and ecology to neural networks [1, 3]. Recently, it was shown [2] that system (1) can be obtained from Boltzmann-like equations. Thus, there are grounds for believing that system (1) determines the evolution of probability distributions for a fairly wide variety of processes.

To state the main theorem, we need some preliminary results. First, it is convenient to pass to the matrix form of representation. In this form, system (1) becomes

$$\dot{p} = h(p) D(f) (Wf - e \theta^{-1}(p) \langle f, Wf \rangle) \quad (2)$$

where $D(f) = \text{diag}(f_1, \dots, f_n)$.

If the matrix W is nondegenerate, then system (2) has at most one isolated equilibrium point in $\text{Int} \sigma$, which we

call nontrivial.

Statement [5]. *System (2) has a unique nontrivial equilibrium point $\hat{p} \in \text{Int} \sigma$ if and only if the vector $W^{-1}e$ is either strictly positive or strictly negative.* $\square$

Theorem 1 [5]. *If the matrix W is symmetric, then the function*

$$E(p) = \langle f(p), Wf(p) \rangle \theta^{-2}(p) \quad (3)$$

is a Lyapunov energy function for system (2). $\square$

Corollary [5]. *If system (2) has a nontrivial equilibrium point $\hat{p} \in \text{Int} \sigma$, then it is totally stable in $\text{Int} \sigma$ if and only if the matrix W has $(n-1)$ negative characteristic numbers.* $\square$

Theorem 2 [5]. *If $W = W^T$ and system (2) has a nontrivial equilibrium point $\hat{p} \in \text{Int} \sigma$ which is totally stable in $\text{Int} \sigma$, then the entropy-like function:*

$$H(p) = \sum_{i=1}^n \int_{\hat{p}_i}^{p_i} \frac{\hat{f}_i dx}{f_i(x)} \quad (4)$$

is a Lyapunov energy function for system (2), and

$$\dot{H} = h(p) \hat{\theta} \theta (E(\hat{p}) - E(p)) \geq 0. \quad \square \quad (5)$$

Now, we can state the main result without restriction $W = W^T$:

Theorem 3. Pykh [7] *If system (2) has a nontrivial equilibrium point $\hat{p} \in \text{Int} \sigma$ and the matrix $(W^T + W)$ has $(n-1)$ negative characteristic value, then the function*

$$H(p) = \sum_{i=1}^n \int_{\hat{p}_i}^{p_i} \frac{\hat{f}_i dx}{f_i(x)}$$

is a Lyapunov energy function for sytem (2). $\square$

Based on this theorem we can receive a set of response function for existing entropy measures and construct new entropy measures for any response functions. Short summary of this approach listed below in table 1.

2 Thermodynamic characteristics

We have received expression (3) for replicator's systems energy, expression (4) for systems entropy and expression (5) for entropy production. On the analogy of thermodynamics laws, we can receive expression for systems temperature. Indeed if we redraft (5) as follows:

$$\frac{dH}{dE} = h(p) \hat{\theta} \theta(p),$$

then according to Clausius definition the systems temperature T is equal:

$$T = \left(h(\hat{p}) \hat{\theta}(p) \right)^{-1}$$

Table 1. Different entropy measures

Response function	Entropy	Name
Logarithmic $f_i(p_i) = (1 - \ln p_i)^{-1}$	$H(p) = \sum_{i=1}^n p_i \ln p_i$	Boltzmann entropy
Power-law $f_i(p_i) = p_i^{1-q}$, $q \neq 1$	$H(p) = \frac{(\sum_{i=1}^n p_i^q - 1)}{1-q}$	Tsallis entropy
Logistic $f_i(p_i) = \frac{1}{b + c e^{-\alpha p_i}}$ $b > 0, c > 0, \alpha > 0$	$H(p) = \sum_{i=1}^n \ln(1 - e^{-\alpha p_i})$	Logistic entropy (new)

Note that in this case the temperature depends from systems steady-state. Now let us consider the exergy of the system.

Exergy is a measurement of how far a certain system deviates from a state of equilibrium with its environment. Exergy for a system in an environment usually is written as:

$$Ex = T(\hat{H} - H)$$

So we have a lot of different expression for exergy dependance from entropy i.e. from response function. If we put:

$$f_i(p_i) = \frac{1}{1 - \ln \frac{p_i}{\alpha_i}}$$

where vector $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_n) \in \sigma$ and interaction matrix is stochastic i.e. $W\mathbf{e} = \mathbf{e}$, then $\alpha_i = \hat{p}_i$. In this case we receive the next expression for exergy:

$$Ex = h(p) \hat{\theta}(p) \left(\sum_{i=1}^n p_i \ln \frac{p_i}{\hat{p}_i} + (p_i - \hat{p}_i) \right)$$

It is easy to see that this expression almost coincide with formula proposed by Mejer and Jorgensen in 1979. Note, that in like manner we can receive all thermodynamic potentials such as Helmholtz or Gibbs free energy, which is also Lyapunov, functions.

3 Conclusion.

It is seen from the examples given above that many (and practically all) known entropy characteristics may be obtained from entropy-like Lyapunov function. We also emphasize that there exists a relation between the derivative of the function $H(p)$, which can be interpreted as a generalized entropy, and the function $E(p)$, which is often considered as an analog of the energy or fitness. This relationship for entropy production was established by Pykh [6,7] for different interactions matrix and has the next form:

$$\dot{H}_\varepsilon = h(p) \hat{\theta}(p) (E(\hat{p}) - E(p)) \dots 0$$

We mention also that all results stated above were obtained by formally analyzing systems of generalized replicator equations, which arise in very diverse fields of natural sciences and, therefore, can serve as a basis for finding analogies between these domains of natural sciences. Also note that it was Ilya Prigogine who the first pointed out [4] the importance of the relationship between Lyapunov functions and entropy.

References

- [1] I.M. Bomze, Evolution towards the maximum clique. In *Journal of Global Optimization*, N 10, pp. 143 – 164, 1997.
- [2] D. Helbing. A stochastic behavioral model and a ‘microscopic’ foundation of evolutionary game theory. In *Theory Decision*, V. 40, N 2, pp. 149-179, 1996.
- [3] J. Hofbauer and K. Sigmund. *Bull. Am. Math. Soc.* V.40, N 4, pp. 479-519, 2003.
- [4] I. Prigogine., Time, structure and fluctuations. Nobel lecture, 8 december, 1977
- [5] Yu. A. Pykh. Energy Lyapunov function for generalized replicator equations. In *Proceedings of International Conference "Physics and Control,"* St. Petersburg, Russia, 2003 (IFEE Publ., 2003), V. 1, pp. 271-276.
- [6] Yu.A. Pykh. Construction of entropy characteristics based on Lyapunov energy function. In *Doklady Mathematics*. V. 69, N 3, pp. 355-358, 2004.
- [7] Yu.A. Pykh., Construction of the entropy measures on the basis of replicator equation with nonsymmetrical interaction matrix. In *Doklady Mathematics*. V 72, N 2, pp. 780-783, 2005.

Настройка модели распространения туберкулеза на реальные данные. Анализ источников ошибок

К.К.Авилов

Институт вычислительной математики РАН
avilov@inm.ras.ru

Рассмотрены математическая модель распространения туберкулеза, отражающая особенности этого процесса на территории РФ, и результаты ее первоначальной настройки на реальные данные. Обнаружено несоответствие результатов некоторым экспертным оценкам. Указаны источники такого несоответствия. Предложены методы уточнения оценок при помощи дополнительных статистических данных.

1 Введение

Существует множество различных подходов к борьбе с туберкулезом на популяционном уровне. Выбор оптимальной стратегии должен осуществляться на основе достаточно детализированной математической модели эпидемиологического процесса, настроенной на реальные данные. Такая модель, учитывающая особенности распространения туберкулеза в России, была построена в [2,4]. Однако ее настройка на реальные данные поставила ряд задач, связанных с неоднородностью качества статистических данных.

2 Математическая модель

Описание используемой математической модели приведено в [2,4] и в настоящем сборнике [7]. К ключевым особенностям данной модели можно отнести:

- отражение трех типов процессов: демографических (группы S – чувствительных и L – латентно инфицированных), эпидемиологических (D и B – невыявленных больных без и с бактериовыделением) и воздействия медицинских служб (D_0 и B_0 – выявленных больных без и с бактериовыделением);
- разделение процессов выявления и лечения больных, что позволяет моделировать широкий спектр противотуберкулезных программ и исследовать зависимость эффективности программ от вложения денег и прочих ресурсов в разные задачи;
- учет таких демографических процессов как миграция и изменение общей численности популяции.

Данная модель существенно отличается от моделей, разработанных группами К.Дая [1] и С.Блоуэр [3], используемых для оценки

эффективности и планирования программ ВОЗ по борьбе с туберкулезом (DOT, DOTS, DOTS+). Во-первых, модели [1], [3] не позволяют описать вклад системы противотуберкулезной помощи, сложившейся в РФ (роль системы постоянно действующих специализированных диспансеров). И, во-вторых, в основания моделей заложены различные представления о схеме патогенеза туберкулеза: в моделях [1], [3] клинически излеченные больные считаются получившими пожизненный иммунитет, а в рассматриваемой модели [2], согласно представлениям российских фтизиатров, считается, что клинически излеченные индивиды поступают обратно в группу латентно инфицированных L и могут снова развить болезнь.

3 Настройка модели на реальные данные

При настройке модели использовались реальные данные из стандартной формы отчетности противотуберкулезных служб РФ (Форма 33) [5]. Настройка проводилась для 19 областей Европейской части РФ по данным за 1999-2001 годы. Важной особенностью этих данных является то, что они подробно описывают только больных, находящихся в зоне видимости медицинских служб (то есть относящихся к группам D_0 и B_0), но не дают практически никакой информации о скрытых группах (D и B) или популяционном уровне инфицированности (группы S и L). Это обстоятельство вынуждает использовать ряд предположений и экспертных оценок свойств невыявленных, а значит, и нелечимых больных [6], а также демографические данные Росстата [8].

Результат первого этапа настройки [7] характеризуется большим разбросом оценок уровней скрытой заболеваемости (то есть численностей групп D и B) и уровня инфицированности (численности S и L). Такой разброс представляется нереалистичным в силу относительной схожести рассматриваемых областей РФ как по демографическим показателям, так и по эпидемиологическим экспертным оценкам.

4 Источники разброса

Основными величинами, используемыми для оценки скрытой заболеваемости, а через нее и уровня инфицированности популяции, являются количество выявленных бактериовыделителей за отчетный период (поток из B в B_0), отнесенное к

полной численности модельной популяции, и скорость выявления бактериовыделителей фв. Дисперсия комбинации этих двух параметров практически полностью определяет дисперсию В и, как показано в [7], на 80-90% определяет дисперсии L и D (а через них и S).

Однако фв неизвестно даже по порядку величины, а осредненное годовое выявление бактериовыделителей на душу населения различается в рассматриваемых областях более чем в 2,5 раза (рис.1). Последний факт объясняется значительным различием порога обнаружения микобактерий туберкулеза диагностическими лабораториями, что приводит к большому количеству ложноотрицательных тестов на бактериовыделение и недооценке количества бактериовыделителей, поставленных на учет, в некоторых областях РФ.

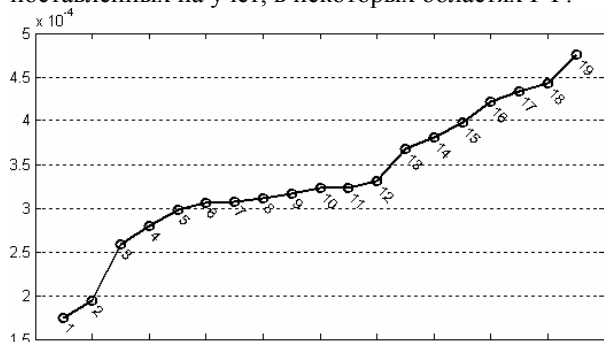


Рисунок 1. Количество обнаруженных бактериовыделителей на душу населения. Нумерованные точки соответствуют рассматриваемым областям РФ.

Таким образом, для настройки модели на реальные данные и получения оценок уровня скрытой заболеваемости и обоснованного моделирования различных стратегий борьбы с туберкулезом необходимо построение дополнительной модели, отражающей механизм возникновения ошибок в отчетности медицинских служб и позволяющей количественно оценить их масштаб.

5 Методы уточнения оценок

Наиболее перспективным методом оценки скоростей выявления различных типов больных представляется использование полицейской базы данных по впервые выявленным больным [4], дающей информацию о типах болезни (рис.2), и дополнительной модели патогенеза туберкулеза.

Отношение количеств больных с разными формами туберкулеза может дать информацию о скоростях выявления из соответствующих групп.

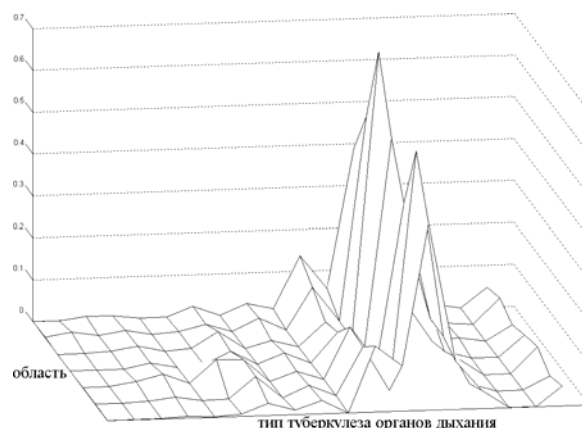


Рисунок 2. Распределение больных по клинической форме туберкулеза для ряда областей.

Уточнение качества работы диагностической лаборатории можно было бы провести, опираясь на полицейскую базу данных, отражающую результаты лечения, и тот факт, что больные с бактериовыделением в среднем имеют более тяжелые формы болезни и хуже поддаются лечению, чем больные без бактериовыделения, но такой базы в России на данный момент еще не создано.

Литература

- [1] C.Dye et al. Global burden of Tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA*, vol.282, p.p.677-686, 1999.
- [2] Perelman M.I., et al. Tuberculosis epidemiology in Russia: the mathematical model and data analysis. In *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling*, Vol.19, №. 4, pp. 305-314, 2004.
- [3] T.C. Porco, S.M. Blower. Quantifying the Intrinsic Transmission Dynamics of Tuberculosis. *Theoretical Population Biology*, 54, p.p.117-132, 1998.
- [4] Авилов К.К. Моделирование эпидемиологии туберкулеза в России. *Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. Сборник тезисов Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом.* Москва, 2006. Стр.5-7.
- [5] База данных НИИ Фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова.
- [6] Личное сообщение д.м.н., проф. Борисова С.Е.
- [7] Мельниченко О.А. Оценивание параметров модели заболеваемости туберкулезом. Результат обработки данных. *Настоящий сборник.*
- [8] Регионы России. Основные характеристики субъектов РФ. Статистический сборник. Росстат. Москва, 2004.

Численное исследование пространственно-неоднородной модели сообщества хищник-жертва с активным хищником

В.Н.Говорухин, А.Д.Говорухина¹, В.А.Еремеев²

¹Ростовский госуниверситет

²Южный научный центр РАН

vgov@math.rsu.ru, agovorukhina.yandex.ru, eremeyev@math.rsu.ru

1 Введение

Исследования динамики популяций представляют значительный интерес [1,2]. В настоящее время предложено значительное количество математических моделей, в значительной мере обобщающих модель Лотки-Вольтерра и демонстрирующих достаточно сложное поведение.

В данной работе рассматривается модель взаимодействия хищник-жертва типа реакция-диффузия, основанная на [3,4]. В качестве миграционного механизма хищников рассмотрен медленный таксис, т.е. ускорение хищников определяется распределением жертвы. Нелинейная параметрическая система дифференциальных уравнений, описывающая модель, была решена методом Галеркина и методом сеток. Исследована зависимость динамики сообщества хищник-жертва от бифуркационного параметра (среднего количества хищников в системе). Дана классификация режимов, выполненная с помощью проекций на фазовую плоскость, преобразования Фурье и отображения Пуанкаре.

2 Математическая модель

Используя [1–2] рассмотрим динамику в системе хищник-жертва. Поведение описывается плотностью жертвы $N(x,t)$, отклонением плотности хищников $p(x,t)$ от среднего значения $\bar{P}$ и скоростью хищников $v(x,t)$. В данном случае x – пространственная переменная, $x \in D$, D – ареал обитания, t – время.

Предложенная в работе одномерная по пространству ($D = [a, b]$) система динамики популяций после приведения к безразмерному виду имеет вид

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial t} = N(1 - N - p - \bar{P}) + \delta_N \frac{\partial^2 N}{\partial x^2} \\ \frac{\partial p}{\partial t} = -(p + \bar{P}) \frac{\partial v}{\partial x} - v \frac{\partial p}{\partial x} + \delta_p \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} = K \frac{\partial N}{\partial x} + \delta_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \end{cases}, \quad (1)$$

$$\left. \frac{\partial N}{\partial x} \right|_{x=a,b} = \left. \frac{\partial p}{\partial x} \right|_{x=a,b} = v|_{x=a,b} = 0, \quad x = a, b \quad (2)$$

При выводе модели были использованы следующие допущения. Процессы рождения и гибели жертвы описываются уравнениями типа Лотки-Вольтерра. Суммарная численность хищников не изменялась. Рассматривалось диффузионное движение обоих видов с коэффициентами диффузии δ_N и δ_p соответственно. Кроме того, рассматривалось активное движение хищников, описываемое скоростью v . В качестве миграционного механизма хищников рассмотрен медленный таксис, т.е. ускорение хищников определяется распределением жертвы. Предполагается, что в результате взаимодействия хищников скорости соседствующих хищников выравниваются. Уравнение скорости хищников принято в форме третьего уравнения (1), где $\delta_v > 0$ – коэффициент диффузии скорости, описывающий процесс выравнивания скоростей соседствующих хищников, $K > 0$ – коэффициент миграции. Граничные условия (2) получены из условия замкнутости ареала обитания. Более подробно общие методы построения биологических моделей популяций описаны в [2].

3 Численные методы решения

Полученная нелинейная параметрическая система дифференциальных уравнений (1), (2) решалась методами Галеркина и конечных разностей. Используя формулы центральных разностей, была получена система $3M+1$ обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) первого порядка, где M – число разбиений отрезка.

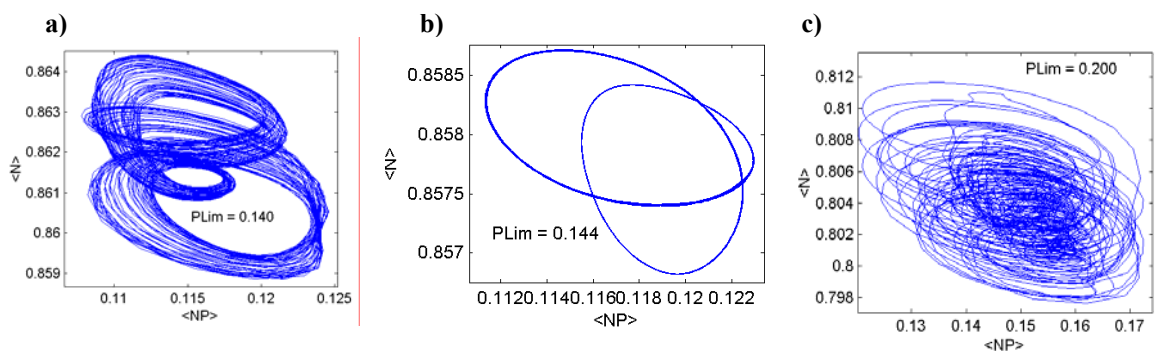


Рис. 1. Проекция траектории решения системы (1),(2) на фазовую плоскость (среднее количество поглощенной жертвы $\langle NP \rangle$ – средняя плотность жертвы $\langle N \rangle$).

В случае метода Галеркина решение разыскивалось в виде, удовлетворяющем граничным условиям (2):

$$N = N_0(t) + \sum_{k=1}^m N_k(t) \cos \frac{\pi}{(b-a)} kx,$$

$$p = \sum_{k=1}^m p_k(t) \cos \frac{\pi}{(b-a)} kx, \quad v = \sum_{k=1}^m v_k(t) \sin \frac{\pi}{(b-a)} kx,$$

В результате задача (1), (2) сведена к системе $3m+1$ ОДУ первого порядка, m – число базисных функций.

Полученные системы ОДУ решались при помощи программы RK45. В среднем для нахождения решения методом Галеркина использовались 30-40 базисных функций, методом сеток – 70 узлов. Полученные результаты показали достаточную эффективность обоих численных методов и при рассматриваемых значениях числа узлов и базисных функций практически не отличаются друг от друга.

4 Основные результаты

В задаче исследовалось качественное изменение поведения динамической системы (2-3). В качестве бифуркационного параметра рассматривалось среднее число хищников в системе $\bar{P}$. Более подробное исследование было проведено при следующих значениях параметров: $\delta_n = 0,005$; $\delta_p = 0,05$; $\delta_v = 0,0001$; $K = 5$. Классификация режимов выполнена с помощью проекций на фазовую плоскость, преобразования Фурье и отображения Пуанкаре. Были найдены периодические, квазипериодические и хаотические режимы. Примеры режимов показаны на рис. 1. Здесь средняя плотность хищников $\bar{P}$ обозначена как PLim. Приведены примеры различных режимов: а) квазипериодический режим; б) периодический режим; в) хаотический режим. Были отмечены следующие особенности поведения:

– При $\bar{P} < 0.01636$ система сходится к стационарному режиму $N(x,t) = 1 - \bar{P}$; $p(x,t) = 0$; $v(x,t) = 0$. При других значениях параметра равновесий не наблюдается.

– Периодические и квазипериодические режимы наблюдаются при небольшом числе хищников в системе, $\bar{P} < 0.152$. При $\bar{P} > 1.446$ также

наблюдаются квазипериодические и периодические режимы, но число жертв в системе близко к нулю.

– Среднее число жертвы в системе колеблется около значения $1 - \bar{P}$, при средней плотности хищников меньшей единицы, $\bar{P} < 1$. При $\bar{P} \approx 1$ и $\bar{P} > 1$ средняя плотность жертвы в системе близка к нулю.

– С увеличением числа хищников в системе размах значений плотности жертвы увеличивается.

Тип поведения сообщества хищник-жертва сильно зависит от активности хищников (коэффициента миграции K). При небольших значениях K ($K < 2$) хищники равномерно распределяются по ареалу обитания. С увеличением K наблюдаются более сложные режимы: образуются группы, движущиеся в поисках жертвы по всему ареалу обитания. С возрастанием K эти группы становятся более плотными, т.е. в распределении плотности хищников наблюдаются выраженные пики.

Литература

- [1] Ю. М. Свирев. Нелинейные волны, диссипативные структуры и катастрофы в экологии. М.: Наука, 1987. 368 с.
- [2] J. D. Murray. Mathematical Biology, Springer-Verlag, New York, 2002. 800 p.
- [3] V. N. Govorukhin, A. B. Morgulis, Yu. V. Tyutyunov, Slow Taxis in a Predator-Prey Model., *Doklady Mathematics*, volume 61(3), pages 420-422, 2000.
- [4] R. Arditi, Yu. Tyutyunov, A. Morgulis, V. Govorukhin. Directed Movement of Predators and the Emergence of Density-Dependence in Predator-Prey Models. *Theoretical Population Biology*, volume 59, pages 207-221, 2001.

Кластерный и регрессионный анализ изменений количественных морфометрических признаков

А.А.Монтиле, С.А.Шавнин, А.И.Монтиле

Ботанический сад УРО РАН
sash@botgard.uran.ru

Обосновывается целесообразность использования изменений значений признаков при классификации объектов, предполагающей учет различной наследственности. Для преодоления трудностей классификации, связанных с невыпуклостью и наличием пересечений областей локализации объектов в пространстве признаков, предлагается использовать функциональные (в том числе, динамические) зависимости между значениями признаков. Рассматриваются различные способы реализации такого рода процедур, базирующиеся на обобщении понятия политетического класса.

1 Введение

Практической основой материала, выносимого на обсуждение, послужило решение двух задач: отбор генетических форм сосны обыкновенной, обладающих наибольшей скоростью роста, и анализ влияния температуры среды на ростовые процессы сосны. При решении первой задачи доминировала необходимость построения классификации объектов наблюдения, базирующейся на измерениях приростов, которая отображала бы различные группы генотипов. При решении второй - необходимость выделения и определения функциональной зависимости динамики приростов от температурного градиента. В качестве объекта исследования, в первом случае, использовались сравнительные культуры сосны обыкновенной, выращенные из семян плюсовых деревьев. Для второй задачи - молодняк сосны, растущий на опытном участке вблизи факела сжигания попутного газа. Использовались пакеты STATISTICA, STATGRAPH, и специально разработанный пакет, ориентированный на решение задач политетической классификации, который включает в себя ряд специализированных, а также все стандартные методы кластеризации, описанные в [1], и обладает развитыми возможностями визуальной обработки.

2 Исходные предположения

Подход к анализу динамики непрерывных количественных морфометрических признаков с целью определения характеристик, на основе которых можно идентифицировать различные группы

генотипов, базировался на двух взаимосвязанных предположениях.

С биологической точки зрения, наследуются (обуславливаются генотипом) не только количественные или количественные признаки, но и динамические характеристики непрерывно протекающих на различных уровнях организации организмов биологических процессов, включая связанные с их адаптацией к изменяющимся условиям среды. В каждой конкретной ситуации, определяемой набором значений переменных факторов, различные генотипы могут предопределить сходную динамику изменений одного подмножества внешних признаков и различную другого. Само разбиение априорно не известно. Его выявление в качестве инварианта, который может быть сопоставлен определенной наследственности, представляется значительным результатом.

С точки зрения метода решения, в силу приведенных выше содержательных соображений, представляется необходимым построение политетической, в более широком по сравнению с [2] смысле, классификации объектов. Классификацию целесообразно осуществлять не только на основе расстояний в пространстве признаков, но и с учетом сходства-различия функциональных зависимостей, связывающих между собой и со временем, значения признаков для отдельных объектов.

3 Практические трудности

"Вычленение" и последующее восстановление зависимостей признаков от конкретных факторов предполагает предварительное выделение групп объектов, относительно которых с определенной долей уверенности можно утверждать о наличии и "одинаковости" искомых зависимостей. Для этого обычно и используется кластерный анализ в пространстве признаков. Зависимость результатов работы отдельных алгоритмов кластерного анализа от наличия (предположение компактности) и специфики группировок объектов в пространстве признаков может приводить к неверным результатам. Поэтому, в условиях априорной неопределенности обычно используют набор

алгоритмов и выводы делаются на основании совокупности результатов работы всех алгоритмов. Далее определяется конкретный вид зависимостей между признаками.

Использование традиционной методики не увенчалось успехом, несмотря на многообразие использованных средств и дополнительные измерения. Выделяемые кластеры не соответствовали разбиению деревьев по любым содержательным основаниям. Объективная причина заключалась в том, что области локальных сгущений объектов в пространстве признаков были не выпуклые и перекрывались. При этом разброс объектов в пространстве признаков не имел статистического характера, а сущностно отображал широкий диапазон индивидуальной изменчивости фенотипа. Дополнительные затруднения представлял нелинейный и разный вид зависимостей между значениями признаков, явно определяемый при содержательном, неформальном выделении групп объектов. Однако, постоянно используемая визуализация пространства сверток признаков, вид и параметры которых модифицировались, позволила обнаружить наличие различных по виду зависимостей отдельных параметров и их сверток от времени для объектов различных "смысловых" групп. При замене некоторых признаков разностями значений выполнялось требование компактности.

4 Пути преодоления. Методика

4.1. Использование в качестве дополнительных признаков изменений значений отдельных признаков за определенные интервалы времени.

С точки зрения статистической обработки результатов измерений, исходным объектом является куб, одно измерение которого – объекты, второе – признаки, третье – время. При необходимости осуществляется пополнение набора признаков результатами сверток (обработка оси признаков), и разностей измерений, произведенных в смежные моменты времени. При решении первой задачи ключевым оказалось использование изменений осевых приростов и приростов боковых веток, без учета ориентации. При решении второй – использование изменения свертки, отображающей прирост биомассы.

4.2. Политетическая классификация

Итоговое отнесение объектов к классу определяется по отношению их принадлежности к одним и тем же кластерам в различных кластерных конфигурациях, каждая из которых характеризуется конкретным подмножеством множества признаков (расширенного в соответствии с 4.1) и используемым методом кластеризации. Строгая принадлежность обеспечивается транзитивностью отношения на множестве объектов выделяемого класса по фиксированному подмножеству признаков. Нестрогая – подразумевает уменьшение до задаваемого порога количества признаков, по которым объекты относятся к одним и тем же кластерам построенных кластерных конфигураций.

4.3. Выделение групп объектов на основе одинаковости функциональных зависимостей

Решения задачи в такой постановке, подразумевает перебор всех подмножеств множества признаков для всех подмножеств множества объектов и попытки восстановления регрессии в каждом возможном случае. Поскольку приемлемый алгоритм решения такого рода задачи отсутствует, были использованы эвристические процедуры. Наиболее эффективным оказалось выделение подмножеств объектов и признаков на основе визуального анализа. В основном использовались два способа. Отображение сечений пространства признаков, дополненного свертками, вид и состав признаков для которых определяется пользователем. Двухмерная модификация данного отображения: одна из осей соответствует метрической функции расстояния (метрика выбирается пользователем), вторая – неметрической функции сходства (косинус между векторами), начало координат и ориентация осей задаются пользователем, либо определяется автоматически.

Если регрессия строится для 2 или 3 признаков, определение "одинаковости" функций проще всего производить визуально. Для большего количества признаков понятие "одинаковости" функциональных зависимостей может быть формализовано различными способами. Мы использовали аналогию со структурными методами распознавания. Одинаковыми считаются функции, задаваемые синтаксически эквивалентными формулами. Допустимый разброс числовых значений числовых значений коэффициентов определяется суммарным отклонением и не может превосходить порог, определяемый пользователем.

Для рассмотренных ранее задач классификация объектов была осуществлена в первом случае – на основе одинаковости линейной регрессии, связывающей приросты за два смежных года. Во втором – на основе одинаковости полиномиальной регрессии разных порядков, связывающих приросты биомассы за год с расстоянием от факела и годами.

Литература

- [1] Rencher A.C. Methods of Multivariate Analysis. – 2nd ed. New York: Wiley. 2002.
- [2] Сокал Р.Р. Кластер-анализ и классификация: предпосылки и основные направления. В Сб. Классификация и кластер. М., Мир. 1980. Стр. 7-19.

Oscillating Processes in Soils

I.V.Florinsky

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino
iflorinsky@yahoo.ca

It is proposed to begin systematic studies of oscillations in soil processes including the probable influence of the earth tides on the temporal dynamics of soil properties. Seasonal and quasi-3-yr periodical interrelationships in the system 'precipitation - groundwater depth - groundwater salinity - soil salinity' are discussed.

1 Introduction

It was reasoned that the ability to 'survive' during the course of the evolution is unique to oscillating systems, processes, and objects [10]. As soil is a biotic/abiotic natural system, of special interest is recognition of oscillations in soil processes including exogenous and self-oscillating periodicities. In particular, modeling of soil evolution would require knowledge of long-term periodicities in soil processes.

However, as far as we know, only two natural exogenous cycles are understood in soil science: (a) the circadian short-term periodicity modulated by circadian rhythms of the solar radiation and air temperature; and (b) the circannual medium-term periodicity modulated by circannual rhythms of the solar radiation, air temperature, and precipitation. The Earth's rotation and its revolution around the Sun are clearly responsible for daily and yearly variations in soil temperature and soil moisture [7, 9]. Other (quasi-)periodic fluctuations in temporal dynamics of soil properties are not understood.

2 Oscillations of soil salinity

The Caterpillar method, a variant of a singular spectrum analysis (SSA) [6], was used to detect hidden regularities in the temporal dynamics of soil salinity in the Canadian prairies associated with interaction of climatic conditions, groundwater regime, and land use at a field scale [4]. SSA was applied to a dataset including: daily records of the solar radiation, air temperature, soil temperature, and depth to groundwater (Dgw); monthly records of the total precipitation and electrical conductivity of groundwater (EC_{gw}); and bi-monthly records of soil electrical conductivity for 0-60 cm (EC₀₋₆₀) and 0-120 cm (EC₀₋₁₂₀) depth increments.

We found that in the region under study the temporal variability of soil salinity is formed by its seasonal and quasi-3-yr cycles controlled by similar cycles of the groundwater depth and salinity, which in turn are caused by related periodic impulses of the precipitation. The quasi-3-yr cycle prevails. The interaction of the seasonal

and quasi-3-yr cycles leads to the intricate overall picture of the temporal dynamics of soil salinity.

In the seasonal cycle, the system 'precipitation - groundwater depth - groundwater salinity - soil salinity' proceeds as follows (Fig. 1a). The maximal level of the precipitation is reached in late May - early June. The maximal rise of the water table is reached in August, that is, about 2 months after the precipitation peaked. The seasonal oscillation of EC_{gw} is in phase with the seasonal oscillations of Dgw: the higher shallow water table, the higher groundwater salinity. Beginning in 1995, the soil salinity peaks in the late September, that is, approximately 1.5 months after the maximal EC_{gw} was reached. The mutual arrangement, or phases of the seasonal cycles of the precipitation, groundwater depth, groundwater salinity, and soil salinity are constant.

In the quasi-3-yr cycle, ECe peaks about 14 months after the maximal rise of the groundwater (Fig. 1b). Most likely, this cycle of Dgw is a response to the 3-yr periodicity of the precipitation observed in the region.

Distinct manifestation of two cycles of different origin (i.e., the seasonality controlled by the revolution of the Earth around the Sun, and the 3-yr cycle of unknown genesis) illustrates a hierarchical concept reasoning that processes of different origin, as a rule, correspond to different spatial and/or temporal scales. It is notable that the potent and relatively frequent seasonal oscillation of the groundwater level has caused a near prompt, but relatively weak response of the soil salinity (Fig. 1a). At the same time, the gradual and relatively rare exposure of the 3-yr oscillation of the watertable level has led to the delayed, but relatively pronounced response of ECe (Fig. 1b). The distinct responses of the soil may reflect a 'buffering' effect of soil capillary processes [4].

The application of SSA to time series of soil and groundwater salinity demonstrated its large potential to reveal hidden temporal regularities in relatively short and rough time series. Seasonal and quasi-3-yr periodical interrelationships in the system 'precipitation - groundwater depth - groundwater salinity - soil salinity' were captured with SSA only.

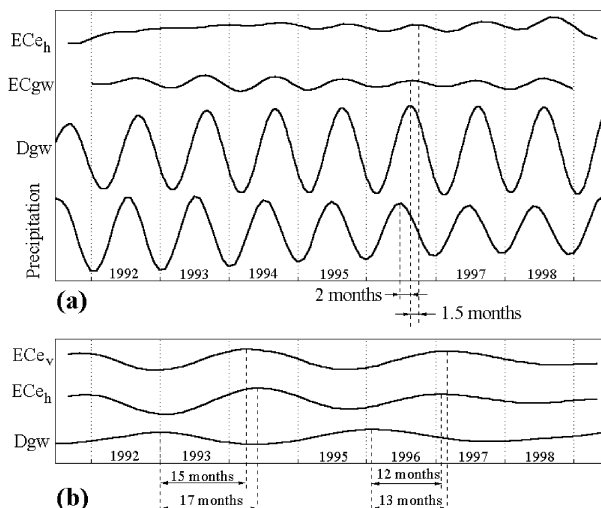


Fig. 1. Relationships between oscillations of the total precipitation, Dgw, ECgw, and ECe: (a) the seasonal cycle, (b) the 3-yr cycle.

3 Do the Earth tides influence soils?

Besides cycles of the solar activity causing long- and medium-term periodicities in natural processes (e.g., 11-yr and 22-yr cycles), a source of medium- and short-term exogenous cycles is the gravitational interaction of the Earth and Moon generating oceanic, atmospheric, and terrestrial tides [8]. There are three main tidal periods: lunar semidiurnal (12.42 hr), lunar synodic (29.53-day), and lunar nodal (18.6-yr). Atmospheric and oceanic tides, changing transport of heat due to movement of water mass, modulate precipitation [1, 3]. The earth tides periodically trigger (micro)seismic, volcanic, and geyser activity [8], release deep-seated gases [2, 13], and change groundwater level [5, 11]. Chronobiological exo-endogenous rhythms of land plants include tidal oscillations [12, 15].

Since soil is not a closed system, the earth tides would be expected to cause some weak fluctuations in soil processes and temporal dynamics of soil properties depending on groundwater depth, soil moisture content, soil gas composition, and plant processes (e.g., transpiration). However, to the best of our knowledge, an influence of the earth tides on soil processes and properties remains unknown, except for coastal soils where the periodical action of seawater is clear [14]. We believe that the time is right to begin investigation of the probable impact of the earth tides on soil as an integral part of the biogeosphere. SSA offers a unique opportunity to study oscillations in soil processes.

References

- [1] D. Camuffo. Lunar Influences on Climate. In *Earth, Moon, and Planets*, volume 85-86, pages 99-113, 2001.
- [2] R.G.M. Crockett, G.K. Gillmore, P.S. Phillips, A.R. Denman, C.J. Groves-Kirkby. Tidal Synchronicity of Built-Environment Radon Levels in the UK. In *Geophysical Research Letters*, volume 33(5), paper L05308, 2006.
- [3] R.G. Currie. Periodic (18.6-year) and Cyclic (11-year) Induced Drought and Flood in Western North America. In *Journal of Geophysical Research*, volume 89(D5), pages 7215-7230, 1984.

- [4] I.V. Florinsky, R. Eilers, D. Swidinsky, M. Fitzgerald. Analysis of Spatial Dynamics of Soil Salinization. In *Experimental Data in Soil Science: Theory and Ways of Standardizing. Proceedings of the Conference, 20-22 Dec. 2005, Moscow, Russia*. Moscow State University, pages 7-8, 2005.
- [5] A. Gieske, J.J. de Vries. An Analysis of Earth-Tide-Induced Groundwater Flow in Eastern Botswana. In *Journal of Hydrology*, volume 82(3-4), pages 211-232, 1985.
- [6] N.E. Golyandina, V.V. Nekrutkin, A.A. Zhigljavsky. *Analysis of Time Series Structure: SSA and Related Techniques*. Chapman and Hall/CRC, London, 305 p., 2001.
- [7] F. Laio, A. Porporato, L. Ridolfi, I. Rodriguez-Iturbe. On the Seasonal Dynamics of Mean Soil Moisture. In *Journal of Geophysical Research*, volume 107(D15), paper 4272, 2002.
- [8] P. Melchior. *The Tides of the Planet Earth*. 2nd ed. Pergamon Press, Oxford, 653 p., 1983.
- [9] M. Menziani, S. Pugnaghi, R. Santangelo, S. Vincenzi. TDR Soil Moisture Data Measured in Different Soils. In *Proceedings of the 22nd Annual AGU Hydrology Days, April 1-4, 2002, Fort Collins, Colorado*, pages 157-167, 2002.
- [10] A.M. Molchanov. Possible Role of Oscillating Processes in Evolution. In *Oscillating Processes in Biological and Chemical Systems*. Nauka, Moscow, pages 274-288, 1967.
- [11] S. Rojstaczer, F.S. Riley. Response of the Water Level in a Well to Earth Tides and Atmospheric Loading Under Unconfined Conditions. In *Water Resources Research*, volume 26(8), pages 1803-1817, 1990.
- [12] W. Schad. Lunar Influence on Plants. In *Earth, Moon, and Planets*, volume 85-86, pages 405-409, 2001.
- [13] R. Sugisaki. Deep-Seated Gas Emission Induced by the Earth Tide: A Basic Observation for Geochemical Earthquake Prediction. In *Science*, volume 212(4500), pages 1264-1266, 1965.
- [14] N. Ursino, S. Silvestri, M. Marani. Subsurface Flow and Vegetation Patterns in Tidal Environments. In *Water Resources Research*, volume 40(5), paper W05115, 2004.
- [15] E. Zürcher. Lunar Rhythms in Forestry Traditions - Lunar-Related Phenomena in Tree Biology and Wood Properties. In *Earth, Moon, and Planets*, volume 85-86, pages 463-478, 2001.

The database COENOFUND: an interactive tool to review forest biodiversity of European Russia*

L.Zaugol'nova¹, T.Braslavskaya¹, O.Morozova²

¹Center of Forest Ecology and Productivity of RAS

²Geographical Institute of RAS

ludmila@cepl.rssi.ru

The web-designed database lets an introduction to analysis of forest biodiversity based on principles those combine dominant and floristic classifying approaches through a consideration of ecological-phytosociological groups of species.

1 Introduction

Accumulating plenty of geobotanical forest releves from European Russia, conducted recently or published by Russian researches in past (see Smirnova et al. in this volume), it has become possible to analyze phytosociological diversity of forest vegetation within this area and quantify it through a number of differing categories.

For this inventory, a kind of typology of forest communities is necessary to use. Earlier some typological schemes of Russian forest were designed, those were mainly concerning with one or two dominating species in tree layer and ground layer, but hardly neglecting the full floristic composition of community, that is in focus today because of biodiversity problems. Thus, now forest typology needs to be renewed, accounting methods of detail floristic analysis and its ecological and successional interpretation.

2 Methods

A renewed forest typology, presented here, bases on contemporary use of two classifying features – 1) tree dominance and 2) cover ratio of different ecological-phytosociological groups of species in ground layer. The said groups are lichens, bryoid and sphagnous mosses, dwarf shrubs and herbs (nemoral-forest, boreal-forest, swampy, wet-meadow, dry-meadow etc). The look on floristic composition and dominant structure through suchlike groups makes the analysis more compact, together enhancing its ecological interpretation. Each ecological-phytosociological group of species is considered as a collective dominant in ground layer: species belonging to it are ecologically interchangeable, so cover differences between them are supposed as circumstantial and not principal for classifying procedure. (For example, communities dominated with a boreal small herb *Oxalis acetosella*, are considered as ecologically and typologically equal to ones, where another boreal small herb *Maianthemum bifolium* dominates.)

Forest communities are divided to sections and sub-sections (as 'dwarf shrubs-moss' section, 'boreal tall-herbaceous' section etc., see table below) by number and

ratio of ecological-phytosociological groups in ground layer. In whole, in the designed typology principles of segregating sub-sections are close to those in Braun-Blanquet floristic classification.

In parallel, forest communities are divided into formations by tree dominants. At that some tree species, closely similar with their ecological properties, can also be considered as interchangeable and grouped into collective dominants (for example, dark-conifer formation is done by spruce or fir, light-conifer one – by pine or larch).

The contemporary use of two classifying features allows arrange the typological scheme as a two-way table (typology matrix). Within the matrix each row illustrates a sub-section (and several neighboring rows constitute a section), and each column corresponds to a formation.

A sub-section in the typology corresponds to one or unites several floristic associations of similar species composition, which differs a little because of their different geographic localization or successional status.

Cells of the matrix present base units of the designed typology. One cell corresponds to a unit, nominated as Group of Forest Types (GFT). A GFT includes forest communities of several types, which are similar, as being dominated by ecologically close species from the same ecological-phytosociological groups and the same tree formation. Thus, GFT usually unites several dominant associations (or forest types) from old typological schemes. In contrast, it can be shown up that GFT usually corresponds with one floristic association (or, in some cases, even with a variant of the last).

At that some cells in typology matrix can be empty, because of ecological discrepancies between respective tree dominants and ecological-phytosociological groups, those block existing of communities with such combination of tree and ground layer. Another case of emptiness of some cells can be due to the absence of detail geobotanical materials about some GFTs in the database now.

According to zonal particularities of woody and herbaceous flora, different variants of the typology matrix are designed for following botanical zones (sub-zones) in European Russia: northern taiga, middle taiga, southern taiga & sub-taiga (mixed conifer-broad-leaved forests), nemoral (broad-leaved forests & forest-steppe).

Table. Sub-sections vs. syntaxones of some widely distributed Groups of Forest Types (GFT) in northern taiga zone.

№	Sub-section (with Latin name)	Tree dominants in really existing GFT	Braun-Blanquet associations
1a	Lichenous (<i>cladinosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Pinus sylvestris</i> , <i>P. sibirica</i> , <i>Abies sibirica</i> , <i>Larix sibirica</i> , <i>Betula</i> sp.	<i>Flavocetraria-Pinetum</i> *, <i>Cladonio-Pinetum</i>
1b	Lichenous-moss (<i>cladinoso-hylocomiosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Pinus sylvestris</i> , <i>Betula</i> sp.	<i>Cladonio-Pinetum</i>
2a	Moss-dwarf-shrubbery (<i>fruticulososo-hylocomiosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Pinus sylvestris</i> , <i>P. sibirica</i> , <i>Abies sibirica</i> , <i>Betula</i> sp.	<i>Empetro-Piceetum</i> *, <i>Eu-Piceetum</i> , <i>Vaccinio-Pinetum</i>
2b	Moss-dwarf-herbaceous (<i>parvoherboso-hylocomiosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Betula</i> sp.	<i>Eu-Piceetum</i> , <i>Melico-Piceetum</i>
2c	Moss-tall-herbaceous (<i>magnoherboso-hylocomiosa</i>)	<i>Picea</i> sp.,	<i>Aconito-Piceetum</i> **
4a	Sphagnous-moss (<i>polytrichoso-sphagnosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Pinus sylvestris</i> , <i>P. sibirica</i> , <i>Betula</i> sp.	<i>Rubo chamaemoro-Piceetum</i>
4b	Sphagnous-bog-herbaceous (<i>uliginoso-herboso-sphagnosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Betula</i> sp., <i>Pinus sylvestris</i>	<i>Carici loliacea-Piceetum</i> , <i>Calamagrostoso canescentis-Pinetum</i> **
4c	Sphagnous-dwarf-shrubbery (<i>fruticulososo-sphagnosa</i>)	<i>Picea</i> sp., <i>Pinus sylvestris</i> , <i>P. sibirica</i> , <i>Betula</i> sp.	<i>Oxycocco-Pinetum</i>

Table comments. * – the syntaxone is newly established [1]; ** – the syntaxone was not published in a valid way.

3 Results

The typology matrices for northern and middle taiga zones are now presented in the database COENOFUND (<http://mfd.cepl.rssi.ru/flora/>); together they characterize more than 60 GFT, supplied with analyzed geobotanical data. Materials from other zones are preparing to exhibition.

In these web-designed matrices a click to any filled cell opens interactive access to all available information about corresponding GFT. Such information contains:

1) article, characterizing properties of communities (as species composition, layer structure, ecological and geographical localization, succesional status etc.);

2) photo of characteristic community from this GFT;

3) table of species constancy (synoptic table) in samples of forest releves corresponding to this GFT;

4) charts illustrating the diagnostic composition of ecological-phytosociological groups in ground layer, for this GFT;

5) charts illustrating values of ecological parameters, calculated by Tcyganov's ecological scales from corresponding forest releves;

6) tables and charts showing up parameters of α -diversity (number of species amongst woody and herb vascular plants, mosses and lichens) in used forest releves;

7) list of references.

The worked out typology clearly reflects specific features of forest vegetation in every zone. So, diversity of sub-sections (fitting to ecological forest differentiation) is narrow in northern taiga, as Sambook [2] just had been marked out. Moving towards southern zones, this diversity increases because a number of specific sub-sections appear within herbaceous forest section.

As an example of analyzed materials from the database COENOFUND, forests of moss section and subsection 2a (see table) can be discussed here. In northern-taiga zone of European Russia these forests belong to 3 floristic

association. Two of them (*Empetro-Piceetum*, *Eu-Piceetum*) differ by geographical distribution, but *Eu-Piceetum* and *Vaccinio-Pinetum* by dominating trees; the last ones may be considered as post-fire successional derivatives (variants). The change of dominant trees within a subsection or a floristic association is also determined by successional processes.

4 Conclusion

Concluding, the designed database allows 1) unified reviewing and assessment of forest biodiversity in each zone together with revealing similarity/differences between GFTs, 2) ordered accumulating of different information about forest communities to further working out their cadastre, 3) revealing gaps in accumulated data and their purposeful refill.

References

- [1] Morozova O.V., Zaugol'nova L.B. et al. Classification of boreal forests in north of European Russia. I. Oligotrophic conifer forests. In *Vegetation of Russia* (in press)
- [2] Sambook F.V. Pechora Forests. In *Works of Botanical Museum of RAS*. Vol. 24. P.53-520. 1932.

FORUS - database on geobotanic relevés of European Russian forests

O.Smirnova¹, L.Zaugol'nova¹, L.Khanina², T.Braslavskaya¹, E.Glukhova²

¹Center of Forest Ecology and Productivity of RAS

²Institute of Mathematical Problems in Biology of RAS

lkhanina@rambler.ru

There has been developed a database FORUS contained currently about 11000 geobotanic relevés of European Russian forests. The paper describes data sources for the database, the database structure and reference tables.

1 Introduction

Designing of databases is the most perspective way to generalize and to analyze geobotanical (vegetation sample plot) data, especially for the revealing of broad-scale geographical regularities. These data on Russian forests have been accumulated since 1991 and readjusted for computers in a course of the collaboration between the Centre of Forest Ecology and Productivity of RAS (CFEP, Moscow) and the Institute of Mathematical Problems in Biology of RAS (IMPB; Pushchino). The objective of our investigation was to develop the database on forest geobotanic relevés FORUS (Forests of Russia) with a view to arrange accumulated data on vegetation for analysis with different aims: for example, ecological analysis (as phytoindication or revealing of succession dynamics of vegetation), classification of vegetation (based either on dominant structure or on a calculation of floristic similarity), geographical analysis of vegetation (for example, drawing of plant species or syntaxone areals by the means of Geographic Information Systems, GIS).

2 Methods

2.1 Data sources for the FORUS database

Sources of the FORUS database are of several kinds. *The large part* of geobotanical data has been collected in our own field expeditions. *Another important source* of the data are relevés made by researchers not working initially with us, but kindly agreeing to contribute their materials into the database. Ensuing from established rules of the FORUS database management, a gratuitous and considerable contribution opens free possibilities to use other materials from the FORUS and to obtain necessary consultations and technical support. A person giving more than 100 detailed relevés or an organization giving more than 300 ones may expect such reciprocal help for their research activity after finishing the

acceptance procedure by the database administrator. *The third part* of data in the FORUS includes relevés which were earlier published somewhere.

2.2 The FORUS database structure

A general structure of the FORUS database is according to the usual way of data collected by field researchers. The relevés include several categories of information about forest communities – common, geographical, ecological and floristic. The database contains forms of two types. *The first type form* is filled with common, geographical and ecological information about a forest community. Common information presents identifiers of the relevés, author(s) name and affiliation(s), date of an observation, plot size. Geographical data include nearest settlements and other details of situation within the region and locality. Ecological characteristics are as following: relief position and moisture regime, land-use, evidences of past anthropogenic or natural disturbances, short verbal characteristics of neighbor communities, short soil characteristics, structure and cover of all vegetation layers, age of tree layer, species names of fallen trees, etc. *The second type form* is filled with floristic data: lists of plant species names with species abundance values in each vegetation layer. To execute the data in some special ways, each species (as well as each relevé) is identified in the database through its code designated also in the floristic form.

Files in the database are arranged as a table format or as a text format with separators acceptable for common table processors (as Excel) and easily convertible to Access or other database format.

Different reference tables intending to help with data execution are also integrated into the database.

3 Results

The large part of the FORUS database is about 7100 relevés collected in 1991-2005 by members of non-formal creative scientific partnership (leaders are Prof. O.Smirnova and Dr. L.Zaugol'nova). Field expeditions were organized with support of Russian Academy of Science, Russian Foundation of Basic Research, and some non-government environmental organizations as Greenpeace Russia and Global Forest Watch. Taking a part in the field works were researchers and students from a large number of organizations, mainly from the CFEP and some other

institutes of RAS, Pushchino State University (PSU) and several other Russian state universities, staff researchers from the Natural State Reserve 'Bryansky Les' and some other state reserves of European Russia, and also staff people from Forest Department of Greenpeace Russia. Particularly, the main part of data from arduous places (as Yamal pen., the Northern and Middle Urals, Western Siberia and others) of tundra-taiga, northern and middle taiga nature sub-zones (see table below) were obtained for the database by all these people.

About 3200 relevés were kindly delivered to the FORUS database by other researchers. The largest contribution was made by E.A.Starodubtseva, who gave in a computer form more than 1000 relevés from archive of the Natural State Reserve 'Voronezhsky' (forest-steppe nature sub-zone) produced in 1930-2000ths by researchers from Geographical Institute of RAS and by staff researchers of the Reserve (including by herself). A very large contribution was also made by V.V.Fedjaeva, who gave about 700 relevés conducted by G.M.Zozulin in 1950-60ths in Rostov and Volgograd regions (steppe nature sub-zone).

About 1200 relevés were input to the database from the published data. Staff people and students of the CFEP, IMPB and PSU search geobotanic relevés in the literature (especially of 1920-80ths) and readjust them into electronic files. One of the important aspects of this activity is to facilitate syntaxonomic analysis of newly obtained materials: to compare them with standards of earlier established syntaxa. In some cases, there is also a possibility to compare the past and the recently obtained data aimed to analyse vegetation dynamics.

Geobotanic relevés in the database are divided into the sub-databases according to their geographical (regional) localization (see table below).

There are the following reference tables in the FORUS database. To standard spelling of plant names, various reference species lists (vascular plants, mosses, liver-mosses, lichens) are integrated into the database. Species ecological values produced by H.Ellenberg, E.Landolt, L.Ramensky, D.Tcyganov, and D.Vorobjev are also put into the database to help counting ecological values of

relevés for their ecological ordination [1]. Besides, the lists of diagnostic species for different syntaxa (classes, orders, alliances, associations) are put into the database to facilitate classifying analysis of relevés [3]. Other species characteristics (as types of their areals and their correspondence with ecological-coenotic groups, etc.) are also included into the database [1]. Species marked in relevés are linked with all these tables through their codes, and due to that various suitable procedures for different kinds of execution can be designed within standard database packages or as a special soft. There is also a reference database PRODRUMUS [3] contained standard relevés of different published syntaxa.

4 Conclusion

Up to date, the FORUS database contains about 11000 geobotanic relevés of forests in European Russia. It is a powerful tool for monitoring, analysis and modelling of forest vegetation. Some examples of the database FORUS applications are presented in this issue [2, 4].

References

- [1] Khanina, L., Glukhova, E., Shovkun, M., 1999. Information system on vascular plant species of Central Russia. Trudy zoologicheskogo instituta, St.Petersburg 278, 62.
- [2] Khanina, L., Bobrovsky, M., Komarov, A., Mikhajlov, A., Smirnov, V., Glukhova, E., 2006. Simulation of ground vegetation in forest ecosystems. *This issue*.
- [3] Zaugol'nova, L., Khanina, L., Glukhova, E., 1999. Development of data base and information-diagnosis system for identification of syntaxon addresses of forest vegetation communities in the European Russia. Trudy zoologicheskogo instituta, St.Petersburg 278, 83-84.
- [4] Zaugol'nova, L., Baslavskaya, T., Morozova O., 2006. The database COENOFUND: an interactive tool to review forest biodiversity of European Russia. *This issue*.

Table. Actual volume of data arranged in the database FORUS

Nature sub-zones	Number of local databases	Total number of relevés
Tundra-Taiga	2	220
Northern Taiga	12	756
Middle Taiga	20	2258
Southern Taiga and Mixed Forests	25	3083
Broad-leaved Forests and Forest-Steppe	12	3543
Steppe	2	954

Uncertainty assessment, global sensitivity analysis and Bayesian calibration of parameters of forest dynamic model

P. Grabarnik, A. Komarov, S. Bykhovets, A. Mikhailov, M. Bezrukova

Institute of Physico-Chemical and Biological Problems of Soil Science of Russian Acad. Sci.,
Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

E-mail: gpya@rambler.ru, as_komarov@rambler.ru, mikhailov@ibbp.psn.ru

The paper provides a primer of an application of uncertainty and sensitivity analyses which are important ingredients of a model building. The methods give direct insight into a link between uncertainties of parameters and model outputs and help to reduce experimental work at a stage of identification and calibration of a model. In the paper we deal with a model of dynamics of soil-forest ecosystem and demonstrate how a method of the Bayesian calibration of model parameters can be applied to improve using data in the model building.

1 Introduction

There exists a contradiction between a high complexity of "portrait" modelling of real systems and a natural limitation of data available for validation of the models. In last years interests in ecological modelling have shifted from developing models with increasing complexity of model structure to searching a correspondence between complexity of models and accessible experimental data.

A high complexity of process- and individual-based ecological models implies non-transparency of outputs even it is running by deterministic rules. Besides, it often includes stochastic components: climatic parameters, spatial structure and so on. Therefore, the model outputs possess inevitable uncertainties. Moreover, the output uncertainty depends on variability and uncertainty of model parameters and initial values. Uncertainty analysis is an important part of a model building allowing to separate different sources of uncertainties. Another task which is associated with highly structured multiparametrized model is sensitivity analysis, a goal of which is to characterize how the model output responds to changes in the inputs. Methods of global sensitivity analysis [4] are used to determine most influential parameters and reduce the quantity of field experiments needed for calibrating model. The methods are based on a high dimensional model representation which is a decomposition of a model $Y = f(X_1, \dots, X_k)$ into terms of increasing dimensionality. One measure of sensitivity of Y to an individual input variable X_i (main effects) is $\text{Var}(E(Y | X_i))$, i.e. the expected amount of variance that would be removed from the total output variance, if the true value (within its uncertainty range) of the parameter were known. Joint effects are reflected by the sensitivity index associated to two parameters. This

index determines contribution of the interaction of the two parameters to the total variance. We consider also the total sensitivity index associated with a given parameter. It can be thought as the expected fraction of variance that would be left if only this parameter were to stay undetermined. The total sensitivity indices are used in model building to identify unessential parameters, i.e. those that are not important either singularly or in combination with others.

Ecological models are generally designed to be applicable to a wide range of situations. However, to use a model in specific context it may be necessary to calibrate the model by using some observed data. Calibration is a reduction of uncertainty of input parameters and it is a key stage of a model building. An effective approach to a calibration problem based on Bayesian estimation was proposed recently in ecological modelling [5]. Unlike calibration using the maximum likelihood method the Bayesian approach allows to incorporate a prior knowledge of parameter variability and quantify uncertainty of input in relation of the data. When applying the Bayesian calibration to parameters of highly structured stochastic models one faces with computational difficulties, because for such models the likelihood, connecting data (output) and parameters (input), may be either impossible or computationally prohibitive to obtain. Recently, there were proposed Markov chain Monte Carlo methods for generating samples from a posterior distribution without the use of the likelihood [3].

We describe approaches to quantifying and analysis of parameter uncertainty and illustrate of the concepts of global sensitivity analysis and Bayesian calibration by example of forest stand biomass dynamic model. This model is an individual-based and spatially explicit, combining description of a single tree ecosystem, soil processes, inter-tree and tree-soil interactions [1, 2]. The model was elaborated to describe biological turnover of carbon and nitrogen in the "climate-forests-soil" system based presumably on the measured or generalized data of standard forest and soil inventory and measured climatic data. Although it is a deterministic model but its development is dependent of starting scenario which is essentially random due to a variability of spatial distribution of trees. Besides, the model includes climatic variables which are stochastic.

2 Results and Discussion

Different groups of parameters and initial data contribute their uncertainties to the model results. Results of the sensitivity analyses give direct insight into which parameters require better experimental characterization. For instance, in a case of the soil submodel describing of soil decomposing components of biological turnover of carbon and nitrogen we deal with four main problems: splitting of the soil organic matter into different fractions, which are decomposed with different rates; evaluation of the coefficients of the decomposition rates in dependence on splitting conditions; uncertainty of these coefficients concerning the accuracy of evaluation; initialization of the model in relation to the suggested splitting. A global sensitivity analysis was applied for evaluation of the contribution of the model coefficients. We found that sensitivity of coefficients of the model increases with a stage of decomposition. The rate of mineralization of stable humus is the most sensitive to the changes.

The main characteristic of the Bayesian approach is that it quantifies model inputs and outputs in the form of probability distributions and updates the distribution of input parameters when new data are obtained. We expand the methodology to individual-based spatially explicit forest ecosystem models, and apply methods of the Bayesian calibration to a case when a probability distribution for the output variables is not available.

Results of the study on calibrating two important parameters of a starting scenario demonstrate strength of the approach. We estimated the posterior distribution and summarized the parameter uncertainty in form of Bayesian credibility regions. A clear localisation of the posterior function confirmed an assumption that parameters we chose for analysis are highly sensitive. A consequence of the calibration procedure is that the uncertainty of two key parameters of a starting scenario specified by forest type (regional) parameters was significantly reduced.

Our procedure worked well in a case of small number of model parameters, but it would become impractical for a high dimensional parametric vector. In this case mixing strategies of sampling from posterior based on approximation of a likelihood function and a Markov chain Monte Carlo updating mechanism could be applicable.

References

- [1] O. Chertov, A. Komarov, M. Kolström, S. Pitkänen, H. Strandman, S. Zudin, S. Kellomäki. Modelling the long-term dynamics of populations and communities of trees in boreal forests based on competition on light and nitrogen. *Forest Ecology and Management*, v. 176, 355-369, 2003.
- [2] A. Komarov, O. Chertov, S. Zudin, M. Nadporozhskaya, A. Mikhailov, S. Bykhovets, E. Zudina, E. Zoubkova. EFIMOD 2 - a model of growth and cycling of elements in boreal forest ecosystems. *Ecological Modelling*, v. 170, 373-392, 2003.
- [3] P. Marjoram, J. Molitor, V. Plagnol, S. Tavaré, 2003. Markov chain Monte Carlo without likelihoods. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 100, 15324-15328, 2003.
- [4] A. Saltelli, S. Tarantola, F. Campolongo. Sensitivity analysis as an ingredient of modeling. *Statistical Science*, v. 15, 377-395, 2000.
- [5] M. Van Oijen, J. Rougier, R. Smith. Bayesian calibration of process-based forest models: bridging the gap between models and data. *Tree Physiology*, v. 25, 915-927, 2005.

The simulation models system of forest grow and elements cycles in woodland ecosystems uniting population and balance approach

A.S.Komarov¹, O.G.Chertov², A.V.Mikhailov¹, M.A.Nadporozhskaya², S.S.Bykhovets¹,
E.V.Zubkova¹, A.M.Loukianov¹

¹Institute of Physicochemical and Biological Problems in Soil Science of Russian Academy of Sciences, 142292 Pushchino, Moscow Region, Russia.

²Biological Institute of St. Petersburg State University, 2 Oranienbaum Rd. 198904, St. Petersburg-Peterhoff, Russia.
komarov@issp.serpukhov.su

EFIMOD 2 [5] is a system of models which simulates developing forest ecosystem in different environment conditions. Climate change, atmospheric nitrogen deposition, forest management influences on forest ecosystems are investigated in different spatial scales.

1 Introduction

The biological turnover of the elements in the forest ecosystems consists of the productive and destructive processes, which depend on the climate, nitrogen deposition and forest management.

EFIMOD 2 [5] was developed for the evaluation of the global climate change and decision making for sustainable forest management.

2 The model

EFIMOD 2 comprises the tree stand model at population level, the model of soil organic matter dynamics ROMUL [4], the model of the forest ground vegetation dynamics FGV [8], statistical soil climate generator SCLISS [2], the model of different types of cuttings FOREST MANAGER, the FIRE SIMULATOR, the module of analyzing of forest biodiversity BIOCALC and visualization program CommonGIS [1].

The individual-based spatially explicit tree stand model simulates the stand as a population consisting of separate trees with competition. The competition takes place for available light (the model of shadowing) and for the redistribution of available nitrogen coming from soil among the trees. Structure of the model system allows for use of standard forest inventory data. Output variables are the inventory stand data, pools of carbon and nitrogen in the stand and soil, the dynamics of CO₂ emission and some other characteristics. The system of model could be applied at local (stand or a number of adjacent stands) and regional (forest type) levels [3].

3 Results and discussion

3.1 Stand level

At stand level we represent the analysis of the model run at 22 research plots throughout Europe to study the effects of an increasing of atmospheric nitrogen deposition and air temperature on forest growth. It was 80 years simulation of so-called 'managed' even-aged pure Scots pine and Norway spruce stands with regular thinning. The start of simulations was at 1920, 1960 and 2000. The initial tree and soil parameters were identical for these model runs. The simulation started in 1920 reflects situation with a stable climate and increasing nitrogen deposition (from 2–4 to 20–40 kgNha⁻¹ year⁻¹). The simulation started in 1960 shows the effects of a high nitrogen deposition up to 30 kgNha⁻¹ year⁻¹ with modest temperature growth. The simulation started in 2000 demonstrates the possible effects of rather high atmospheric nitrogen input (about 15–20 kgNha⁻¹ year⁻¹) with climate change (annual air temperature increasing about 3 °C for 80 years with about 10% precipitation reduction in Central West Europe and its 20% increasing in North Europe). Additionally, different climatic and nitrogen deposition scenarios were compiled as a combination of low and high nitrogen deposition with a low and high temperature increase. Van Oijen et al. [7] describe the methods and results of this study in detail. We represent here some additional results on the effects of these environmental changes on soil organic matter pools and total ecosystem carbon pools. The reference level for the comparison of the effects of environmental changes is a simulation started in 1920 with low nitrogen input and no climate change.

3.2 Local level

At local level the EFIMOD was also used for the quantification of the ecological and silvicultural effect of different types of forest management scenarios. Four scenarios of simulation runs were compiled for 200 years time span: 1) natural development without any cuttings; 2) A selective forest scenario includes thinning and cutting of old large trees with 30% removing of growing stock every 30 years; 2) Clear

cutting legal scenario is a scenario with four thinning and final clear cutting with burning cutting residues and successful forest regeneration; 4) Illegal clear cutting scenario represents one intensive thinning with taking all best trees and final clear cutting with burning cutting residues. The case study consisted of the part of State Forest Enterprise “Russky Les” and State Nature Reserve “Prioksko-Terrlasny” 100 kilometers south of Moscow.

The silvicultural effectiveness of selective and clear cutting legal scenario is approximately the same. Illegal regime demonstrates the largest volume of harvested wood due to heavy thinning. Carbon sequestration: a clear advantage of selective cutting and natural development over clear-cut systems both in relation to stand biomass and soil organic matter [6]. Biodiversity: selective cutting and natural development lead to higher proportion of mixed stands and bigger amount of deadwood. Russian legal forestry has also complicated spatial mosaics of stands of different age and composition. Illegal practice leads to absolute domination of deciduous stands of low commercial value.

Burning cutting residues leads to harmful effects due to increasing of soil organic matter mineralization. Generally, clear cutting significantly increases carbon dioxide emission from the soil.

Nitrogen dynamics in forest ecosystem also changed altering rate of soil nitrogen mineralization and site fertility class.

3.3 Regional level

The possibility of the stand-level model for the regional application was tested at the evaluation of 50 years soil carbon balance in forest ecosystems of Leningrad administrative district, Northwestern Russia, with a total forested area (without mire woodlands) of 3.2 million ha. The aim of this application as to clarify is the forest soils of the region carbon source or sink. The initial data on groups of forest types, tree species, stand age classes, dendrometric parameters and the area of these groups in the region for the simulation at regional level were compiled using generalized information of Russian national forest inventory for Leningrad district. This generalized information represents a matrix of dendrometric characteristics describing a structure of forest stands within the region. It is forest groups with domination of Scots pine, Norway spruce or deciduous tree species divided further by forest types and age classes. The soil and forest data were used for an assembling the initial stand parameters for the EFIMOD runs. We compiled for every unit of the matrix (tree species–forest type and

soil–age class) a ‘representative’ pattern of forest ecosystem (stand–soil) that was used for the simulation. The output data of 50 years simulation represents an array of all stand and soil parameters for every unit. Then, the data are generalized in relation to the total area of the unit, and for a whole region if necessary. No effects of cutting, forest fire, windstorms and insect attacks were taken into account. Finally, the contribution of all forests to soil carbon sequestration was evaluated.

References

- [1] Andrienko, G., Andrienko, N., Voss, H., 2003. GIS for everyone: the CommonGIS project and beyond. In: Peterson, M. (Ed.), *Maps and the Internet*. Elsevier Science, pp. 131–146.
- [2] Bykhovets, S.S., Komarov, A.S., 2002. A simple statistical model of soil climate with a monthly step. *Eurasian Soil Sci.* 35 (4), 392–400.
- [3] Chertov, O.G., Komarov, A.S., Loukianov, A.M., Mikhailov, A.V., Nadporozhskaya, M.A., Zubkova, E.V. 2006. The use of forest ecosystem model EFIMOD for research and practical implementation at forest stand, local and regional levels. *Ecological Modelling*, 194:227–232.
- [4] Chertov, O.G., Komarov, A.S., Nadporozhskaya, M.A., Bykhovets, S.S., Zudin, S.L., 2001. ROMUL—model of forest soil organic matter dynamics as a substantial tool for forest ecosystem modelling. *Ecol. Model.* 138, 289–308.
- [5] Komarov, A., Chertov, O., Zudin, S., Nadporozhskaya, M., Mikhailov, A., Bykhovets, S., Zudina, E., Zoubkova, 2003. EFIMOD 2—a model of growth and elements cycling in boreal forest ecosystems. *Ecol. Modell.* 170, 373–392.
- [6] Mikhailov A.V., Komarov A.S., Chertov O.G. Simulation of the Carbon Budget for Different Scenarios of Forest Management // *Eurasian Soil Science*, Vol. 37, 2004. - P. 93–96
- [7] Van Oijen, M., Agren, G.I., Chertov, O.G., Kellomaki, S., Komarov, A., Mobbs, D.C., Murray, M.B., 2004. Evaluation of past and future changes in European forest growth by means of four process-based models. In: Karjalainen, T., Schuck, A. (Eds.), *Causes and Consequences of Forest Growth Trends in Europe—Results of the RECOGNITION Project*. Brill, Leiden, Boston (Chapter 4.4).
- [8] Михайлов А.В. Модель динамики биомассы живого напочвенного покрова в лесу. // *Математика. Компьютер. Образование*. Вып.8. Часть 2. Сборник научных трудов / Под редакцией Г.Ю. Ризниченко. - М.: Прогресс-Традиция, 2001. - с. 651–655.

Spatial-temporal algorithmic models of maintaining biodiversity using the concept of discrete description of plant ontogeny

A.S.Komarov¹, N.V.Mikhailova², A.V.Mikhailov¹, L.A.Zhukova³

¹Institute of Physicochemical and Biological Problems in Soil Science of Russian Academy of Sciences, 142290 Pushchino, Moscow Region, Russia

²Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Russia.

³Mari State University, Department of Ecology, Yoshcar-Ola, Mari El Republic, Russia, 12, Osipenko ul.

as_komarov@rambler.ru, natalia.mikh@gmail.com

A theoretical theory of maintaining of biodiversity is now developing and widely discussing [1, 2, 3, 4, 7, 10, 17]. The most important problem is to characterize the plant population dynamics in terms of individuals, populations and communities. A great variety of plants' living forms (clonal plants, tussocks etc.) cause great difficulties for the quantitative description of the complicated plant population dynamics. A link between the concept of discrete description of the plants' ontogenesis and the lattice spatial-temporal approach for the plant population dynamics is discussed.

1 The spatial-temporal algorithmic model

The continuous process of individual plant development may be subdivided into several discrete ontogenetic stages on the basis of morphological indicators reflecting functional importance of plants at different stages [6, 11, 12, 14, 15, 16, 19]. Number and duration of age stages may vary among life-forms within species, and under environment conditions. The duration of age stages and the probability of transition from one stage to another for an individual plant depend on the plant's neighborhood pattern, the type of ontogenesis and the site conditions. Such data are available from numerous field studies.

This approach allows simulating of a plant population as a set of cellular automata located on a lattice. The stages of these automata can be changed according to simple rules, which reflect the types of plant ontogenesis. It is important, that these simple rules with simply defined local interactions lead to complicated dynamics. The rule of the interspecies competition is defined as a phytogenic field, which implies that the seedlings of two different species can occupy a free site in dependence on the distance to the neighbor plants of the contrary species.

Main results of the computer experiments are:

existence of phase transitions in the population numbers at some critical intensity of random extinction; random extinction of plants maintains genetic diversity in comparison with lack of extinction; community dynamics depends on the intensity and shape of the phytogenic field: at the presence of interspecies interaction the model community represents a specific spatial pattern which is governed the vegetative propagation of ramets and thus influences the plant dynamics; spatial interactions lead to the stable spatial zoning of the community, shape of the zones depends on the initial spacing of seedlings.

A creeping plant population is represented as a set of individual sprouts originated from seeds or vegetatively. Each sprout is a cellular automata with discrete states reflecting different plants ontogenetic properties (age and rate of vegetative spreading, generative stage, mortality). At (yearly) time step sprout occupies either neighbor cells at the lattice or populates a portion of empty cells by seeds. Heterogeneity of the area is considered as an existing of busy cells prevented from sprout propagation and seed germination. Computer experiments were carried out with different independent probabilities of busy cells.

Three species of grasses were chosen as objects of the investigation: *Aegopodium podagraria* is a competitor, *Stellaria holostea* is a reactive species and a stress-tolerant *Asarum europaeum*. Species differ in geometry and intensity of vegetative propagation, duration of ontogenetic states, seed productivity and deliverability. Some scenarios additionally simulated zoochore (delivering seeds by animals).

Computer experiments represented the existence of critical probabilities of busy cells being specific for the species under investigation and different scenarios. The results of modeling explains significant role of zoochore for the invasion of *Asarum europaeum* population. For *Stellaria holostea* and *Aegopodium podagraria* we simulated scenarios, when ontogenetic events occur at the same age of

plants for both species. The only difference is the pattern of vegetative propagation. It causes differences both in rates of invasion and in square occupied by plants. The lattice model approach allows solving of any kind of problems connected with plant population dynamics and diversity.

2 The influence of environmental conditions

The quantitative estimation of interrelations between environmental factors and plant populations is also a problem of great importance, which is still unsolved for plant species composing vegetation in a local site. A new method for estimate of probability of plant species occurrence in certain environmental conditions based on ecological scales developed for West European plant species [5, 9] and East European plant species [13, 18] was suggested. We specify notions of potential (PEV) and realized (REV) ecological valences, steno- and eurybiotic and tolerant species and methods of their evaluation. PEV is a measure of suitability of a certain species to a change of single ecological factor [20]. It can be measured as a portion of corresponding factor scale gradations observed for the species to the total scale longitude. REV could be measured as a portion of factor scale gradations observed for the certain species in certain site. Such a portion could be evaluated using a special method of processing of standard geobotanical descriptions [8]. The tolerance index I_{tol} is defined as a sum of potential ecological valences for different factors. Thus, species could be classified on PEV and tolerance index.

Comparison of PEV and REV for certain plant species allows estimating of current species position in relation to the ecological conditions in concrete site. The ecological tolerance is a significant advantage of a species in interspecies competition, it is conducive to expansion of species areal, and defines plant population stability at different ecological and anthropogenic stresses.

A proposed method of estimation of plant ecological valence and tolerance permit 1) treating model species with different ecological properties; 2) assessment of possible changes of factors levels for certain species; 3) modeling of the plant population dynamics at simultaneous changes of two or more factors.

References

- [1] Bascompte J., Sole R.V. Habitat fragmentation and extinction thresholds in spatially explicit models. *Journal of Animal Ecology*. 65(4). 1996. 465-473.
- [2] Cumming, G. Habitat shape, species invasions, and reserve design: insights from simple models. *Conservation Ecology*, 2002. 6(1): 3.
- [3] Durrett R., Levin S. A. The importance of being discrete (and spatial). *Theor. Popul. Biol.* 46, 1994, p. 363-394.
- [4] Durrett R., Levin S. Spatial Aspects of Interspecific Competition. *Theoretical Population Biology* 1998, 53, 30-43.
- [5] Ellenberg, H. 1974. *Zeigerwerte der Gefasspflanzen Mitteleuropas*. Güttingen, 97 s.
- [6] Gatzuk, L.E., Smirnova, O.V., Vorontsova, L.I., Zaugol'nova, L.B. and Zhukova, L.A. 1980. Age state of plants of various growth forms: a review. *J.Ecol.* 68: 675-696.
- [7] Huston M. A. *Biological Diversity: The Coexistence of Species on Changing Landscapes* Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1994.
- [8] Komarov, A.S., Khanina, L.G., Zubkova, E.V., Gubanov, V.S., Fomin, V.G. 1991. Computer realization of the most laborious methods of processing of geobotanical descriptions. *Biological Sciences (Moscow)*, 8: 45-51.
- [9] Landolt, E. 1977. *Ökologische Zeigerwerte zur Schweizer Flora*. Veröff. Geobot. In st. ETH. Zurich. H.64. s. 1-208.
- [10] Pachepsky E., J.W.Crawford, J.L.Bownl, G.Squire. Towards a general theory of biodiversity. *Nature*, Vol. 410, 19 April 2001, P.924-926.
- [11] Rabotnov, T.A. 1950. The life cycle of perennial herbaceous plants in meadow coenoses. *Proc. Bot. Inst. Acad. Sci. USSR, Ser.3*, 6: 7-204. (In Russian).
- [12] Rabotnov, T.A. 1978. On coenopopulation of plant reproducing by seeds. In Freyden, A.H.J. and Woldendorp, J.W. (ed.), *Structure and Functioning of Plant Population*, Amsterdam: North-Holland. p. 1-26.
- [13] Ramensky, L.G., Tsatsenkin, I.A., Chizhikov, O.N., Antipin, N.A. 1956. Ecological assessment of forage grounds by vegetative cover. Moscow. Sel'khozgiz. 472 p. (In Russian)
- [14] The Coenopopulations of Plants. Basic Definitions and Structure. 1976. Serebriakova, T.I. (ed.). Nauka, Moscow. 217 pp. (In Russian)
- [15] The Coenopopulations of Plants. Development and Interrelations. 1977. Serebriakova, T.I. (ed.). Nauka, Moscow, 134 pp. (in Russian).
- [16] The Coenopopulations of Plants. Essays of Plant Population Biology. 1988. Moscow, Nauka, 182 p. (In Russian).
- [17] Tilman D., May R.M., Lehman C.L., Novak M.A. Habitat destruction and extinction debt. *Nature*, 1994. 371, 65-66.
- [18] Tsyganov, D.N., 1983. Phytoindication of ecological regimes in the coniferous-broadleaf forest zone. Moscow. Nauka, 324 p. (In Russian).
- [19] Uranov, A.A. 1975. Age spectrum of the phytocoenopopulations as a function of time and energetic wave processes. *Nauchnye doklady vysshei shkoly, Biologicheskie nauki*, (Scientific Reports of Higher Education, Biological Sciences, Moscow), 2:7-34. (In Russian).
- [20] Zhukova, L.A. 2004. Evaluation of ecological valency of species of main ecological-coenotical groups. In: O.V.Smirnova, Ed. *East-European forests: history in Holocene and the Present*. Moscow. Nauka. 256-270. (In Russian).

Квазитрехмерная модель динамики биомассы дерева*

Галицкий В.В.

Институт физико-химических и биологических проблем почвоведения РАН
galvv@ibbp.psn.ru

The q3D-model of biomass dynamics of the tree growing freely and on Voronoi polygon is presented. Sectional and azimuthal structures of tree are taken into account. The model demonstrates effects of stem denudation from below and "umbrella"-shaped biomass distribution. The q3D-tree does not die off for any size of polygon.

Свободно растущее дерево

1. Понятие - свободно растущее дерево - было использовано как один из основных элементов двумерных (2D) моделей дерева и сообществ деревьев [1]. Динамика биомассы (физиологически активной, фотосинтезирующей части полной массы) 2D-дерева представляется заданной функцией $B_F(T)$. 2. Третье измерение может быть введено в модель дерева путем выделения в нем секций, периодически возникающих на вершине [2,3]. Каждая секция может быть ассоциирована первоначально с биомассой апикальной почки и затем с биомассой соответствующей мутовки одновозрастных ветвей и междоузлий, которые относятся к одному узлу ствола дерева. 3. Начиная с момента появления новой i -ой секции дерево начинает реализовывать новую и в определенной степени виртуальную динамику биомассы $B_{F,i}(T-T_i)$ верхней части дерева, начинающейся с этой секции ($B_{F,i}(x)=0$, $x \leq 0$). С нулевой секции начинается реализовываться $B_{F,0}(T) = B_F(T)$ - виртуальная динамика биомассы всего дерева. Каждая из этих динамик действительна вплоть до появления новой следующей секции, а затем ее можно считать действительной в части, относящейся к собственно данной секции и виртуальной для следующей секции, поскольку следующая секция реализует аналогичным образом свою динамику. 4. Очевидно, что биомасса всего дерева есть сумма биомасс всех секций, существующих на данный момент. Предположим, что с момента возникновения на вершине дерева новой i -секции динамика биомассы виртуального i -дерева, начинающегося с этой секции, описывается той же самой (что несущественно) функцией свободного роста $B_{F,i}(x) = B_{F,0}(x)$, $x > 0$ аналогично всем предыдущим

секциям дерева и совпадает с функцией для всего дерева. После возникновения $(i+1)$ -секции динамика биомассы i -секции может быть вычислена как разность биомасс виртуальных i - и $(i+1)$ -деревьев: $b_{F,i}(T) = B_{F,i}(T-T_i) - B_{F,i+1}(T-T_{i+1})$. 5. Это выражение показывает, что зависимость от времени $b_{F,i}(T)$ для биомассы секции может качественно отличаться от зависимости для всего дерева. При S-образной функции $B_F(T)$ секция имеет колоколообразную зависимость от времени $b_{F,i}(T)$, т.е. биомасса секции (биомасса ветвей данного узла и соответствующего междоузлия) должна постепенно отмирать со временем (Рис. 1).

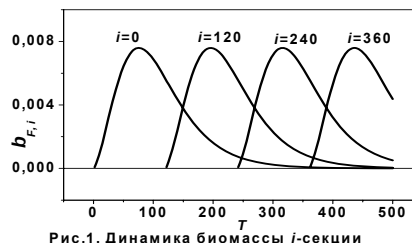


Рис.1. Динамика биомассы i -секции

В результате стволы деревьев со временем обнажаются снизу как мы видим везде в природе. 6. Используя выражение для $b_{F,i}(T)$ и что фитомасса (физиологически пассивная часть полной массы дерева) математически связаны с биомассой дерева интегральным выражением, можно заключить, что P-тип роста [1] дерева не возможен. Иначе биомасса секции становилась бы отрицательной на заднем фронте "волны" биомассы, идущей вверх по стволу, чего, очевидно, не может быть. 7.

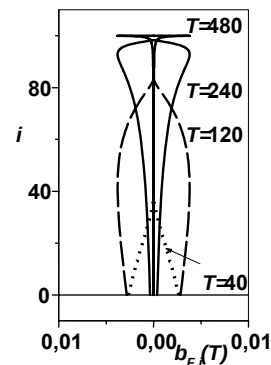


Рис.2. Динамика распределения биомассы дерева по секциям

Колоколообразная динамика биомассы секции вместе с ограничением роста дерева в высоту из-за необходимости подъема воды [4] позволяет представить предельную форму свободно

* Proceedings of the 1th International Conference on Mathematical Biology and Bioinformatics, Pushchino, Russia, 2006

При поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 06-04-49366.

растущего дерева достаточно большого возраста. В случае $B_{F,i}(x)=B_{F,0}(x)$ это небольшое количество (в пределе одна) живых, с существенной биомассой секций на вершине дерева, занимающих площадь свободного роста - круг, т.е. нечто, похожее на зонтик (Рис. 2). В реальности функция $B_{F,i}(T-T_i)$ зависит от высоты появления i -секции дерева, что определяет функцию распределения биомассы дерева по высоте (по секциям) и, соответственно, форму кроны.

Дерево, растущее не свободно

8. В кроне дерева, растущего в сообществе, можно выделить нижнюю часть секций, делящих с секциями соседних деревьев территорию сообщества и испытывающих конкуренцию за нее, и верхнюю часть секций, растущих свободно. При этом различные азимутальные части нижних секций находятся в разных условиях взаимодействия с соседями. При построении квазитрехмерной секционной модели динамики биомассы дерева, растущего на некотором полигоне Вороного, вводится азимутальная структура дерева. Круг свободного роста увеличивающегося с возрастом радиуса с центром в месте расположения дерева разбивается на некоторое число секторов (Рис. 3). Динамика части

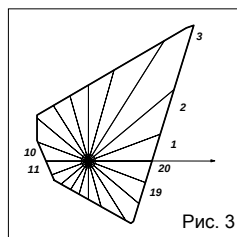


Рис. 3

биомассы дерева, находящейся в данном секторе, описывается модифицированным уравнением [5], использованным ранее в 2D-модели дерева [1]. Территория, определяющая ресурс, приходящийся на сектор, есть пересечение полигона Вороного с соответствующим сектором круга свободного роста. Сектор, секция и дерево отмирают при выполнении некоторых условий для биомассы типа $B < \varepsilon B_M$, где B_M

есть функция состояния дерева и его окружения.

9. Математически квазитрехмерная секционная модель динамики дерева представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений с меняющимся во времени числом уравнений. Каждое уравнение описывает динамику биомассы одного сектора одной секции дерева и, соответственно, общее число уравнений зависит от числа живых на данный момент секций и секторов. Как следует из сказанного выше, на дереве с определенным шагом по времени появляются новые секции и при выполнении упомянутых условий отмирают некоторые из старых секций и/или их секторов и, возможно, дерево. Префикс *квази* в названии модели связан с тем, что в данной версии модели рост дерева в высоту задается извне.

10. На рис. 4-6 представлены некоторые результаты работы модели.

Литература

- [1] Galitskii V.V. 2003. The 2D modeling of tree community: from "microscopic" description to macroscopic behavior // For. Ecol. & Manag. 183(1-3.):95-111.
- [2] Галицкий В.В. 2004. Квазитрехмерная модель свободно растущего дерева // Е-журнал "ИССЛЕДОВАНО В РОССИИ". <http://zhurnal.apelarn.ru/articles/2004/247.pdf>
- [3] Галицкий В.В. О динамике распределения по высоте биомассы свободно растущего дерева. Модельный анализ // ДАН. 2006(4):564-566.
- [4] Полетаев И.А. 1966. О математических моделях биогеоценотических процессов. В: Проблемы кибернетики. Вып. 16. М.: Наука. 171-190.
- [5] Галицкий В.В. 2006. Квази-трехмерная модель динамики биомассы дерева // Е-журнал "ИССЛЕДОВАНО В РОССИИ". <http://zhurnal.apelarn.ru/articles/2006/019.pdf>

Интеллектуальная геоинформационная система с интервальными данными

С.П.Соколова, Е.А.Кузьмина

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН

E-mail: sokolova_sv@mail.ru

Представлена интеллектуальная система для построения карт риска в ландшафтно-экологических районах природных очагов особо опасных инфекций (на примере проблемы чумы) с использованием геоинформационной технологии и подхода иммунокомпьютинга на основе интервальных данных.

1 Введение

В Российской Федерации и СНГ находятся активные и самые крупные в мире природные очаги чумы, в которых периодически возникают эпизоотические процессы и эпидемиологические ситуации. Многие из них располагаются в районах залегания природных ресурсов (таких, как нефть, газ и т. д.). Разработка таких месторождений транснациональными компаниями может привести к выносу и распространению этого опасного заболевания далеко за пределы природных очагов чумы.

По грантам Международного научно-технического центра (МНТЦ) и Европейской Комиссии (INCO-COPERNICUS) проводились исследования свойств чумной триады (носитель – переносчик – чумный микроб) в природных очагах чумы, прогнозирование возможных эпидемиологических ситуаций и создание мониторинга проблемы чумы [1]. На основе ретроспективных первичных данных Казахского Исследовательского центра карантинных и зоонозных инфекций (бывший Казахский Противочумный исследовательский институт) были разработаны: математическая основа построения темпоральных реляционных баз данных, их структура, входные, выходные формы и интерфейс [1]. Введено понятие индекса риска чумы [4]. Разработана информационная технология иммунокомпьютинга для решения задач прогнозирования эпизоотических процессов и эпидемиологических ситуаций в ландшафтно-экологическом районе (равнина Акдала) Прибалхашского природного очага чумы [1, 2].

Использование геоинформационной технологии и данных о состоянии ландшафтно-экологических районов, получаемых с космических изображений

метеорологических спутников типа (SPOT-2, SPOT-4, NOAA-14, NOAA-L) позволяет решать задачи оперативного прогнозирования эпизоотических процессов и оценки эпидемиологических ситуаций в ландшафтно-экологических районах природных очагов особо опасных инфекций.

2 Основные результаты

Природные очаги особо опасных инфекций (сибирская язва, чума и т.д.) являются сложной динамической системой и имеют различные механизмы регуляции на популяционном, видовом и биоценоотическом уровнях. К примеру, биоценоотический уровень включает информацию по видовому составу носителей в очаге чумы, степени доминирования по численности и встречаемости видов, по уровню межвидовых контактов и т.д. Характеристики популяционного уровня: популяционная, пространственная структура и плотность ареала, возрастная и половая структура популяции, продуктивность и уровень смертности, оценка физиологического состояния популяции и т.д. Причем, динамика этих показателей отслеживается по годам, сезонам (весна – осень), месяцам и декадам. Организменный уровень предусматривает получение информации по определению возраста, пола и генеративного состояния носителей, оценке физиологического состояния особей разного возраста и пола, уровню индивидуальной инфекционной чувствительности в популяции основного носителя, подвижности и миграционной активности. Показателями внешних факторов являются погодные характеристики: температура воздуха и почвы по дням и месяцам, объем выпавших осадков по дням и декадам, число дней с осадками определенной градации, повторяемость типов атмосферной циркуляции и др. Первичные данные получают как из различных журналов (вскрытия, эктопаразитов, исследования полевого материала и др.), так и из других источников. Как правило, первичные данные экологического мониторинга содержат неопределенности различных типов (нечеткость, интервальность, пропущенные значения и т.д.).

С учетом этих особенностей предложена структура интеллектуальной ГИС с интервальными

данными, включающая следующие укрупненные подсистемы:

- темпоральная реляционная база данных [3], адаптированная для проведения исследований на основе неопределенных исходных данных интервального типа;
- ГИС интерфейс;
- интеллектуальная подсистема иммунокомпьютинга [2], адаптированная для проведения исследований на основе неопределенных исходных данных интервального типа. В подсистеме реализованы математические модели и вычислительные процедуры сингулярного разложения интервальных матриц, обучения и распознавания, представления результатов исследования в виде карты риска для выбранного ландшафтно-экологического района природного очага особо опасных инфекций.

3 Заключение

Предложена структура и реализованы математические модели и вычислительные процедуры экологического мониторинга в подсистемах интеллектуальной геоинформационной системы с интервальными данными. На основе подхода иммунокомпьютинга, адаптированного для проведения исследований с интервальными данными, предложена методика построения карт риска для

выбранных ландшафтно-экологических районов природных очагов особо опасных инфекций.

Предложенная методика может быть адаптирована для территорий с различными типами ландшафтно-экологических районов (ЛЭР: горные массивы, степные участки, полупустыни и т.д.), располагающихся в природных очагах особо опасных инфекций Российской Федерации (территория Кавказа, Каспийского моря, Иркутской области и т.д.).

Литература

- [1] Sokolova S.P. et al. /Edited by Tarakanov A.O. Artificial Immune System for the Gerbil Natural Plague Focus. Almaty, 2002. – 180 p.
- [2] Tarakanov A.O., Skormin V.A., Sokolova S.P. Immunocomputing: Principles and Applications, N.Y., Springer, 2003. - 193 p.
- [3] Sokolova S.P., Abdullina V.Z., Sokolova L.A. Monitoring of the Natural Plague Foci using Immunocomputing. //Systems Science, vol. 31, № 2. – 107 – 115 p.
- [4] Sokolova L.A. Index design by Immunocomputing. Lecture Notes in Computer Science, Vol. 2787. Springer, Berlin, 2003, -pp. 120 -127.

Модель сжатия совокупности и эпигенетических признаков растений в виде интегрального показателя

С.И.Неуймин, А.И.Монтиле, С.А.Шавнин

Ботанический сад УрО РАН
sergneu@mail.ru

Рассмотрен эпигенетический принцип структурной организации растительной системы. Предложена модель интегрального показателя системы сжатых отображений позволяющая сворачивать неограниченный набор признаков в один интегральный показатель, сохраняющий индивидуальные особенности (траекторию развития) целостности растительного организма.

Структурная организация растительной системы имеет вполне определенные закономерности. В основу формирования признаков закладываются особенности надгенетической коррекции продуктов работы генов. Функционирование эпигенотипа обусловлено таким образом, что процесс развития оказывается «канализованным» – жёстко направленным, несмотря на наличие разного рода помех, как со стороны внешней среды, так и внутренней – генетической [3]. Эпигенетические взаимодействия, по-видимому, имеют определенную направленность, обусловленную внутрисистемным взаимодействием варьирующих единиц. Следует, однако, заметить, что её устойчивость не безгранична. Наряду с основной траекторией развития (креодом), которая ведёт к формированию нормального для популяции или линии фенотипа («дикого типа»), имеется набор «субкреодомов», направленных в ходе развития на реализацию определённых, отличных от нормы, устойчивых состояний фенотипа [1].

Для наглядности Уоддингтон в 1957 году ввёл аналогию эпигенотипа – эпигенетический ландшафт [3]. По своей сути это понятие было создано для того или иного органа или части организма. Как отмечает М.А. Шишкин (1988, с. 63), «все зиготы одного вида имеют один и тот же потенциальный спектр путей развития и различаются лишь по вероятности их осуществления». Каждая зигота (особь) популяции в ходе развития может реализовать любой из имеющихся в конкретной популяции путей развития с определённой, заданной для этой популяции вероятностью их существования. В этом смысле каждая особь содержит информацию о едином для популяции эпигенетическом ландшафте [1].

Для раскрытия свойств эпигенотипа используются

различные модели системы равновесных состояний признаков организма. Оцениваются, как правило, количественные и качественные параметры фенотипа. Фенотип, как и любое другое структурное подразделение системы, определяется соответствующим набором признаков имеющих приспособительный характер. В зависимости от генетической принадлежности организма одни и те же признаки функционально могут иметь различные приспособительные характеристики по отношению к определенным условиям произрастания. Динамизм проявления уровней приспособления признаков определяется общими закономерностями построения растительной системы в целом и специфичностью проявления ее составных элементов в эпигенезе.

В любом случае в определение растительной системы закладывается принцип изменчивости, который обуславливает динамику процессов развития происходящих во времени и пространстве. С этой точки зрения само понятие «растительная система» подразумевает динамизм развития не только относительных состояний структурных частей исходного генотипа, но частей надсистемного уровня. Правильнее сказать гомологию формирования комбинаций признаков растительных систем иных относительно близких генотипов. Поскольку каждая составная часть растительной системы является носителем информации о развитии всего организма в целом, то соответственно, она имеет определенные связи с другими структурными подразделениями. Целью настоящей работы является разработка формализованного подхода к описанию структурной организации растительной системы. В качестве такого подхода использовалась алгоритмическая модель интегрального показателя системы сжатых отображений.

Интегральный показатель системы сжатых отображений

Понятие интеграция выражает процесс последовательного взаимодействия структур растительной системы, конечным результатом которого является целостность. Рассмотренные ранее подходы к построению растительной системы во многом предопределяют методологию агрегирования количественных параметров в один конечный показатель.

С целью формального выражения закономерностей построения эпигенотипа нами предлагается алгоритм интегрирования последовательностей признаков в единый суммарный показатель, выраженный через «Систему-И».

«Система-И» – система формального выражения комбинаций признаков, в основу, которой заложен принцип последовательного преобразования признаков в единый показатель – интегральный показатель системы сжатых отображений (Ип ССО). Разработано несколько подходов по способам расчёта комплексного показателя, одним из которых является Ип ССО.

Ип ССО предназначен для сравнительной идентификации комбинаций признаков организма и надорганизменных структурных взаимодействий в эпигенотипе, а также изучения систем изменчивости последних.

Блок-схема модели приведена на рис.1. Она содержит: I. Матрицу исходных данных – K_{ij} и матрицу относительных величин – K'_{ij} II. S – матрица сумм исходных признаков; III. Ип – интегральный показатель системы сжатых отображений.

Обозначение переменных:

– $a, b, c, d, \dots$ – числовые величины признаков. (последними могут быть: любая совокупность коррелированных величин в изучаемой системе);

– $a', b', c', d', \dots$ – относительные величины признаков;

– $a+b, b+a, c+a, d+a, \dots$ – величины, полученные в результате последовательного взаимодействия пар признаков;

– $P_1, P_2, P_3, \dots$ – промежуточные агрегаты сжатия при системном последовательном свертывании одного из признаков со всеми другими;

– I – интегральный показатель системы сжатых отображений; конечный фактор системы последовательного взаимодействия всего комплекса признаков.

Принцип работы эпигенетической модели.

I. Имеющиеся исходные данные числовых величин признаков заносятся в матрицу исходных данных K_{ij} . По столбцам располагаются признаки. Исходная матрица K_{ij} преобразуется в матрицу относительных величин K'_{ij} .

II. Рассчитываем результат взаимодействия между признаками по формуле:

$$S = a' + b'$$

где: a' – относительная величина признака a ;

b' – относительная величина признака b .

Полученные результаты взаимодействия между всеми признаками записываются в виде столбцов, где первый столбец определяется из результата взаимодействия первого признака (a') со всеми остальными. Второй столбец, из результата взаимодействия второго (b') признака со всеми другими и т.д. Полученные столбцы в виде новых признаков $P_1, P_2, P_3, \dots$ заносятся в матрицу исходных данных.

III. Весь цикл аналогичным образом повторяется снова вплоть до получения "I".

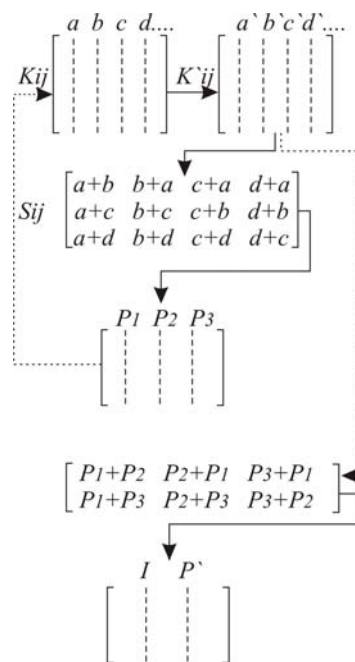


Рис. 1 Блок-схема интегрального показателя системы сжатых отображений

Расчет интегрального показателя системы сжатых отображений применяется нами в дальнейшем для определения комбинаторики признаков характеризующих состояние эпигенотипа. На основе его раскрывается изменчивость комплекса признаков отражающих общие закономерности надгенетических коррекций продуктов работы генов по отношению к среде обитания. С использованием показателя можно проводить комплексную паспортизацию существующего многообразия форм в числовых значениях и подразделять последние в определенные ранговые группы, изучать степени гетерогенности анализируемых популяций, а также переводить биологических сведений в числовые значения, формализовать эмпирические данные о состоянии эпигенотипа.

- [1] Васильев А.Г. Эпигенетическая изменчивость: неметрические пороговые признаки, фены и их композиции // Фенетика природных популяций. М.: Наука, 1988. С. 158-169.
- [2] Шишкин М.А. Эпигенетическая система как объект селективного преобразования// Морфология и эволюция животных. М.:Наука, 1986. С. 63-74.
- [3] Waddington C.H. The strategy of genes: A discussion on som aspects of theoretical biology. L. Allen and Unwin, 1957. 262 p.

Моделирование зарастания муравейников *Lasius niger* и *Formica rufa* звездчаткой ланцетолистной

Г.Е.Рубашко, В.В.Бессонов, Н.Е.Богданова

Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино

grubashko@rambler.ru

Разработана решетчатая имитационная модель для исследования взаимодействия популяций травянистых растений и муравьев. С помощью модели проанализирована скорость освоения звездчаткой ланцетолистной муравейников двух видов (*Lasius niger* и *Formica rufa*) в зависимости от активности трансформирующей деятельности муравьев. Проведено сравнение характера освоения гнездовой и пригнездовой территории муравьев исследованных видов.

1 Введение

Сообщества муравьев играют полифункциональную роль в естественных биоценозах. Трофическая и строительная деятельность многих видов муравьев приводит к трансформации пространственной структуры фитоценозов в местах их обитания [1,2]. Семена и сладкие выделения растений используются ими в питании, растительный материал является компонентом гнездовых построек [3]. В результате, в гнездах муравьев зачастую формируется своеобразный банк семян растений. Затем, прорастая на муравейниках, растения затеняют гнезда и вынуждают муравьев покидать обжитое место [4].

Существует большое количество работ, посвящённых выявлению особенностей территориального размещения трав вблизи муравейников. Однако, взаимодействие муравьев и растительности на их гнездах, по-прежнему остается в числе наиболее актуальных научных задач при разработке основ и методической базы мероприятий по сохранению полезных лесных муравьев как ценного биологического ресурса, влияющего на продуктивность и биологическую устойчивость лесов [5]. В частности, остается открытым вопрос, вследствие каких процессов происходит полное зарастание муравейника растениями.

Попыткой ответить на этот вопрос является разработка данной решетчатой имитационной модели взаимодействия популяций травянистых растений и муравьев. С помощью модели рассмотрен процесс зарастания муравейников двух видов (*Lasius niger* и *Formica rufa*) звездчаткой ланцетолистной (*Stellaria holostea* L.).

2 Методика

2.1 Методика сбора полевого материала

Исследования проводились на территории

заповедника "Брянский лес" и прилегающих к нему местностях на третьей террасе с супесчаными и суглинистыми почвами. Кроме того, материал собирался в окрестностях города Пущино (Московская область).

Вклад муравьев в изменение фитоценотической среды состоит в нарушении напочвенного покрова, осуществлении различных этапов семенной инвазии биотопа мирмекохорами, в участии в трансформирующей деятельности (подкисление почвы, подгрызание и засыпание растений и т.п.) и микросукцессионных процессах растительности в пределах своих кормовых участков. Анализ литературных данных позволил составить пространственные схемы размещения зон влияния гнезд исследуемых видов муравьев на растительный покров. Для гнезд рода *Formica* выявлены следующие зоны: 1 - муравьиный холм в диаметре до 2 м; 2 - земляной вал, до 3 м; 3 - гнездовой двор, часто лишенный растительности, шириной до 1,5 м; 4 - кормовой участок с постоянными фуражировочными дорогами. Для гнезд рода *Lasius*: 1 - муравьиный холм до 1 м в диаметре; 2 - дворовые территории до 5 м; 3 - кормовой участок без постоянных фуражировочных дорог. Звездчатка плодоносит короткий срок - две недели, в этот период муравьи проявляют наибольшую активность сбора ее семян. Для рассмотренных видов была подсчитана средняя скорость переноса семян - количество семян приносимых муравьями за единицу времени по фуражировочной дороге в муравейник. Количество фуражировочных дорог у муравейника колеблется от 1 до 12. Размеры кормовых участков колеблются от 0, 2 до 3 га. Чаше всего встречаются муравейники с 4-6 фуражировочными дорогами и средним кормовым участком в 1 га. По литературным данным в ряде случаев трансформирующая деятельность муравьев обоих видов снижается с возрастным состоянием муравейника.

2.2 Методика моделирования

В настоящей работе использован метод имитационного моделирования на основе представлений о клеточных автоматах. Моделирование скорости освоения территории видом *Stellaria holostea* основано на обобщении правил, приведенных в работе А.С.Комарова [6]:

- популяция растений задана на плоской квадратной решетке, каждая точка на решетке называется узлом, в каждом узле решетки в

определенный момент времени может находиться не более одного элемента популяции;

- размер ячейки решетки видоспецифичен и определяется длиной годичного подземного столона звездчатки ланцетолистной;

- временной шаг модели принят равным одному году;

- состояние элемента популяции определяется на основе его абсолютного возраста.

Основные параметры моделирования скорости вегетативного освоения территории звездчаткой ланцетолистной взяты из статьи Михайловой и др. [7].

По распространению семян звездчатки в модели для рассматриваемых видов муравьев сделаны следующие допущения:

- семена разносятся только зоохорным способом, а именно муравьями (мирмекохория);

- средняя скорость переноса семян в муравейник, полученная на основе анализа полевых наблюдений, $v=1$ семя/мин;

- по литературным данным [8], потери семян муравьями при переносе составляют 20 % от общего количества перенесенных семян;

- общее количество принесенных за год семян в муравейник определялось по формуле: $N_{seed}=N_{road} \cdot v \cdot T$, где $N_{road}=4-6$ – количество фуражировочных дорог, T – время активного сбора в период плодоношения (14 дней по 5-7 часов активного сбора в год);

- потерянные семена равномерно распределены по радиусу, исходящему из центра муравейника, в результате чего плотность семян выше с приближением к центру муравейника.

Вследствие трансформирующей деятельности муравьев возрастает вероятность гибели растений на муравейнике по сравнению с фоном. В данной модели принято, что трансформирующая деятельность на муравьином холме постоянна на всей площади холма, а за пределами холма влияние муравьев на растения уменьшается по экспоненте с удалением от холма. Рассматривалось два варианта активности трансформирующей деятельности муравьев: постоянная на всем сроке жизни моделируемого муравейника и снижающаяся со временем.

3 Результаты

Были уточнены параметры экспоненты влияния муравьев на модельный вид растения за пределами холма муравейника.

Предварительные результаты моделирования показали, что для обоих видов муравьев с уменьшением активности муравейника, звездчатка ланцетолистная осваивает холм значительно быстрее, чем при постоянной активности моделируемого муравейника. Также было показано, что звездчатка осваивает территорию муравейника *Lasius niger* гораздо быстрее, чем территорию муравейника *Formica rufa*, что соответствует имеющимся полевым наблюдениям.

4 Заключение

На основе полевых наблюдений и литературных данных разработана модель взаимодействия муравьев и растений. С помощью данной модели проанализирована зависимость скорости освоения муравейника звездчаткой от активности трансформирующей деятельности муравьев. Проведено сравнение характера освоения территории муравейников *Lasius niger* и *Formica rufa*.

Литература

- [1] Брайен М.В. 1986. Общественные насекомые: экология и поведение. Пер. с англ. М.: Мир. 400 с.
- [2] Бугрова Н. М., Пшеницына Л. Б. Трансформация пространственной структуры травяного покрова вокруг гнезд *Formica aquilonia* // Успехи совр. биологии. 2003. № 3. С. 273-277.
- [3] Gorb E.V., Gorb S.N. Effects of ant species composition on seed removal in deciduous forest in eastern Europe // Oikos. 1999. Vol. 84. P. 110.
- [4] Евстигнеев О.И., Рубашко Г.Е. Роль черного садового муравья (*Lasius niger*) в поддержании флористического разнообразия веерных полей // "Муравьи и защита леса": Матер. XI Всероссийского мирмекологического симпозиума. Пермь. 2001. С. 11-15.
- [5] Захаров А.А. Реальные и мнимые проблемы использования муравьев в биологической защите леса // "Муравьи и защита леса": Материалы XII Всероссийского мирмекологического симпозиума. Новосибирск. 2005. С. 224.
- [6] Комаров А.С. Клеточно-автоматные модели сообществ вегетативно-подвижных растений, учитывающие поливариантность онтогенеза // Материалы X международной конференции "Математика, компьютер, образование". Вып. 10. Ч. 3: Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика. 2003. С. 112-124.
- [7] Михайлова Н.В., Богданова Н.Е., Михайлов А.В. Скорость освоения территории неморальными видами трав (модельный подход) // Бюлл. МОИП. Отд. биол. 2006. Т. 111. Вып. 1. С. 37-44.
- [8] Левина Р.Е. Морфология и экология плодов. Л.: Наука. 1987. 160 с.

МКЭ в акустической экологии

А.С. Матвеев, С.А. Махортых

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино

Решается задача прогноза и контроля экологической обстановки вблизи интенсивных источников виброакустического воздействия в городе. Приводится модель распространения упругих волн в грунте. Найдены условия применимости модели для реальных задач прогноза уровней вибрации вблизи транспортных магистралей. Рассматриваются решения в волновом приближении, представлены аппроксимации решения в рамках методов конечных элементов (МКЭ).

В практике прогноза вибрации часто ограничиваются случаем распространения только продольных волн в среде – сдвигающая упругость не учитывается при анализе свободного распространения волны от источника до поверхности среды (приближение «жидкого грунта»). Оценки показывают, что это обстоятельство обычно не изменяет качественную картину поля вибрации в городских условиях. Условие $c_t / c_l \ll 1$ является достаточным условием для переноса результатов расчета на случай источника в реальном грунте. Кроме этого считают среду однородной, что существенно упрощает расчеты. Это приближение также выполняется на небольших расстояниях от источника и при медленном изменении упругих параметров среды.

Для формальной проверки сделанных приближений, выполнены проверочные расчеты с использованием простой конечно-элементной модели среды, которая разбивалась на N треугольных элементов. В вершинах, соответствующих источнику, задавались периодические колебания конечной амплитуды с частотой 100 Гц. На сторонах треугольников, ограничивающих рассматриваемый участок среды, задавались нулевые касательные напряжения. Получены качественные представления о структуре поля давления вблизи источника для некоторых типичных стратификаций грунта. Исследовано влияние экрана на распространение возмущений от источника.

Рассмотрен частный случай, при котором стратификация грунта образует так называемый волновод, т.е. благоприятные условия для распространения волн на определенной глубине

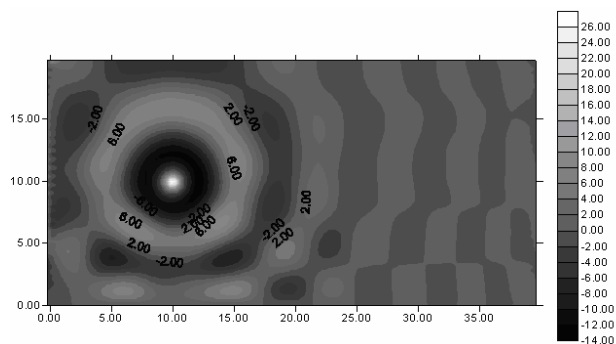


Рис. 1. Структура поля вблизи источника для профиля скорости звука $c(y) = 200 + 10y$

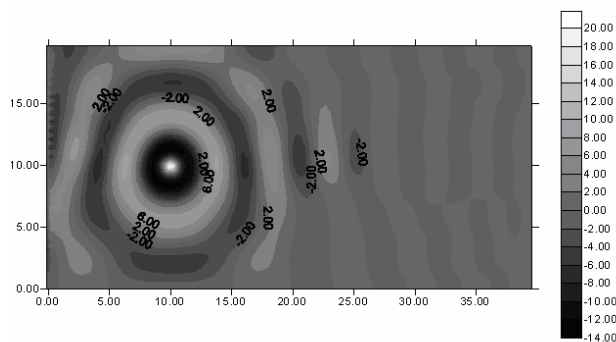


Рис. 2. Структура поля вблизи источника для профиля скорости звука

$$c(y) = \begin{cases} 400 - 20y, & \text{при } y < 10 \text{ м} \\ 200 + 10y, & \text{при } y > 10 \text{ м} \end{cases}$$

В докладе обсуждается влияние рассматриваемых приближений (однородной среды, «жидкого грунта») на получаемый результат прогноза экологической обстановки.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 04-02-17368 и 04-01-00756.

Литература

1. Костарев С.А., Махортых С.А., Рыбак С.А. Экологический прогноз вблизи интенсивных источников вибрации и звука. Акустич.ж., 2004, №1
2. Норри Д., де Фриз Ж. Введение в метод конечных элементов. «Мир», 1981
3. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Гидродинамика. М., Наука, 1986

Modelling of Population Dynamics of the Steller's Sea Eagle in NE Sakhalin in Conditions of Uncertainty of Many Variables

M.S.Romanov, V.B.Masterov

Institute of Mathematical Problems of Biology of RAS
Moscow State University
michael_romanov@inbox.ru

Two population models have been developed with data from observations of 1140 individuals and 470 nests of the Steller's Sea Eagle (*Haliaeetus pelagicus*) in the North-Eastern Sakhalin in 2004-2005. Preliminary results of a *Leslie matrix model* suggested that the population is slowly decrease: its estimated growth rate was -0.8% per year (that corresponds to 25% decrease in 20 years). Results of iterations of a stochastic model for the 20-year period generally agreed with this suggestion; however, the difference between outermost scenarios was great due to uncertainty of several variables. According to the optimistic scenario, the population can remain practically stable. According to the pessimistic scenario, it can decrease as quickly as by 40% in 20 years.

1 Introduction

The Steller's Sea Eagle (*Haliaeetus pelagicus*, SSE) is endemic of Russian Far East and it is one of most vulnerable raptor species, protected by Russian and international legislation.

Considerable part of SSE nesting population is concentrated in the isle of Sakhalin. Though nesting density of the species in suitable habitats is relatively high, it is unknown yet, whether the population is stable. Direct observations suggest that nowadays the population is suffering from bear predation press, and proportion of immature birds in it is comparatively low.

Assessing stability of the population in these conditions and making a forecast of its well-being in the nearest future were main purposes of this research.

2 Methods

In 2004-2005, we conducted a complex research of SSE biology and ecology in north-eastern part of Sakhalin Island in coastal zone of 5 marine bays: Lunsky, Nabil, Dagi, Chaivo, and Piltun.

During 6 months of fieldwork we found 470 nests and observed 1140 SSE individuals. The registered parameters were following: 1) productivity of adults (no. of fledglings per 1 territorial bird per year); 2) proportion of different age groups in the population.

We distinguished 7 age stages: im_0 (juveniles, fledged

in the given season), im_1 (immature birds 1 year old), im_2 , im_3 , im_4 , im_5 , and ad (adults). Normally, SSEs achieve maturity and get final adult plumage by the age of 6-7 years. Thereafter, their actual age is not identifiable, so in our study they formed one age group.

2.1 A Leslie matrix model

The *in* parameters of matrix model ([1], Fig. 1) were: 1) survivability of each age group within one year; 2) productivity of adults. The last parameter was measured in the field. Unlike productivity, survivability of SSEs could not be estimated directly in the field because their main mortality usually occurs on migration routes and wintering grounds outside of study area. Besides, SSE is long-lived species, and known cases of its adult mortality are too rare for statistical analysis. Therefore, survivability of age groups was estimated indirectly, through their proportion in population.

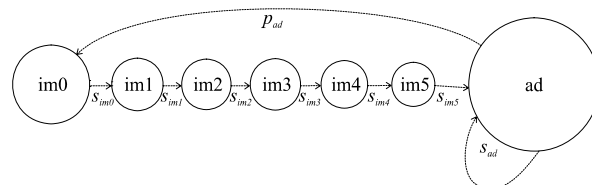


Fig. 1. Scheme of Leslie matrix model for SSE population. Designations: circles — different age groups, arrows — directions of individuals' transition from one group to another; s_{im0} , s_{im1} , ..., s_{ad} — transition probabilities, p_{ad} — adult annual productivity.

2.2 A stochastic model

Since some variables (such as adult productivity) could vary greatly, and others (survivorship of adults) could not be determined precisely, they were entered into the model as statistical variables which varied from one step to another within confidence interval. That allowed us to elaborate also a *stochastic model*, which was based on the same *in* parameters, taking their variability into account with help of Monte-Carlo procedure. 100 iterations for 20-year period were made with this model.

3 Results

3.1 Adjusting model parameters

One of the greatest problems we faced while elaborating the model was the fact that annual survivability of adults (s_{ad}) (which, in addition, appeared to be the most sensitive parameter of the

matrix) was practically unknown, because it could not be determined in the field conditions, and literature on this subject is scarce.

On the other hand, s_{ad} affects other model parameters, such as proportion of adults in the population and also average adult longevity which is amongst *out* parameters of the model. So, we tried to adjust s_{ad} so that model behavior would not contradict to observations (actual proportion of adults, for example) and literature data on lifespan of this species. Thus, we found that s_{ad} should be between 0.92 and 0.95. Lower values lead to improbable proportion of adults in the model (< 60 %), and greater values lead to improbable mean longevity of parents (> 27 yrs).

3.2 Preliminary results of modelling

Preliminary results of our modelling (Table 1) show that the population, probably, characterizes by negative trend (its growth rate was about -0.8 % per year that corresponds to 25 % decrease in 20 years and two-fold decrease in 90 years).

Analysis of the matrix also showed that stable age distribution for the population corresponds to proportion of adult birds about 70 %, and mean age of adults in the population is about 20 years.

Table 1. Preliminary results of modelling: probable values of parameters in Leslie matrix, and their sensitivity and elasticity

Parameter	Value	Sensitivity	Elasticity
s_{im0}	0.25	0.181	0.046
s_{im1}	0.925	0.049	0.046
s_{im2}	0.925	0.049	0.046
s_{im3}	0.925	0.049	0.046
s_{im4}	0.925	0.049	0.046
s_{im5}	0.925	0.049	0.046
s_{ad}	0.925	0.68	0.635
p_{ad}	0.4	0.113	0.046

The stochastic modelling for 20 year period (Fig. 2) generally corresponded to the matrix model; however difference between possible scenarios was great. According to most optimistic scenarios (relatively high productivity in a number of years, etc.), the population can remain practically stable. According to most pessimistic scenarios, it can be reduced as quickly as by 40 % in 20 years.

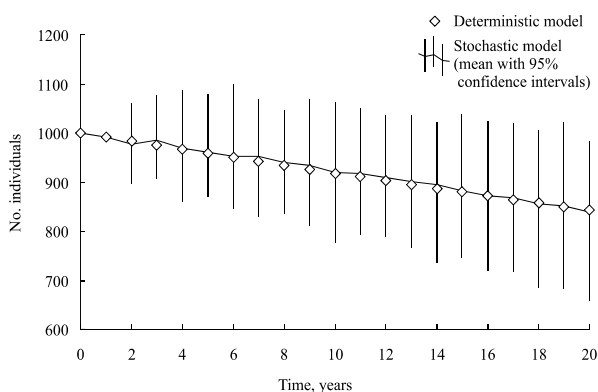


Fig. 2. Comparison of predictions of SSE population dynamics made by deterministic (Leslie matrix) model and stochastic model

4 Discussion

Analysis of matrix structure suggests that there are 3 theoretically possible ways to stabilize the population: 1) increasing adult survivability by 1.43 %, from 0.925 to 0.94; 2) increasing immature survivability by 20 %, from 0.25 to 0.3; 3) increasing adult productivity by 20 %, from 0.4 to 0.5 fledglings per year.

Taking into account that SSE adult productivity in recent years reduced by 40-50 % because predation of brown bears, we consider last approach as most prospective. The effect can be obtained via installation of protective devices onto nesting trees. Applied in places of highest nesting density of SSE and high bear predation press, this measure would significantly increase adult productivity and contribute to the stabilizing of the population.

5 Conclusion

Though first results already have been obtained, the models are still in development. Additional efforts are to be done for their specification, validation and verification.

References

- [1] Usher, MB. 1972. Development in the Leslie matrix model. In: Jeffers, J.N.R. (ed). Mathematical Model in Ecology. pp. 29-69. Blackwells, Oxford.

Simulation of ground vegetation in forest ecosystems

L.Khanina, M.Bobrovsky, A.Komarov, A.Mikhajlov, V.Smirnov, E.Glukhova

Institute of Mathematical Problems in Biology of RAS
Institute of Physico-Chemical and Biological Problems in Soil Science of RAS
lkhanina@rambler.ru

An algorithm for modelling the dynamics of forest ground vegetation diversity on the level of forest unit (forest stand) was proposed. The algorithm was elaborated on the basis of the forest inventory data, results of geobotanic research, and simulated dynamics of the ecosystems parameters. The algorithm was realized in the BioCalc program and tested on a case study area for different scenarios of forest management.

1 Introduction

Forecasting dynamics of forest ground vegetation at a local level (forest unit / forest stand level) is necessary for sustainable forest resource management due to the several reasons: (i) ground vegetation composes majority of total forest plant diversity and (ii) ground vegetation makes a significant contribution to general forest element cycle. An intrinsic part of the forecasting is a modelling of vegetation dynamics under different scenarios of forest development. A promising approach to ground vegetation modelling is a simulation of forest understorey in the frame of gap models [3] (individual-tree based models) on the base of application of plant species functional groups. We have proposed to use ecological-coenotic species groups (ECG) [6] which have figured so far in biological research on vegetation, but not in vegetation modelling. The aim of our study was to develop an algorithm for forecasting dynamics of forest ground vegetation diversity under different forest management regimes and to test the algorithm on a case study area.

2 Methods

At the initial step of the simulation for each forest unit we defined the following ground vegetation parameters: (i) dominant ECG, (ii) “forest type” (a combination of the dominant tree in overstorey and the dominant ECG in understorey), and (iii) species diversity. Dominant species both in overstorey and understorey were taken from forest inventory data. In a case when dominant species in understorey was absent, we have proposed to use regional ECG-frequency tables composed according to tree dominant, soil fertility and moisture [2, 4]. The dominant species in understorey were further qualified in terms of the ECG with a help of the group lists. Species diversity was defined in terms of plant species richness per square unit and was calculated from the database on geobotanic relevés FORUS [7]. Species richness was calculated for

the same “forest types” on a base of geobotanic relevés collected in the same geobotanic region. A discrete scale of species richness ranging from 1 to 5 was used in the simulation.

At the following steps of the simulation for each forest unit, we estimated dynamics of the ground vegetation parameters (dominant ECG, “forest type”, and species diversity) by switching the dominant ECG along the simulation outputs of the ecosystems parameters: tree species composition, light supply, deadwood volume, litter, soil fertility and moisture [4]. The ECG switching was conditioned by thresholds values selected by the user and defined for a number of ecosystem parameters from the time series tables (outputs of forest ecosystem simulations). Reaching these thresholds caused a change of the dominant ECG.

The algorithm was realized in the BioCalc program. The individual-tree based model of the forest-soil system EFIMOD [5] has been used for simulating dynamics of ecosystem parameters and creating time series tables for each forest unit under different forest management regimes. There has also been realized a transfer of the output results to the Common-GIS software system [1], which has allowed spatial exploration of vegetation dynamics at the landscape level.

For a case study, there has been selected a forest lot with 104 stands of a total area of 273.4 ha in the “Russky Les” Forestry located on the central Russian Plain. According to the inventory data, pine and birch dominated on the majority of the selected stands. Little less than a half of the stands were situated on dry and poor soils.

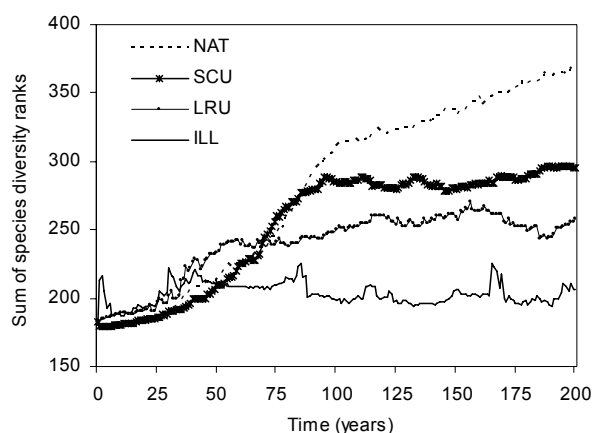
To estimate dynamics of forest ground vegetation, four *simulation scenarios* have been compiled: a) natural development NAT (without any cutting, but with natural regeneration of tree stands), b) legal clear cutting LRU (with four tender cuttings and then a clear cutting, and with obligatory forest regeneration), c) legal selective cutting SCU (with two tender cuttings and then selective cuttings, and with artificial planting), and d) illegal clear cutting ILL (with heavy upper thinning which removed the best trees, and then a clear cutting without any careful natural regeneration). We have simulated annual steps of 200-year forest development under each forest management scenario.

We have designed a number of rules to switch the ECG in ground vegetation: (i) meadow group switched to boreal group when spruce began to dominate in overstorey, (ii) any group switched to nemoral group when oak and lime began to dominate in overstorey,

(iii) piny group switched to boreal group when deadwood overpassed the first threshold value, (iv) any group switched to nitrophilous group when deadwood overpassed the second threshold value, (v) nitrophilous group switched to nemoral group when deadwood fell below the second threshold value. Threshold values of the deadwood were defined as percentage from the growing stock simulated under the natural forest development. In the scenarios with clear cuttings there was one more rule: after the clear cutting, a dominant ECG was taken from a frequency table of the group distribution in ground vegetation, which was designed for the after-clear-cutting conditions.

3 Results

For all simulated scenarios, the results of the dynamics of ground vegetation parameters, including the dynamics of species diversity ranks, were different (Pic.).



Pic. Dynamics of species diversity ranks according to the results of 200-year simulations.

The main reason for this difference was the increase of the number of species-rich forest units with domination of nemoral and nitrophilous herbs under the natural development, and the absence of nitrophilous units accompanied by the moderate or slight increase of the number of nemoral units under the cutting scenarios. Sum of species diversity ranks was the lowest under the ILL-scenario; it almost did not change in average, and only low jumps of the diversity sum were attested during the simulation due to the outbreaks of light-demand plant species just after clear cutting impacts. Thus, cuttings simplify a structure of forest ecosystems due to removing of natural dying trees provided habitats for numerous decomposing biotas and in result species diversity becomes stable on the some middle level.

According to the simulation results, the strategies with cuttings support a higher ecosystem diversity of the area in comparison to the natural development strategy. However, the protective strategy leads to higher species diversity in ground vegetation, if free forest development has taken place for rather long time (e.g. more than 100 years for our case study area). This happens due to the gradual increase of deadwood volume and growth of

coniferous-broad-leaved forests with domination of nitrophilous and nemoral herbs in ground vegetation.

4 Conclusion

We developed an algorithm for estimation of forest ground vegetation diversity based on the supplementation of standard forest inventory data by the results from vegetation research. This allowed for formulation of an algorithm for forecasting dynamics of forest ground vegetation diversity on the base of outputs of forest growth simulations. The modelled results on dynamics of forest types, understorey vegetation and biodiversity values under opposed forest management regimes generally agree with the inferences obtained in various vegetation studies.

References

- [1] Andrienko, G., Andrienko, N., 1999. Interactive maps for visual data exploration. *Int. Journal Geographical Information Science* 13, 355-374.
- [2] Bobrovsky, M., Khanina, L., 2004. Quantitative assessment of vegetation diversity at a local scale by forest inventory data. *Lesovedenie [Forestry]* 3, 28-34. (in Russian with English resume)
- [3] Botkin, D.B., Janak, J.F., Wallis, J.R., 1972. Some ecological consequences of a computer model of forest growth. *J. Ecol.* 60, 849-872.
- [4] Khanina, L.G., Bobrovsky, M.V., Komarov, A.S., Mikhajlov, A.V., Bykhovets, S.S., Lukjanov, A.M., 2006. Modelling dynamics of forest ground vegetation diversity. *Lesovedenie [Forestry]*. 1, 70-80. (in Russian with English resume)
- [5] Komarov, A.S., Chertov, O.G., Zudin, S.L., Nadporozhskaya, M.A., Mikhailov, A.V., Bykhovets, S.S., Zudina, E.V., Zoubkova, E.V., 2003. EFIMOD 2 - a model of growth and cycling of elements in boreal forest ecosystems. *Ecological Modelling* 170, 373-392.
- [6] Smirnov, V., Khanina, L., Bobrovsky, M., Glukhova, E., 2006. Functional groups of plants in European Russian forests. *This issue*.
- [7] Smirnova, O., Zaugol'nova, L., Khanina, L., Braslavskaya, T., Glukhova, E., 2006. Database on geobotanic relevés FORUS. *This issue*.

Correlation and indicator values based coenotic groups separation

A.B.Novakovsky, Y.A.Dubrovsky

Institute of Biology, Komi Scientific Centre, Ural Division, Academy of Sciences of Russia,
novakovsky@ib.komisc.ru

Coenotic group separation providing coenotic phytocenosis structure information can be considered one of the principal methods of vegetation investigation. But there are some difficulties because plant associations have weak system integrity as all biological systems. Every part of this system is under the pressure of many different factors, including random interactions. So in plant communities researches we have to deal with statistic dependences [1]. Thus we have to use statistic methods for separation groups of species, indicating specific environmental conditions [5].

In different techniques of coenotic group separation researchers use “triple constancy principle”, when species are constant to each other, grow in definite plant communities and can be found in similar ecological conditions. We deal with the first and the second parts of this method.

This work presents results of correlation analysis of data (143 geobotanical cards), obtained by researches in the pre-mountain zone of Northern Ural in the Pechora-Ilych Biosphere Preserve and National Park “Yugyd Va” (Dr. S. Degteva [3] and Y. Dubrovsky, 2004 - 2005). Work objective is vascular plants coenotic groups separation based on species conjugation.

The group separation includes two stages: calculating of conjugation coefficients and analysis of matrix of coefficients for the most conjugated groups availability. For calculating of coefficients and Terentyev's pleiads construction original program module “GRAPHS” made by A.B. Novakovky is used.

Generally species with occurrence less than 20 % and “through” species (occurrence more than 80 %) are excepted from analysis. However in such approach chance of excepting species indicating some vegetation type appears on the score of scarcity of geobotanical researches. In order to find out the solution of the problem modified approach is proposed. Species with occurrence less than 20 % are checked for vegetation type constancy and taxons with high vegetation type constancy are also analyzed. In order to find out constancy coefficient IndVal [2, 9] calculated by PC ORD program [9] is used.

Thereby for further correlation analysis 94 taxons of vascular plants are selected. As Y.N. Neshataev recommended Brave correlation coefficient checked for significant difference from zero (significance level 0.95) by chi-square test is used. Correlation pleiads are interpreted in graph forms with species in graph nodes and correlation values denominated by length of graph ribbes [7]. The first correlation threshold value was 0.7,

next 0.6 etc. On the minor correlation value pleiads start to run into each other, so optimal level of positive correlation are determined.

Consequently four coenotic groups of species with high internal correlation level (meanings of correlation coefficients are between 0.5 and 0.7) are separated.

The strongest links are registered between such species as *Vaccinium myrtillus*, *Linnaea borealis*, *Maianthemum bifolium*, *Trientalis europaea*, *Oxalis acetosella*, *Lycopodium annotinum*, *Dryopteris expansa*, *Vaccinium vitis-idaea* etc (11 species). We have found that all species have high constancy in forest communities (Constancy coefficient meanings range from 40 to 60). A.A. Nicenko [6] also attributes them to fir tree coenotic group of plant species.

Four species (*Vaccinium uliginosum*, *Oxycoccus palustris*, *Carex rastrata*, *Menyanthes trifoliata*) are constant in marshes (IndVal meanings are quite high, up to 85). On the basis of correlation values (0.5 – 0.6) they are merged in paludal coenotic group.

Correlation core of next group is formed by poic and poic-paludal species [6] – *Carex aquatilis*, *C. acuta*, *Caltha palustris*, *Petasites radiatus*, *Poa palustris*, *Allium schoenoprasum*, *Equisetum arvense*, *Dianthus superbus* etc (15 species). These species indicate tow path communities (average meaning of IndVal coefficient is 30). Correlation values within this group don't go beyond 0.6.

The largest – meadow coenotic group consists of 21 constant in meadows species with correlation values ranging from 0.5 to 0.6 and constancy values for meadows ranging from 30 to 40: *Alopecurus pratensis*, *Hypericum maculatum*, *Thalictrum simplex*, *Phalaroides arundinaceae*, *Achillea millefolium*, *Vicia cracca*, *Angelica archangelica*, *Trollius europaeus*, *Filipendula ulmaria* etc.

43 species are seemed to be impossible to classify. They have low correlation levels (meanings don't go beyond 0.4). The reason is small quantity of geobotanical cards which isn't enough for presenting all the types of plant communities.

Thereby using the correlation and constancy determination methods seems to be convenient and validated procedure for coenotic groups separation. We can work further with bigger geobotanical data amounts getting more reliable information about different organization levels of plant communities.

References

- [1] Vasilevich V.I. Statistic methods in geobotany. Leningrad, 1969. 232 p.
- [2] East European forests: history in Holocene and nowadays. Edited by Smirnova O.V. Moscow, 2004. 576 p.
- [3] Degteva S.V. Vegetation of particularly protected landscapes in the Ilych river medium part basin // Pechoro-Ilych Biosphere Preserve authorities (vol. 14). Syktyvkar, 2005. P. 47–57.
- [4] Mirkin B.M. Block methods of plant associations separation // Methods of plant association separation. Moscow, 1971. P. 141–181
- [5] Neshataev Y.N. Methods of geobotanical data analysis. Leningrad, 1987. 190 p.
- [6] Nicenko A.A. Investigations of ecological vegetation structure // Botanycheskii magazine. Del. 7, 1969. P. 1002–1013.
- [7] Novakovsky A.B. Work facilities and principles of program module “GRAPHS”. Syktyvkar, 2004. 28 p.
- [8] Terentyev P.V. Correlation pleiads method. Vesty. LSU. No. 9. Leningrad, 1959. P. 137–151.
- [9] Bruce McCune, James B. Grace, Dean L. Urban. 2002. Analysis of Ecological Communities. MjM Software Design. Oregon. 285 p.
- [10] M. Dufrêne, P. Legendre. «Species assemblages and indicator species: the need for a flexible asymmetrical approach» // Ecological Monographs: Vol. 67, No. 3, pp. 345–366.

II. БИОИНФОРМАТИКА

Структурно-функциональная организация генетических последовательностей

Аналитические методы в проблемах распознавания структурно-функциональной организации генетических последовательностей

Ф.Ф.Дедус, Л.И.Куликова, С.А.Махортых, Н.Н.Назипова, А.Н.Панкратов, Р.К.Тетуев

Институт математических проблем биологии РАН
e-mail: radja@impb.ru

Представлен новый метод поиска несовершенных периодичностей в генетических последовательностях, использующий спектральный анализ специальным образом определенной частотной характеристики буквенного состава последовательности.

Введение

Представляемая работа посвящена одной из задач биоинформатики – изучению структурно-функциональной организации геномов. Одним из методов исследования статистических свойств полных геномов и их фрагментов является измерение количества информации (сложности) и связанной с нею величины – избыточности. Вообще, величины сложности и избыточности могут быть использованы для выделения периодичностей и статистически однородных зон при анализе протяженных символьных последовательностей.

Мы представляем новый метод для решения задач связанных с поиском периодичностей в последовательностях ДНК и белков. Тандемные повторы определяются длиной (длиной повторяющегося образца) и кратностью. Каждая копия образца и сам образец независимо подвергаются различного рода мутациям (замены, вставки и удаление отдельных элементов последовательности и т.д.). Копии образца, в результате, настолько дивергируют, что определение повторов на основе методов посимвольного сравнения становится крайне затруднительным. Рассматриваемая задача состоит в нахождении такого рода неточных повторов при неизвестных длине и кратности повторов.

Описание метода

Поиск периодичностей в генетической

последовательности основывается на математическом аппарате обобщенного спектрально-аналитического метода (ОСАМ) [1]. Без ограничения общности метод описывается на примере работы с последовательностями ДНК, т.е. над четырехбуквенным алфавитом. Для этой цели нами рассчитываются профили процентного содержания пар символов $(G+C)$ и $(G+A)$ в некотором скользящем окне длины N на протяжении всей исследуемой последовательности $S = \{S_1, S_2, \dots, S_n, \dots, S_L\}$. Для работы с белками можно выделить другие наиболее удаленные в частотном плане пары символов аминокислотного алфавита, что обеспечит линейную независимость анализируемых профилей. Для каждой i -той позиции окна получим значения дискретных функций:

$$f_i^{(G,C)} = 1/N \cdot \sum_{n=i+1}^{i+N} |(S_n = G) \cup (S_n = C)|,$$
$$f_i^{(G,A)} = 1/N \cdot \sum_{n=i+1}^{i+N} |(S_n = G) \cup (S_n = A)|,$$

где $i=1, 2, \dots, L-N+1$.

Для решения задачи понадобится произведение полученных функций:

$$f_i = f_i^{(G,C)} \cdot f_i^{(G,A)}.$$

В дальнейшем будет рассматриваться лишь некоторое приближение определенной выше функции в виде конечного отрезка ортогонального ряда:

$$f_i \approx \sum_{j=0}^K C_j \varphi_j(t_i),$$

где $\{\varphi_j(t)\}$ – некоторая система ортогональных функций, $K \leq N$ – глубина аппроксимативного приближения функции.

Утверждается, что на основании полученных коэффициентов разложения C_j для приближаемой

функции f_i возможно локализовать места, в которых функция ведет себя периодически, либо приблизительно периодически, при этом дается количественная оценка степени периодичности функции f_i в i -той позиции.

Обсуждение результатов

Разработан эффективный метод для поиска областей нуклеотидных последовательностей, содержащих периодичности. Преимущества метода во многом основаны на сочетании численных и аналитических подходов и особенно хорошо проявляются в случае обнаружения протяженных и сильно искаженных, неточных повторов в генетических последовательностях.

В качестве тестовой последовательности для проверки эффективности развиваемого метода возьмем геном бактерии *Staphylococcus haemolyticus* (идентификатор последовательности в базе GenBank AP006716). Для данной последовательности в GenBank до сих пор было зарегистрировано три протяженных неточных tandemных повтора, собранных нами в таблицу 1.

Таблица 1. Зарегистрированные в GenBank tandemные повторы для генома *Staphylococcus haemolyticus*

Координата начала области tandemных повторов	Дли на образца	Кратн ость повторов
328610	54	155
1182186	231	19
1502207	270	37

Традиционно положительным результатом проведения тестового эксперимента считается обнаружение всех ранее известных вхождений в исследуемой последовательности и таким образом подтвердить состоятельность разрабатываемого метода. Однако, как видно из результатов работы программы поиска, список найденных повторов оказался значительно более внушительным, включая помимо известных целый ряд новых tandemных повторов, ранее в базе GenBank никем незарегистрированных (табл. 2).

Это позволяет заключить, что предложенный метод анализа генетических последовательностей для определенных случаев вполне может оказаться более эффективным и менее трудоемким, чем известные ранее методы [2, 3].

Таблица 2. Tandemные повторы, обнаруженные в геноме *Staphylococcus haemolyticus* в ходе тестового эксперимента

Координата начала области tandemных повторов	Длина образца	Кратно сть повторов
44700	36	23
47386	108	15
96100	40	13
328610	54	155
1174866	231	16
1182186	231	19
1207631	141	3
1502207	270	37
1514160	270	8
2424573	72	7
2425484	258	8
2429172	90	7
2494500	274	3

В заключение заметим, что рассматриваемый подход предполагает естественное развитие и обобщение до задачи поиска разнесенных неточных и протяженных повторов в генетических последовательностях.

Исследование проводится при поддержке грантов РФФИ №№ 04-01-00756, 04-02-17368, 04-01-00814, 04-07-90402, 06-07-89274 и Фонда содействия отечественной науке.

Литература

- [1] Ф.Ф. Дедус, С.А. Махортых, М.Н. Устинин, А.Ф. Дедус *Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных массивов*, М.: Машиностроение, 357 с, 1999.
- [2] Gusfield D. In: *Algorithms on String, Trees, and Sequences*. New York: Cambridge University Press, pages 255-257, 1997.
- [3] G. Benson Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucl. Acids Res.*, volume 27, pages 573-580, 1999.

Спектрально-аналитический метод в задачах математической биологии

Ф.Ф.Дедус, Л.И.Куликова, С.А.Махортых, А.Н.Панкратов, Р.К.Тетуев

Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино.

E-mail: ffdedus@impb.ru

Обобщенный спектрально-аналитический метод создавался для решения информационных задач применительно к исследованиям сложных динамических систем. Особое внимание уделялось решению обратных некорректно поставленных задач: параметрической идентификации и технической диагностики динамических систем с обратной связью.

Существо метода сводилось к разработке комбинированного спектрально-аналитического подхода для анализа и оценки состояния сложных систем.

В ситуации, которая сложилась на сегодня, наиболее широко используются цифровые методы обработки информационных данных. Цифровые методы сильны своей универсальностью. Поэтому многие исследователи ориентируются на цифровые методы обработки. Оставляя при этом в стороне аналитические методы обработки и преобразования свойственные российской, советской математической школе.

Возможность применения аналитических преобразований и выводов позволяет решать многие задачи с требуемой точностью и выявлять более тонкие и важные эффекты. Аналитические подходы способствуют разработке адекватных математических моделей исследуемых объектов.

Существо предлагаемого метода сводиться к следующему. Обобщенный спектрально-аналитический метод представляет собой комбинированный численно-аналитический метод, который учитывает как силу и универсальность цифровых расчетов, так и широкие возможности аналитических преобразований и выводов, позволяющих в полной мере продемонстрировать силу аналитических подходов.

В результате была выбрана следующая структура комбинированного метода.

Поступающие на обработку в ЭВМ информационные данные в виде цифровых массивов описываются в виде отрезков ортогональных рядов на основе классических ортогональных базисов (их часто относят к специальным функциям математической физики) непрерывного или дискретного аргументов.

Аналитические описания данных путем представления их отрезками ортогональных рядов имеет большие преимущества по сравнению с другими способами аналитического описания поступающих на обработку данных.

Это объясняется следующими факторами:

- вычисление коэффициентов разложения основывается на операции интегрирования, что ведет к сглаживанию высокочастотных помех;

- аналитическое описание данных отрезками ортогональных рядов требует знания только формы сигнала и не требует знания его производных или сведений о гладкости;

- при работе с полными ортогональными системами в соответствии с равенством Ляпунова-Стеклова утверждается, что члены ортогональных рядов линейно-независимы между собой, что существенно упрощает операции оценивания в процессе распознавания, преобразования и вывода формул;

- использование полных классических ортонормированных базисов с введением специальных адаптивных процедур в процессе вычисления коэффициентов разложения обеспечивает равномерное приближение исходных данных при условии $N=N_{min}$ (где N – число членов разложения)

- линейная независимость между членами ряда позволяет проводить достаточно просто полную обработку данных в пространстве коэффициентов разложения.

В результате был получен универсальный спектральный метод обработки данных различной степени сложности.

Практика применения ОСАМ в прикладных задачах биологии показала его высокую эффективность. Это относится в частности к решению целого ряда конкретных задач, связанных с проблемами биоинформатики.

В докладе рассмотрены некоторые примеры прикладных задач, важных для математической биологии.

1. Нахождение производных или первообразных исследуемых зашумленных сигналов, предварительно описанных аналитически отрезками ортогональных рядов с заданной равномерной точностью. Определение нескольких первых производных по результатам аналитического описания зашумленного сигнала

отрезком ортогонального ряда практически одновременно с получением описания самого сигнала. Знание нескольких первых производных позволяет оценить поведение сигнала в будущем. Это важное направление исследований позволяет разрабатывать аналитический прогноз поведения исследуемой технической или биологической системы.

2. Одной из актуальнейших задач биоинформатики в настоящее время является исследование особенностей структур генетических последовательностей. Нами было показано, что использование обобщенного спектрально-аналитического метода в этих целях весьма плодотворно. На его основе созданы оригинальные алгоритмы для решения указанных важных задач. Алгоритмы преобразования спектральных характеристик, полученных в процессе аналитического описания динамических изменений статистических характеристик последовательностей вдоль длины геномов, позволяет осуществить эффективное сверхбыстрое оценивание особенностей структуры конкретных генетических последовательностей.

3. Широкие возможности при обработке данных открываются при применении глубокого разложения их в ортогональные ряды. В настоящее время ведутся исследования по обработке данных, представленных отрезками ортогональных рядов, содержащими до 10000 (десяти тысяч) членов. Вычисление производных, идентификация параметров моделей и прогнозирование основывается на высокоточном аналитическом описании, получаемом с помощью ортогональных разложений. Спектральный анализ высокого разрешения является востребованным в таких областях науки и техники как метод импульсного ядерного магнитного резонанса (ЯМР). В частности, нами было показано, что экспериментальные функции, отвечающие переходным процессам, более точно и могут быть описаны рядами по функциям Лагерра, чем по тригонометрическим многочленам.

Работа выполнена при поддержке проектов РФФИ № 04-02-17368, № 04-01-00756, № 06-07-89303.

Литература

- [1] Ф.Ф. Дедус, С.А. Махортых, М.Н. Устинин, А.Ф. Дедус. *Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных массивов*, М.: Машиностроение, 357 с, 1999.

Анализ повторов в текстах геномов прокариот свидетельствует о дискретном характере эволюции ДНК

Н.Н.Усанов, Е.А.Гильванова, Н.Г.Усанов¹, А.В.Чемерис²

¹Институт биологии УНЦ РАН

²Институт биохимии и генетики УНЦ РАН

nikusa@anrb.ru

Карты прямых и «реверсных» повторов 100%-ной гомологии с разрешением 30 букв-нуклеотидов составлены для 350 геномов прокариот с помощью программы GESCAN. У *Mycoplasma mycoides*, *Onion yellows phytoplasma*, повторы занимают обширные области (до 25% всего текста) и напротив - почти отсутствуют у *Buchnera*, являющихся эндоцитозоосимбионтами. Каждый акт генерации повторов приводит к множественным смысловым изменениям геномов, появлению экспрессируемых областей, кодирующих принципиально новые пептиды, белки и, следовательно, к дискретному изменению фенотипа бактерий. Множественность этих изменений, равно как и «разнесённость» событий во времени, легко прослеживается при анализе геномных карт повторов.

1 Введение

Повторы (100%-ной гомологии) можно обнаружить в любых и даже в псевдослучайных (random) текстах ДНК сгенерированных компьютером. Результат зависит от рамки, то есть разрешения метода поиска. Вероятность обнаружения ОДНОГО 30 буквенного повтора (том числе комплиментарного) в 2-х копиях в 5 МБ random текста невелика ~0,5% а для 50 или 100 буквосочетаний и вообще составляет мизерные величины $4.4 \cdot 10^{-9}$ и $3.9 \cdot 10^{-24}$. Между тем, практически в любой записи реальных ДНК могут быть найдены куда более объемные и часто не единичные копии одних и тех же мотивов, зачастую имеющих очень сложную структуру. Фрагменты, «раскиданные» по всему геному, но обнаруживаемые по общим участкам, могут быть объединены в блоки. Мотивы разных блоков часто не имеют общей предковой последовательности, что позволяет предположить, что каждый из них был сформирован в результате отдельных событий, случившихся в разное время эволюции генома.

Каждый из блоков (при разрешении 30

нуклеотидов) включает от двух копий прямых и комплиментарных фрагментов до нескольких сотен и более (4 - 4,5 тысяч у *Photorhabdus*, *Methanosarcina barkeri*).

2 Методы

Для составления карт повторов использовали геномные последовательности прокариот Генбанка <ftp://ftp.ncbi.nih.gov/genomes/Bacteria/>. Поиск и составление карт прямых и реверсных повторов, статистическую обработку данных, осуществляли с помощью программы GESCAN 2.4 включающей: оболочку, сканер, графический визуализатор, программу пакетного извлечения данных из файлов отчетности статистики повторов и ДНК рандомайзер. Обработку всех текстов геномов выполняли при чувствительности поиска 30 нуклеотидов.

3 Результаты и обсуждение

3.1 Максимумы и минимумы

В изученной выборке геномов 350-ти прокариот обнаружены 123 штамма несущих в среднем 1% повторов, 153 штамма с 3% суммы повторяющихся мотивов, 57 микроорганизмов обладающих 5% продублированной информацией. Среди «рекордсменов» можно назвать штаммы бактерий: *Mycoplasma mycoides*, *Onion yellows phytoplasma*, *Aster yellows witches'-broom phytoplasma* – соответственно имеют 26,31%, 24,85 и 17,42% повторяющихся последовательностей. *Photorhabdus luminescens*, *Methanosarcina barkeri* str. *fusaro* chromosome 1, *Methanosarcina acetivorans* C2A обладают максимальным числом повторов: 4808, 4522 и 4306 соответственно. Максимальная длина повторяющихся фрагментов у *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* *Dehalococcoides ethenogenes* имеющих повторяющиеся участки длиной 64203, 63668 и 38009 нуклеотидов.

3.2 Механизмы и локализация повторов

Молекулярные механизмы образования повторов не до конца ясны. Можно говорить лишь о том, что «материалом» для «копирования и умножения» служат последовательности, уже имевшиеся в геномах до «перестройки». Из структуры некоторых блоков иногда представляется возможным различить материнский и дочерний текст и даже, проследить дивергенцию

геномов. Последнее можно продемонстрировать на четырех штаммах *Chlamydomonas reinhardtii*. Уже при поверхностном изучении карт геномов, обнаруживаются различия, приходящиеся именно на зоны повторов. Среди культур есть материнский штамм *Chlamydomonas reinhardtii* TW-183, три других являются сестринскими, прошедшими самостоятельные этапы эволюции. На картах обнаруживаются как общие линии повторов, оставшиеся от общего предка, так и уникальные, ответственные за различия. При сравнении интактных и трансформированных участков у материнской и среди сестринских культур, обнаруживается тот факт, что генерация индивидуальных повторов, которая носит, по всей видимости, случайный характер, происходит из фрагментов ДНК, имевшихся во всех геномах четырех культур до перестройки. По всей видимости, имеет место процесс автотрансформации ДНК, в результате которого участки уже имеющихся информационных структур копируются, при этом иногда дробятся, а затем «вклиниваются» в другую область генома. Очень часто наблюдаются результаты встраивания реверсных комплементарных копий.

Нет никакой системы в том, как расположены повторы как внутри текстов генома бактерий, так и в блоках по отношению к материнскому участку. Для этого достаточно взглянуть на карты *Mycoplasma mycoides*, *Onion yellows phytoplasma*, *Xanthomonas oryzae*, весьма богатые повторами, или, наоборот, на консервативные *Rhizobium etli*, *Rickettsia typhi str. Wilmington*, *Candidatus Blochmannia*. Не обнаружены корреляции между образованием повторов и длиной генома бактерии, GC-содержанием в исследуемой ДНК.

3.3 Бактерии с «остановившимся» развитием

Природных текстов ДНК, в которых бы не существовало повторов коротких «слов», длиной **менее** 30 нуклеотидов (например, 10 - 15), практически нет, это относится не только к бактериям и эукариотам, но и к вирусам, фагам, плазмидам. Даже весьма короткие тексты, (10-20 КБ) кодирующие информацию о реальных живых объектах, несут многократно повторяющиеся сигнатуры, видимые с короткой рамкой считывания (менее 20). Можно предположить, что, наличие устойчивых повторяющихся мотивов является фундаментальным свойством информации сформулированной природой в последовательности ДНК, кодирующей белки и РНК-структуры.

Тем не менее, в изученной выборке культур (350 геномов прокариот) нами удалось локализовать виды, несущие минимальное количество повторов. Таковым является микроорганизмы рода *Buchnera* – эндоцитосимбионты, обитающие в бактериоцитах пшеничной тли и снабжающие организм хозяев жизненно важными соединениями и неспособные размножаться независимо. Видимо любое резкое

изменение в геноме этих бактерий влечет за собой потерю стабильности этого ансамбля.

4 Выводы

Наличие идентичных участков в текстах геномов бактерий и эукариот является отражением молекулярных процессов, протекающих во время репликации и, возможно, являющихся молекулярным двигателем дивергенции, придающим ей дискретный характер. Повторы возникают из фрагментов последовательностей, ранее присутствовавших в геноме и их новая локализация, вероятнее всего, случайна. Возникновение повторов приводит к нарушению работы групп старых генов и одновременному возникновению новых. В последних, случайным образом записаны ранее не существовавшие в материнских организмах полипептиды и РНК структуры, в свою очередь собранные из фрагментов информации, прошедшей биохимическую апробацию. Появление в цитоплазме новых полипептидов (и РНК-структур) собранных из функциональных «элементов» уже поработавших в клетке в каком-либо качестве, повышает вероятность процессинга новых белков, способных к формированию третичной и четвертичной структуры. Наличие таковой повышает вероятность эволюции новых ферментативных активностей в клетке и потенциально может привести к резким изменениям фенотипа нового организма в целом. Можно сказать, что происходит как бы природный ДНК-шаффлинг. Укладки белковых цепей, не могут возникать спонтанно, из абстрактно сгенерированных последовательностей аминокислот. Использование природой уже готовых слов, повышает вероятность «удачного исхода» генетических инноваций. Образование повторов, кодирующих информацию о РНК структурах, является объяснением существования у ряда бактерий множественных копий транспортных и 5S-16S-23S РНК. Образование повторов объясняет одновременное существование и нормальное функционирование генов, как на условно прямой так и на комплементарной цепях ДНК.

Автотрансформация геномов и умножение уже имеющейся информации теоретически должны приводить к неограниченному удлинению ДНК, которое не наблюдается в реальности. Таким образом, представляется резонным сделать предположение о существовании механизма «выпадения и исчезновения фрагментов ДНК», который по всей видимости также имеет место быть в процессе эволюции геномов наряду с обсуждаемым феноменом автотрансформации.

Методы выделения периода в сложных спектрах профильной периодичности биологических последовательностей

М.Чалей¹, В.Кутыркин²

¹Институт математической биологии РАН, Пущино, Россия

Email: maramaria@yandex.ru

²МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

Среди биологических последовательностей можно выделить важный класс последовательностей со стохастически скрытыми тандемными повторами (идентичность повторяющихся единиц стохастически единообразно нарушена) и профильной периодичностью (стохастические нарушения идентичности повторов таковы, что распределения символов в различных позициях повторов независимы). При применении статистических критериев проверки однородности для выявления скрытой периодичности в последовательностях этого класса полученный спектр периодичности (соответствие тестируемого периода значению χ^2 -статистики, нормированному на критическое значение) может иметь сложную картину. Со значимостью, сопоставимой значимости истинного периода, в спектре могут проявляться и другие наведенные периоды. В настоящей работе рассмотрен метод сравнительной реконструкции для выделения истинного периода в таких сложных спектрах. Кроме того, в результате количественной обработки модельных последовательностей с профильной периодичностью в их спектрах периодичности для обертонов истинного периода найдена характеристическая закономерность, на основе которой предложен алгоритм, выделяющий истинный период непосредственно из сложного спектра периодичности.

1 Введение

Характерная особенность применения статистических критериев проверки однородности [1] к биологическим последовательностям со скрытыми тандемными повторами состоит в том, что, фактически, осуществляется обработка последовательностей с профильной периодичностью. При этом часто возникает сложная картина спектра периодичности.

На Рис.1b показан результат применения статистического критерия проверки однородности

(нормализованного χ^2 -Пирсона [1]) для модельной нуклеотидной последовательности, заданной матрицей профиля периодичности с периодом в 102 основания. Столбцы матрицы профиля периодичности являются рядами распределения частот встречаемости оснований А,Т,Г,С в каждой позиции периода. Способ моделирования последовательности по такой матрице описан в [1]. На Рис. 1a показан результат применения этого же статистического критерия для реальной нуклеотидной последовательности той же длины из генома *Caenorhabditis elegance* со скрытыми тандемными повторами в 102 основания.

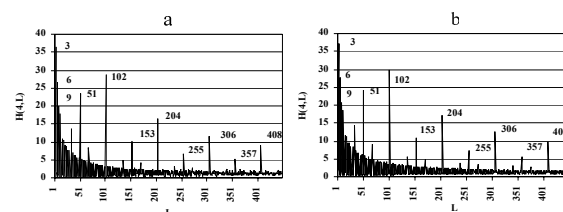


Рис.1. а – Показан спектр периодичности последовательности 93 тандемных повторов в 102 осн. *C.elegance*, Chr. IV (indices: 688744-698236) из базы данных TRDB [2], **б** – спектр периодичности модельной последовательности, реконструированный по профилю периодичности истинного периода в 102 осн. *C.elegance*. L – длина тестируемого периода, $H(4,L)$ – нормированная χ^2 -амплитуда тестируемого периода, вычисляемая согласно (4) в [1].

Картины спектров периодичности на Рис.1 а и б практически одинаковы. Поскольку матрица профиля периодичности Рис. 1b была рассчитана из реальной последовательности генома *C.elegance* Рис.1a, последовательность Рис.1b является статистической реконструкцией реальной последовательности Рис.1a с предполагаемым периодом в 102 основания. На Рис.1(а,б) спектры периодичности помимо истинного периода в 102 основания содержат и другие периоды, с сопоставимой (и даже большей) нормированной χ^2 -амплитудой. В общем случае, эта величина в

сложном спектре не является достаточным критерием выделения истинного периода.

Попытка реконструкции спектра периодичности последовательности Рис.1а с матрицей профиля периодичности статистически значимого, но не являющегося истинным, периода спектра Рис.1а приводит к существенно отличной от Рис.1а картине спектра периодичности (на Рис.2 показан пример этого эффекта). Такой метод сравнительной реконструкции может быть использован для выделения истинного периода сложного спектра. Однако, трудоемкость этого метода усложняет его использование. В данной работе предложен значительно более простой алгоритмический метод выделения истинного периода непосредственно по спектру периодичности.

2 Материалы и методы

Характерные особенности спектров периодичности исследовались на широком ряде модельных нуклеотидных и аминокислотных последовательностей со случайно заданными матрицами профильной периодичности. Способ их моделирования описан в [1].

Для построения спектров периодичности модельных последовательностей использовался статистический критерий проверки однородности - нормализованный χ^2 -Пирсона [1]. Как было показано в [1], этот критерий является наиболее чувствительным к скрытой периодичности биологических последовательностей по сравнению с другими аналогичными критериями.

Предварительным методом выделения истинного периода в сложном спектре периодичностей являлся рассмотренный во Введении метод сравнительной реконструкции.

В общем случае сходство или различие в картинах спектров периодичности биологических последовательностей может служить одним из методов их классификации.

3 Результаты и обсуждение

Применение метода сравнительной реконструкции к широкому ряду модельных биологических последовательностей со случайно заданными матрицами профиля периодичности выявило следующую общую характеристическую закономерность. Затухание обертонов наведенного периода происходит быстрее, чем монотонное убывание амплитуды обертонов истинного периода в рассматриваемых сложных спектрах периодичности. На Рис.2а показан спектр периодичности модельной нуклеотидной последовательности. Несмотря на то, что период в 12 оснований имеет максимальную амплитуду, найденная характеристическая закономерность выделяет 60 оснований как длину истинного периода. Реконструкция этого же спектра с периодом в 12 оснований (Рис.2б) приводит к резко

отличной от Рис.2а картине спектра, что подтверждает истинность периода в 60 оснований.

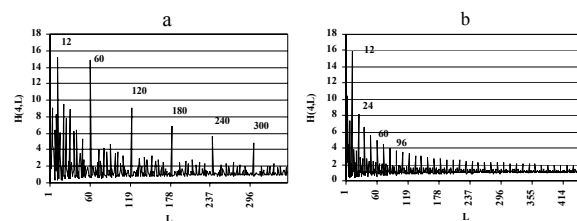


Рис.2. а – Показан общий спектр профильной периодичности на модельной нуклеотидной последовательности длиной 18,000 оснований с истинным периодом в 60 оснований. L – длина тестируемого периода, $H(4,L)$ – нормированная χ^2 -амплитуда тестируемого периода, вычисляемая согласно (4) в [1]. **б** – реконструкция спектра периодичности по матрице профильной периодичности периода в 12 оснований на той же нуклеотидной последовательности.

На основе найденной характеристической закономерности в работе предложен алгоритм выделения истинного периода непосредственно по спектру периодичности. Применение разработанного алгоритма к модельным биологическим последовательностям и к реальным нуклеотидным последовательностям из базы данных TRDB [2] показало его практически 100%-ую надежность.

Разработанный алгоритм является важным звеном для компьютерного поиска периодичности и скрытых tandemных повторов в биологических последовательностях.

Литература

- [1] M. Chaley N. Nazipova, V. Kutyrkin. A comparison of efficiency of the statistical criteria for the latent periodicity revelation. ICMBB06, 2006.
- [2] Tandem Repeats Database Web site, 2006. <http://tandem.bu.edu/cgi-bin/trdb/trdb.exe>

Сравнение эффективности статистических критериев выявления скрытой периодичности

М.Чалей, Н.Назипова¹, В.Кутыркин²

¹Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия

Email: maramaria@yandex.ru, nnn@impb.psn.ru

²МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

В работе проведен сравнительный анализ эффективности методов выявления скрытой периодичности, основанных на статистических критериях проверки однородности символьных последовательностей. Наряду с известными, рассмотрены методы, основанные на не применявшихся ранее статистиках. Сравнение эффективности методов проводилось на реальных последовательностях с известной структурой периодичности и модельных последовательностях с заданной простой структурой скрытой периодичности. Для этого в работе предложен метод стохастического моделирования таких последовательностей. Показано, что не рассматриваемая ранее нормализованная χ^2 -статистика Пирсона наиболее эффективна на нуклеотидных последовательностях, и не уступает по эффективности применяемой ранее статистике информационного содержания.

1 Введение

Понятие скрытой периодичности в наиболее общем виде было введено в работе [1]. Благодаря простоте и эффективности использования, среди множества методов ее выявления при автоматизированном поиске в больших массивах данных можно выделить методы, в основе которых заложены статистические критерии проверки однородности символьных последовательностей. Математическое обоснование этих методов дано в [2,6]. Часть этих методов осталась без применения к анализу биологических последовательностей. При автоматизированном поиске скрытой периодичности желательно использовать наиболее чувствительные к ней критерии. Однако ранее сравнения статистических критериев проверки однородности не проводилось. Настоящая работа посвящена сравнительному анализу эффективности таких критериев.

2 Материалы и методы

2.1 Реальные последовательности с известной структурой скрытой периодичности

Чувствительность критериев к простой структуре скрытой периодичности испытывалась на последовательностях с известными тандемными повторами в геномах микроорганизмов [4] и известных повторах в белках [7].

2.2 Модельные последовательности с простой структурой периодичности

Модельные нуклеотидные и аминокислотные последовательности со скрытой периодичностью генерировались по стохастически заданным матрицам профиля периодичности – матрицам $\Pi = (\pi_j^i)_L^K$, где $K=4$ для нуклеотидных и $K=20$ для аминокислотных последовательностей, L – длина периода. Элементы π_j^i удовлетворяют условию

$$\sum_{i=1}^K \pi_j^i = 1 \quad \text{для всех } j=1, \dots, L \text{ и задают частоты}$$

встречаемости символов типа « i » (нуклеотидов или аминокислот) в позициях периода j .

Согласно заданным матрицам профиля периодичности генерировались последовательности с длинами периода L от 2 до 9 букв, и от 10 до 9000 букв. Количество повторов R (фактор повторений) в последовательностях изменялось от 12 до 500.

2.3 Критерии выявления скрытой периодичности

Мерой отклонения от однородности в распределении символов по позициям тестируемого периода длины L в последовательности алфавита из K букв служила χ^2 -статистика ν , которая в зависимости от выбранного критерия имела вид:

а) нормализованная χ^2 -статистика Пирсона (ранее не использовалась)

$$\nu = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L \xi_{ij}^2 \quad \square \quad \chi^2_{(K-1)(L-1)}, \quad (1)$$

где $\xi_{ij} = (p_{ij} - P_i) / \sigma_i$,

$$\sigma_i^2 = P_i(1 - P_i) / (n/L), \quad P_i = f_i / n$$

– теоретическая вероятность появления i -той буквы в любой позиции последовательности длины n , f_i – количество i -той буквы алфавита в

последовательности, f_{ij} - количество i -той буквы в j -той позиции периода длины L и $p_{ij} = f_{ij} / (n/L)$ - частота i -той буквы в j -той позиции периода длины L ($n/L \leq 10$);

б) χ^2 -статистика Пирсона (использовалась в [3])

$$\nu = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L (f_{ij} - (f_i/L))^2 / (f_i/L) \approx \chi^2_{(K-1)(L-1)} \quad (2)$$

в) информационное содержание (использовалось в [5])

$$\nu = 2 \left(\sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^L f_{ij} \ln(f_{ij}) - \sum_{i=1}^K f_{i\cdot} \ln(f_{i\cdot}) - \sum_{j=1}^L f_{\cdot j} \ln(f_{\cdot j}) + n \ln(n) \right) \approx \chi^2_{(K-1)(L-1)}, \quad (3)$$

$$\text{где } f_{i\cdot} = \sum_{j=1}^L f_{ij}, \quad f_{\cdot j} = \sum_{i=1}^K f_{ij};$$

2.4 Нормированная χ^2 -амплитуда

Выражения (1)-(3) для выбранного уровня значимости $10^{-7} \times 100\%$ с критическим значением $\chi^2_{(K-1)(L-1)crit}$ позволяют оценить значимость испытываемого периода длины L величиной:

$$H(K, L) = \nu / \chi^2_{(K-1)(L-1)crit} \quad (4)$$

Значение $H(K, L) \geq 1$ в формуле (4) говорит о наличии в последовательности значимой скрытой периодичности длиной в L букв. Далее будем называть значение величины $H(K, L)$ нормированной χ^2 -амплитудой для периода L .

3 Результаты и обсуждение

Сравнение критериев, основанных на статистиках (1)-(3) показало, что нормализованная χ^2 -статистика Пирсона имеет большую чувствительность к скрытой периодичности на нуклеотидных последовательностях. Критерий информационного содержания может иметь некоторое преимущество на аминокислотных последовательностях с длинами скрытых периодов менее 10 аминокислотных остатков. На Рис.1 представлена выборка результатов, иллюстрирующая сделанные нами выводы.

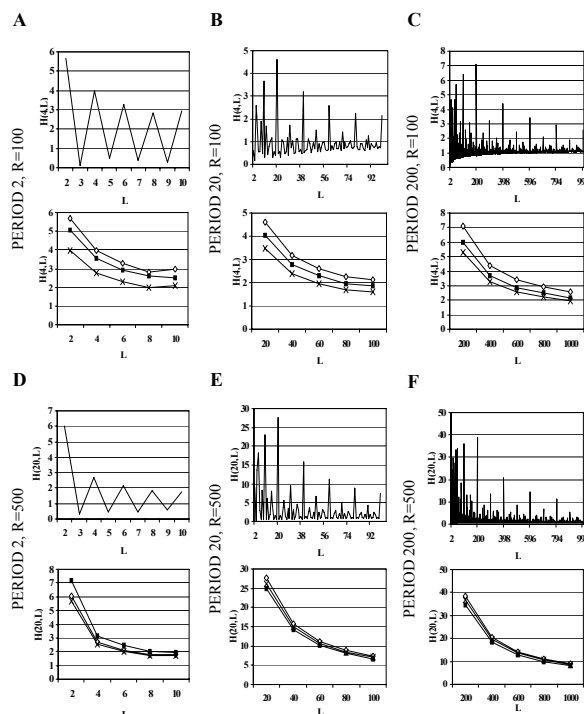


Рис.1. Сравнение чувствительности критериев χ^2 , рассматриваемых в данной работе, на модельных нуклеотидных (A,B,C) и аминокислотных (D,E,F) последовательностях со скрытой периодичностью с заданной длиной периода. R - количество повторов периода. L - длина тестируемого периода. $H(K, L)$ - нормированная χ^2 -амплитуда тестируемого периода, вычисляемая согласно (4), K - количество букв алфавита. Для схем (A-F) показаны спектры периодичности в соответствии с нормализованной χ^2 -статистикой Пирсона (верхняя схема), и значения $H(K, L)$ для пяти тестируемых периодов в соответствии с рассматриваемыми в работе статистиками (нижняя схема): $\diamond$ - нормализованная χ^2 -статистика Пирсона, $\times$ - χ^2 -статистика Пирсона, $\blacksquare$ - информационное содержание.

Литература

- [1] G. Benson. Tandem Repeats Finder: a Program to Analyze DNA Sequences. *Nucl. Acids Res.*, volume 27(2), pages 573-580, 1999.
- [2] H. Cramer. *Mathematical Methods of Statistics*. Stockholm, 1946.
- [3] D. Gatherer, N. McEwan Analysis of Sequence Periodicity in *E. coli* Proteins. *J. Mol. Evol.*, volume 57(2), pages 149-158, 2003.
- [4] Genomes, Polymorphism and Minisatellites Web site, 2006. <http://minisatellites.u-psud.fr>.
- [5] E. Korotkov, M. Korotkova, N. Kudryashov Information Decomposition Method to Analyze Symbolical Sequences. *Phys. Lett. A*, volume 312, pages 198-210, 2003.
- [6] S Kullback. *Information Theory and Statistics*. John Wiley & Sons, Inc. New-York, London, 1959.
- [7] Tandem Repeats in Protein Sequences Web site, 2006. <http://www.ncl-india.org/trips/>

Сравнительное исследование области генов *uvsW-rnlB-24* геномов бактериофагов Т4-типа

А.А.Зимин¹, Г.В.Микулинская², К.С.Фишман¹, Н.Н.Назипова³

¹Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН

²Филиал Института биоорганической химии РАН

³Институт математических проблем биологии РАН

nnn@impb.ru

Представлено сравнительное эволюционное исследование области *uvsW-rnlB-24* геномов Т4-типа семейства *Mioviridae*. Обнаружено, что данная область обнаруживает сильную вариабельность, обусловленную рядом рекомбинационных событий. Показан существенный вклад в этом процессе внутригенных и генных дупликаций. Выдвинута гипотеза о связи рекомбинационной активности данной области генома с наличием генов, кодирующих сайт-специфические нуклеазы, инициирующие генную конверсию.

Геномы бактериофагов являются одним из наиболее исследованных объектов как генетически, так и с точки зрения биоинформатики. Наибольшее число представителей вирусов прокариот, подробно описанных на сегодняшний день, относятся к бактериофагам Т4-типа семейства *Mioviridae*. Возможно, такое положение вещей обусловлено тем, что эта группа бактериофагов наиболее широко представлена в биоразнообразии вирусов прокариот. В связи с тем, что бактериофаг Т4 является классическим объектом молекулярной генетики, данная группа бактериофагов является генетически наиболее изученной. Представители этой группы вирусов имеют широкое прикладное значение - они используются в фаготипировании и являются потенциальными фаготерапевтическими агентами.

К настоящему времени определены последовательности и исследованы геномы ряда бактериофагов Т4-типа: Т4, RB49, RB69, JS98, 44RR, RB43, Aeh1, KVP40 и др. [1-4]. В цели данной работы входило более подробное сравнительно-эволюционное исследование области генома, содержащей так называемый «существенный» ген 24, кодирующий структурный компонент капсида, а также «несущественные» гены *uvsW*, *hoc*, *inh*, *segE*, *segD* и ген *rnlB*, кодирующий РНК-лигазу II. В связи с наличием в этой области большого числа «несущественных» генов допустима ее большая вариабельность. Авторы работы поставили перед собой задачу рассмотреть проявления и возможные механизмы появления такой вариабельности в одном из синтетических районов геномов бактериофагов Т4,

RB49, RB69, JS98, Aeh1, KVP40.

Результаты

Было показано, что данная область генома по длине варьирует у разных бактериофагов в достаточно широких пределах от 8640 до 12420 п.н. Если не учитывать длину консервативных фланкирующих генов *uvsW* и 24, то относительная вариабельность протяженности оказывается очень существенной. Изменение длины связано, в первую очередь, с появлением или делецией ряда коротких открытых рамок трансляции. Эти рамки характеризуются тем, что не удается приписать им функцию с помощью исследования сходства с известными белками, которое проводилось с помощью программы BLAST [5, 6].

Второй особенностью вариабельности этих областей геномов является появление у ряда бактериофагов рядом с исходными генами процессированных псевдогенов. Это, скорее всего, продукты дупликации ДНК. При этом псевдогены являются укороченными с 3'-конца по сравнению с исходными генами.

Третьим примером вариабельности является внутригенная изменчивость у генов *hoc* и *rnlB*. Это как разрывы в генах с образованием двух отдельных открытых рамок трансляции, кодирующих, вероятно, двухсубъединичные белки вместо односубъединичных, так и замена кодирующей части на полностью несходную кодирующую часть другой длины, либо изменение числа повторяющихся доменов внутри гена. Все это наблюдается при достаточно сильной консервативности последовательностей, окружающих эти гены. Последнее явление также связано с дупликацией генетического материала.

Выводы

Наблюдение подобных явлений позволяет предположить, что данная область геномов бактериофагов Т4-типа вовлечена в активные рекомбинационные процессы, которые, с высокой вероятностью, приводят к дупликации генетического материала.

Скорее всего, такие дубликации могут быть продуктами незаконченной рекомбинации, активированной репарацией двухцепочечного разрыва.

Данный район в геноме бактериофага T4 и ряде других геномов фланкирован генами *segE* и *segD*, кодирующими мобильные гены сайт-специфических эндонуклеаз. Данные эндонуклеазы катализируют образование двухцепочечного разрыва в области расположения такого гена и инициируют конверсию генов при его репарации. Наблюдаемые дубликации, скорее всего, и являются продуктом неправильного завершения данного вида рекомбинации.

Данная работа частично была поддержана грантами РФФИ № 04-04-97315научоград_а, №04-01-814 и №06-07-89274.

Литература

- [1] Miller ES, Kutter E, Mosig G, Arisaka F, Kunisawa T, Ruger W. Bacteriophage T4 genome. *Microbiol Mol Biol Rev.*, volume 67, number 1, pages 86-156, 2003.
- [2] Miller ES, Heidelberg JF, Eisen JA, Nelson WC, Durkin AS, Ciecko A, Feldblyum TV, White O, Paulsen IT, Nierman WC, Lee J, Szczypinski B, Fraser CM. Complete genome sequence of the broad-host-range vibriophage KVP40: comparative genomics of a T4-related bacteriophage. *J. Bacteriol.*, volume 185, number 17, pages 5220-5233, 2003.
- [3] Chibani-Chennoufi S, Canchaya C, Bruttin A, Brussow H. Comparative genomics of the T4-Like Escherichia coli phage JS98: implications for the evolution of T4 phages. *J Bacteriol.*, volume 186, number 24, pages 8276-8286, 2004.
- [4] Nolan JM, Petrov V, Bertrand C, Krisch HM, Karam JD. Genetic diversity among five T4-like bacteriophages. *Virol J.*, volume 3, number 1, page 30, 2006.
- [5] Altschul S.F., T.L. Madden, A.A. Schdffer, J. Zhang, Zh. Zhang, W. Miller, D.J. Lipman. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.*, volume 25, pages 3389-3402, 1997.
- [6] Schdffer, A.A., L. Aravind, Th.L. Madden, S. Shavirin, J.L. Spouge, Yu.I. Wolf, E.V. Koonin, S.F. Altschul. Improving the accuracy of PSI-BLAST protein database searches with composition-based statistics and other refinements. *Nucleic Acids Res.*, volume 29, pages 2994-3005, 2001.

Modeling energy transformations in the FPU-lattices with latent periodicity

A.V. Burianitsa, E.V. Korotkov

Bioengineering Center of Russian Academy of Sciences,
Prospect 60-tya Oktyabrya, 7/1, 117312, Moscow, Russia.
fax:7-095-135-0571
tel:7-095-135-2161
Email: bioinf@yandex.ru

Latent periodicity has been found in over 200 protein families. We suppose that latent periodicity can determine a spectrum of resonance oscillations in proteins. Method of Information Decomposition (ID) of symbolical sequences permitted to reveal the latent periodicity(LP) of amino acid sequences (AAS) (1-4). Received results show that LP is a common property for many protein families having different biological functions. Different protein families have different types of the LP. It is very interesting to discuss the possible biological meaning of the LP of AAS. We suppose LP can reflect very ancient processes of gene or protein origin by numerous tandem duplications. Or it is possible that the LP could be related with domain or spatial organization of proteins (1-4). However a conservation of the periodicity in AAS for long time shows that LP may correspond to some function. It is possible to assume that each type of LP can create an own frequency spectrum of oscillations in AAS. This spectrum should depend on the period length and the type of amino acids which create the LP. Thermal moving of molecules of water may excite oscillations exactly on these own frequencies of a protein. The spectrum of these frequencies should be specific for biological functions carrying out by a protein. If a protein carries out the certain enzyme reaction than own resonance frequencies of a protein should be specific for substrate transformations.

Methods and Algorithms

Latent periodicity (LP) found by the ID method was used as the primary profile for search of the LP in protein families with the possibility of deletions and insertions of the symbols in AAS (5). Swiss-Prot data bank was scanned by the primary profile with using of the modified profile analysis⁵ for search of AAS that have a statistical important level (score>6.0) of cyclic alignment against the primary profile (2, 3). After this scanning the profile was recalculated with using of found cyclic alignments that belong to the protein family where the primary profile was detected. At the same time cyclic alignments belong to other protein families were considered as a noise (2, 3). The recalculated profile was used for the new scanning of Swiss-Prot data bank. New statistical

important AAS with cyclic alignment against the recalculated profile were not revealed after 5-7 iterations. And as result the LP was revealed for more than 80% of proteins from the protein family where the primary profile was detected firstly. At the present time different types of the LP were found in the 200 protein families, such as protein kinases, cytochromes, NAD⁺ binding sites. These protein families contain more than 6 thousands of proteins from Swiss-Prot data bank. Full list of the proteins families can be received from web site <http://victoria.biengi.ac.ru/dbproteins>.

To prove our hypothesis about the specific resonant frequencies we have presented a numerical analysis of the Fermi–Pasta–Ulam (FPU)-model with different boundary and initial conditions. The FPU model consists of a long chain of particles interacting with their nearest neighbours through nonlinear springs. For the nonlinear part main attention was paid to the simple case of quadratic additional term. In our model all the particles had various masses (equal the masses of amino-acid residues in the concerned amino-acid sequence). Thus for the quadratic force (called the α -model) the corresponding partial differential equations are

In the first stage of our numerical experiment we have chosen the lattice with the null initial conditions and boundary conditions in the form of one fixed end and the other end undergoing periodic effect ($x_0(t)=\sin(\omega t)$, $x_{N+1}(t)=0$). At the next stage we have chosen periodic boundary conditions, in which the first and the last particle are identified, i.e. $x_0 = x_N$ for all time. The FPU lattice with periodic boundary conditions models is a circular string.

Implementation and Results

The first interpretation of the model provides an interesting result when there is a period in the distribution of the masses in a lattice. The comparison of the spectral density curves for the cases of periodic and random mass distribution in the lattice is shown on the Fig.1. The lattice contains 100 masses and the observation period is about 105 iterations. The Fig.1 represents that periodicity of masses is conducive to create specific spectra composed of detailed frequency “pockets”. At the same time energy was flowing into the lowest modes. These unique characteristics didn't

take place in the lattices with the random mass allocation. Also it was achieved that the increase of the period lengths can lead to the growth of the number of such frequency pockets.

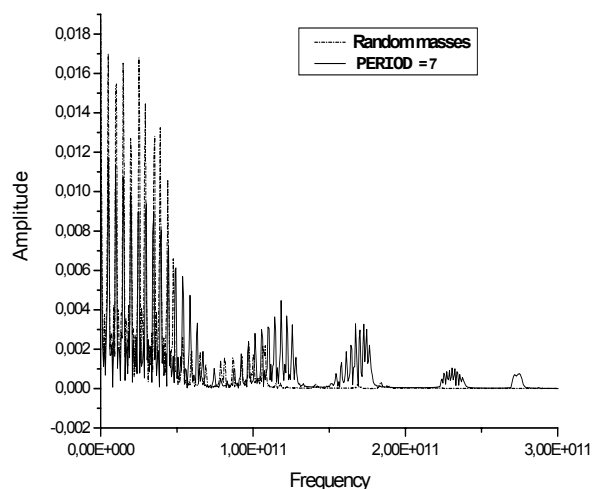


Fig.1

Further research was connected with the analysis of real amino-acid sequences that had latent periodicity in their structure. We have investigated lattices with different latent periods (i.e.2, 4, 7, 9 and so on). Here we have used the second type of boundary conditions. And for the initial conditions we considered thermal moving of molecules of water.

It is significant that in this case the spectra contain one specific frequency though the spectra of random sequence don't have such property. This characteristic property was found in the sequences of such enzymes like Maltase and Alpha-alpha-trehalose-phosphate synthase, which have strong catalytic activity (Fig.2). For example, the second enzyme is involved in holding together the trehalose synthase complex, and conferring sensitivity to physiological concentrations of phosphate and to fructose 6-phosphate and its molecular function is enzyme regulator activity.

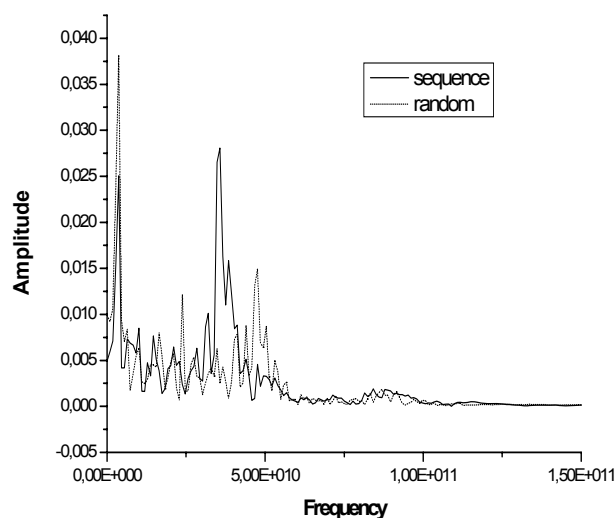


Fig.2

Discussion

Discovery of the LP of protein families may evidence that a considerable part of known proteins may work as a resonance molecular machine that uses pumping of thermal energy in own resonance frequencies. The results of this work show that thermal energy can be accumulated in resonant frequencies of protein molecule. These frequencies are defined of latent periodicity of the amino acid sequences. The effective temperature of these frequencies can be too much more than temperature of surrounding medium. This effect can permit enzyme to realize the biochemical reaction without any additional energy.

References

- [1] Korotkov, E.V., Korotkova, M.A., Kudryashov, N.A. Information decomposition method to analyze symbolical sequences. *Phys. Lett. A* 312, 198-210 (2003)
- [2] Laskin AA, Kudryashov NA, Skryabin KG, Korotkov EV. Latent periodicity of serine-threonine and tyrosine protein kinases and other protein families. *Comput Biol Chem.* 2005 29, 229-243.
- [3] Turutina VP, Laskin AA, Skryabin K.G., Kudryashov N.A. and Korotkov EV, "Latent periodicity of many protein families", *Biochemistry*, 2006, 71, 18-31.
- [4] Korotkova, M.A., Korotkov, E.V., Rudenko, V.M. Latent periodicity in protein sequences. *J. Mol. Model.* 5, 103-115 (1999)
- [5] Frenkel F.E., Chaley M.B., Korotkov E.V., Skryabin K.G. "Evolution of the tRNA-like sequences and genome variability" *Gene*, v.335C: 57-71, 2004.

Search and Classification of Potential Minisatellite Sequences from Bacterial Genomes

A.A.Shelenkov, E.V.Korotkov

Bioengineering Centre of Russian Academy of Sciences, Prospect 60-tya Oktyabrya, 7/1,
117312 Moscow, Russia
fallandar@mail.ru

A new method and algorithms for *de novo* identification of latent periodical sequences which can be considered as potential micro- and minisatellites are presented. A remarkable feature of this method is its ability to identify fuzzy or loose repeats (e.g., possible ancient microsatellites) that can not be revealed by other methods.

1 Introduction

The presence of repeated sequences is a common feature for both eukaryotic and prokaryotic genomes. It has been suggested that the repeats themselves produce unusual physical structures in the DNA, causing polymerase slippage and the resulting amplification. The other potential role for tandem repeats is gene regulation, in which the repeats may interact with transcription factors, alter the structure of the chromatin or act as protein binding sites. In the last few years, tandem repeats have been increasingly recognized as markers of choice for genotyping a number of pathogens.

Tandem repeats are usually classified among satellites (spanning megabases of DNA, associated with heterochromatin), minisatellites (repeat units in the range 6-10 bp, spanning hundreds of base-pairs) and microsatellites (repeat units in the range 2-5 bp, spanning a few tens of nucleotides). Microsatellites or simple sequence repeats are tandemly repeated DNA sequences found in varying abundance in most genomes. These repeats have been extensively used for genetic mapping and population studies. Microsatellites are frequently polymorphic with the number of repeat units varying between organisms. Polymorphic minisatellites are also found in bacterial genomes, in which they have proven to be a powerful tool for bacterial strain identification.

2 Materials and Methods

2.1 General notes

Our search for the potential minisatellites was focused on the bacterial genomes since their size allows finishing the computations in a reasonable amount of time and since the periodical sequences found yield the evident practical application – they can be used in PCR analysis. In bacterial genomes it is possible to find the very old or “ancient” microsatellites possessing very fuzzy periodicity. These ancient sequences are of great biological interest since they are usually highly polymorphous and thus can be used as genetic markers.

The method proposed consists of three parts – usage of Information Decomposition method [2] to obtain the initial data, classification of the results found and the usage of Modified Profile Analysis for searching the sequences with indels [1].

2.2 Information decomposition

Information Decomposition (ID) is a spectrum representing the statistical significance of mutual information for periods of various lengths in the analyzed symbolical sequence. Mutual information between the sequence of interest and artificial symbolical periodic sequences can be used to obtain an ID spectrum. Let the sequence under consideration has a length L . We generate random sequences possessing the periodicity with a period length equal to from 2 to $L/2$ using numbers as symbols. The artificial sequence with period length equal to n symbols can be presented as: $1,2,\dots,n, 1,2,\dots,n,\dots$. Further, we can determine the mutual information $I(n,k)$ between the analyzed sequence and each of the artificial periodic sequences.

To do this, we fill the $(n \times k)$ matrix M where n shows the period length of the artificial periodic sequence used, and k is the size of the alphabet of the sequence under study. The elements of this matrix are equal the numbers of coincidences of ij ($i=1,2,\dots,n$; $j=1,2,\dots,k$) type between sequences compared.

For ID construction it is necessary to take into account that the value $2I(n,k)$ is distributed as χ^2 with $(n-1)(k-1)$ degrees of freedom. To estimate the statistical significance of $I(n,k)$ the Monte-Carlo method is used by means of $Z(n,k)$ calculation using formula

$$Z(n,k) = \{I(n,k) - \overline{I(n,k)}\} / \sqrt{D(I(n,k))}$$

where $I(n,k)$ and $D(I(n,k))$ show the average value and deviation of the $I(n,k)$ value, for a set of random matrices with the same sums of rows and columns as in the initial matrix $M(n,k)$.

The region of the sequence under study is considered to be periodic if the statistical significance Z for this region is greater than some threshold value.

2.3 Classification

General comparison scheme between the vectors was as follows. At first we performed the pairwise comparison of all the initial periodicity vectors. For each pair of vectors we calculated the Pearson statistics value as it was described above. While making a comparison, we took into consideration all cyclic permutations of vectors' columns, which was necessary because of uncertainty of period start position. A

possibility of classic DNA inversions was also considered in this calculation.

On a second step, we chose the two vectors for which the value of the Pearson statistics was minimal. If this value was corresponded to accidental probability of less than or equal to 5%, then these two vectors were combined via recapitulation of their elements. The elements of a new vector were calculated as weighted sums of the elements of two source vectors. The contribution of the specific vector to the sum was the greater the higher was the number of vectors that had been already merged into it. A cyclic permutation, fixed inverse and complementary transformation were considered while making the vectors' combination. Such a new vector was then normalized again to the unity. After this we returned to the first step, but we have excluded two merged vectors from the set and replaced them by one vector representing their combination.

The process of vector comparison and merging had been continued until the minimal value of the Pearson statistics for the set of vectors became greater than the χ^2 value corresponding to 5% level. The vectors that were left up to this moment were considered as the periodicity classes.

2.4 Modified Profile Analysis

We have used the dynamic profile alignment approach [1], which takes into account divergence of sequences as due to spot mutations and also indels. The method unites algorithms of dynamic programming for finding the best alignment with analysis of position specific nucleotides as in a profile [2]. Since optimal alignment of analysed sequence has been built against class matrix, that represents distribution of base weights over consensus positions, here we will use a term of alignment against position-specific weight matrix.

We have used a dynamic algorithm for finding local similarity, also known as the Smith-Waterman algorithm [3], to align the GenBank sequence being analysed against PSWM.

To determine the statistical significance of the found alignment of GenBank sequence, the probability of alignment of the given PSWM against random sequences with the same symbol composition needs to be estimated. Distribution of global alignment weight values is well approximated by a normal function. Therefore, to determine the statistical significance of the found local alignment we have assumed it to be a global one during imitation modelling (Monte-Carlo). In such a case most calculations could be carried out before the data bank scanning.

As a measure of statistical significance, we have determined the Z-score; that is, the normalised deviation of the found sequence alignment weight from the average weight of random sequences alignment against PSWM.

3 Results

Making a search for the latent dinucleotide periodicity in prokaryotic genomes from the GenBank-137 by using the ID method, we have found 455 loci possessing the periodicity of such a type at level of $Z\text{-score} \geq 5$ since the applying of the Monte-Carlo method shown that the number of "noisy" sequences (that is, the sequences that are not significantly periodic) in the set of the sequences found with $Z \geq 5$ is less than 5%.

All 455 loci were classified by the latent period type as it was described above in Methods section. As a result, 45 classes have been discriminated; each of them combined three or more loci of dinucleotide periodicity. The total number of loci belonging to classes was 221.

We made the search using the method of Modified Profile Analysis for 45 classes obtained on the previous step. Each class matrix was used for scanning through all bacterial loci in GenBank. 27087 sequences possessing latent periodicity corresponding to the frequency matrices of periodicity classes have been found. Such a big number in comparison with the 455 sequences that were found originally gives a reason to suggest that these sequences consist of strongly diverged tandem duplications. The periodicity of these possible ancient microsatellites is fuzzy, so it can not be found by information decomposition only.

References

- [1] Korotkov, E.V., Korotkova, M.A., Rudenko, V.M., 2000, MIR: family of repeats common for vertebrate genomes, *Mol. Biol. (Mosk)*, 34(4):553-9. Russian
- [2] Korotkov, E.V., Korotkova, M.A., Kudryashov, N.A. 2003, Information decomposition method to analyze symbolical sequences. *Phys. Let. A.*, 312, 198-210.
- [3] Smith, T.F., Waterman, M.S. 1981. Identification of common molecular subsequences, *J. Mol. Biol.*, 147, 195-197

Code physics of secondary structure of water-soluble proteins

B.V.Shestopalov

Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

shest@mail.cytspb.rssi.ru

As a part of a new science, the code physics, the code physics of secondary structure of water-soluble proteins and the basis of the code physics of tertiary structure of water-soluble proteins have been developed.

1 Basis of theory

At this stage of the theory realization the code physics of water-soluble proteins in application to decision of the problem of determination of protein three-dimensional structure from amino acid sequence can be described as follows: 1) firstly, stable alpha-helices, possible on the basis of the code physics of secondary structure, are formed; 2) then alpha-helical complexes are formed, if not less than two stable alpha-helices exists, and additional alpha-helices can be formed, induced by interactions of amino acids in the tertiary structure; 3) then stable beta-strands, possible on the basis of the code physics of secondary structure, are formed in the regions of protein chain which are free of the stable alpha-helices and this strands can be seeds of the beta-sheets formation with possible participation of the beta-strands, formed on the basis of the code physics of secondary structure in the regions already occupied by stable alpha-helices; 4) on formation of the beta-sheets additional beta-strands can be formed, induced by interactions of amino acids in the tertiary structure; 5) the beta-sheets with participation of the beta-strands, formed on the basis of the code physics of secondary structure in the regions already occupied by stable alpha-helices, can be formed only if a substitution of the alpha-helices for the beta-strands are favored by the principles of the code physics of secondary structure and by the Pauling-Corey rule of hydrogen bonds saturation.

In the code physics of secondary structure of water-soluble proteins a new definition of the three-state model secondary structure is proposed: the secondary structure of a protein is a protein chain conformation, formed in the result of interactions between amino acids i and $i+4$ within alpha-helices, i and $i+2$ within beta-strands, and i and $i+1$ within coil regions.

2 Application of theory

Using the developed fragment of the code physics of water-soluble proteins one can calculate the three-state model secondary structure, defined as a sequence of alpha-helices, beta-strands and regions of other structures (conventionally named as «coil»), formed before a formation of tertiary structure, that is, formed with participation of interactions within the region (i , $i+4$) only and therefore without modifications influenced by the interactions specific for tertiary structure. It has been

shown that the less interactions specific for tertiary structure are the nearer calculated structure to observed one is [2]. Upon increasing of interactions specific for tertiary structure one can investigate their influence on the secondary structure formation and mechanism of the tertiary structure formation.

An application of the code physics of secondary structure of water-soluble proteins to a search of protein similarity has been investigated and on the basis of the result obtained it has been concluded that in the case of such application code numbers instead of secondary structure calculated ought to be used because of more information content of code numbers (see Methods).

3 Methods

Unique tables of conformational propensities for the above mentioned amino acid pairs have been obtained. Only X-ray protein structures have been used for this purpose because NMR structures should not be used for this purpose [1]. In the tables the conformational propensities are characterized by code numbers therefore the conformational propensities can be compared quantitatively. Being added within alpha-helices, beta-strands and coil regions they can be used for evaluation of conformational propensities of any region of protein chain. An influence of different parameters on the tables has been investigated, such as: content of alpha-helical, beta-structural and coil groups, a confidence level during statistical analysis and a number of dimensions in the polynomial distribution model, used for calculation of code numbers. This tables can be useful not only for the code physics of water-soluble proteins but for various fields of fundamental and applied research also. Special computer program is done (Mavropulo-Stoliarenko G.R, Shestopalov B.V.).

References

- [1] B.V. Shestopalov. Comparison of X-ray diffraction analysis and nuclear magnetic resonance from data on the identification of alpha-helices and beta-strands in the same proteins. In *Biophysics*, volume 50(6), pages 998-1001, 2005.
- [2] B.V. Shestopalov. Method of precise determination of secondary structure of water-soluble peptides. In Thesis of reports and posters of II Russian symposia on chemistry and biology of peptides, saint-Petersburg, page 135, 2005 (in Russian).

Effect of pH on the content of alpha-helix and beta-structure in proteins

B.V.Shestopalov

Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
shest@mail.cytspb.rssi.ru

Using data of the X-ray diffraction analysis for 100 three-dimensional crystal structures of 26 proteins, uniformly distributed among three main classes of alpha-helix-beta-structure classification and without potentially polyanion regions, 154 comparisons of alpha-helix and beta-structure content were made for the structures obtained upon different values of pH of the medium, pH values in the whole among all these proteins being distributed within interval from 1.5 up to 12.0, and a significant influence of pH of the medium upon size and localization of alpha-helices and beta-strands was not found.

1 Introduction

Many crystal three-dimensional structures of proteins, obtained at different pH values, are available now [1]. Here for the first time these data are analysed with the scope to answer the question about an influence of pH values of medium on the size and localization of alpha-helix and beta-structure in proteins. Such analysis is useful for understanding of operation of proteins in different environments and for technological applications of proteins, taking into consideration that alpha-helices and beta-strands form a backbone of the great majority of protein structures.

2 Materials and Methods

Firstly, search of the word "pH" was done using PDBsum databank [2]. Secondly, all the cases of structures with identical set of components, obtained at temperatures from 14 up to 25 degrees of Celsius and different pH values, a difference between the maximum and minimum being not less than 1.5, were selected. All the cases, except one, were for the crystal structures. Thirdly, data on secondary structures for every case were recorded from [2].

3 Results

In the whole data for 26 proteins, 102 structures (88 among them with resolution not worse than 2 angstrom) and 34 pH investigations were analyzed (for some proteins several pH investigations are presented, done for different sets of additions to their polypeptide chain) from 21 up to 567 amino acids in the chain. All the main alpha-

helix-beta-structure classes of proteins are presented equally. 154 comparisons of structures, obtained at different pH values, were performed and the pH-interval from 1.5 up to 12.0, which contains standard pK values of all the ionizable groups of proteins was covered.

As a rule, for single pH-investigations a difference between maximum and minimum numbers of alpha-helical and beta-structural amino acids was absent or was in the range of experimental mistake. An occurrence of rather significant differences are rare: one case for beta-structure (8 amino acids in cytochrome c peroxidase), two cases for alpha-helix (4 amino acids in myoglobin and 6 amino acids in cytochrome c peroxidase). Some condensation of differences, though insignificant, was observed for a decrease of pH values in the range from 9.5 up to 7.0: 44 cases from 61.

A conclusion derived from the results is: the pH changes investigated doesn't influence on an alpha-helical-beta-structural backbone of the proteins significantly.

The detailed description of this research is in press [3].

Acknowledgments

This study is supported by the Russian Foundation for Basic Research, project no. 04-04-48521a.

References

- [1] Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, volume 28(1), pages 235-242, 2000.
- [2] Laskowski R.A., Chistyakov V.V., Thornton J.M. PDBsum more: new summaries and analyses of the known 3D structures of proteins and nucleic acids. *Nucleic Acids Res.*, volume 33(D), pages 266-268, 2005.
- [3] Shestopalov B.V. Effect of pH on the content of alpha-helix and beta-structure in proteins. *Biophysics*, in press.

Largest List of Sequence Unique X-ray Protein Structures

B.V.Shestopalov¹, G.R.Mavropulo-Stoliarenko²

¹Institute of Cytology, RAS, Saint-Petersburg

²Saint-Petersburg state University

shest at mail.cytspb.rssi.ru

The largest list of sequence unique 2137 X-ray protein structures is presented using the largest list of sequence unique protein structures from EVA server. Using the list, occurrences of amino acid pairs (i, i+k), with k from 1 up to 4, in secondary structures have been obtained.

1 Introduction

More than 35000 three-dimensional structures of proteins are available now, more than 99% of them being obtained by two methods, the X-ray crystal diffraction and nucleic magnetic resonance (NMR) [1].

For some purposes the subset of unique structures is necessary. Now the largest list of sequence unique protein structures is available from EVA server ([2, 3]. In this list the structures obtained by different methods are placed together. Recently, using parallel X-ray and NMR structures for the same proteins, it has been shown that in the NMR structures the quantity of identified alpha-helical and beta-structural amino acids is less than in the X-ray partners [4]. It has been concluded that for investigations of secondary structures it is not reasonable to use databases composed of structures obtained both by X-ray and NMR methods.

Here the largest list of sequence unique 2137 X-ray protein structures is presented. The list has been obtained using the largest list of sequence unique protein structures from EVA server [2, 3]. Using the list occurrences of amino acid pairs (i, i+k) in secondary structures, with k from 1 up to 4, have been obtained.

2 Methods and Results

Database has been obtained using the list of unique protein structures, release of 2927 structures [3].

Firstly, the list has been divided into a group of 2149 structures, obtained by X-ray structural analysis of crystals, and a group of 778 structures, obtained by other methods, mainly NMR; secondly, 119 protein structures from the first group have been excluded because of problems with data on amino acid sequence, secondary structure or conditions of obtaining and all the second group has been excluded also; thirdly, 107 X-ray protein structures from the Protein Data Bank [1] has been added to the rest of the first group (these structures are acceptable substitutions of some excluded structures, found for the same proteins or their homologs, difference in amino acid sequence being not more than 5%). Amino acid sequences and secondary structures, obtained by Kabsch and Sander method [5], were from the Protein Data Bank [1]:

(ftp://ftp.rcsb.org/pub/pdb/derived_data/pdb_seqres.txt
и ftp://ftp.rcsb.org/pub/pdb/derived_data/ss.txt).

For obtaining of occurrences of amino acid pairs (i, i+k), with k from 1 up to 4, in secondary structures these structures have been transformed in sequences of alpha-helices not less than 5 amino acids length, beta-strands not less than 3 amino acids length, coil regions (other regions). Alpha-helical and beta-structural pairs are those that completely inserted in corresponding regions, coil pairs are all other pairs.

Number of pairs for k=1 are: 507393 totally, 286239 in coil, 75852 in beta-strands, 145302 in alpha-helices. For k>=2 the number of pairs for helices and strands, evidently, is less and for coil is more than for k=1.

The pair occurrences then have been normalized using different normalization procedures.

The pair occurrences have been calculated using specially created computer program.

Acknowledgments

This study is supported by the Russian Foundation for Basic Research, project no. 04-04-48521a.

References

- [1] Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, volume 28(1), pages 235-242, 2000.
- [2] Rost B. Twilight zone of protein sequence alignments. *Protein Engineering*, volume 12, pages 85-94, 1999.
- [3] EVA. Web site, 2001. <http://cubic.bioc.columbia.edu/eva/index.html>.
- [4] Shestopalov B.V. Comparison of X-ray diffraction analysis and nuclear magnetic resonance from data on the identification of α -helices and β -strands in the same proteins. *Biophysics*, volume 50(6), pages 862-864, 2005.
- [5] Kabsch W., Sander C. Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. *Biopolymers*. volume 22, pages 2577-637, 1983.

Моделирование водной оболочки В-ДНК методом Монте-Карло с использованием параллельных вычислений

А.В. Теплухин

Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино, Россия
tepl@impb.psn.ru

This document presents original software designed for high-performance simulations in structural biology as well as in material sciences. A new approach (in the context of Monte Carlo method) to computer simulation of mesoscopic ($\sim 10^6$ atoms) molecular aggregates was implemented. It based on original parallel algorithm that allows Metropolis sampling routine for several (depending on number of available processors) particles simultaneously. Atom-atom potential functions and space decomposition ideology were employed to distribute the simulation box between available processors, so each processor will monitor the atoms (or atomic groups) in smallest region of simulated system. Of course, neighboring processors should exchange some data to correctly treat molecular motion from one region to another. FORTRAN77 operators and standard MPI calls were used. A number of computer experiments (water shell structure for several DNA fragments) were carried out using from 8 to 729 processors of MVS15000BM supercomputer at Joint Supercomputer Center of Russian Academy of Sciences (<http://www.jscc.ru>, Moscow, Russia) and excellent scalability was demonstrated. The software presented here will give researches an opportunity to more fully exploit the power of modern (and next-generation) supercomputers to better understand macromolecular structure and will find many applications in such fields like protein (as well as DNA) engineering and improved drug design.

1 Введение

Изучение структурных аспектов гидратации ДНК является важнейшим этапом в понимании механизмов молекулярного «узнавания», обеспечивающих нормальное функционирование генетического аппарата живой клетки. Однако, получение информации о местах контакта с ДНК водных молекул (например, с точностью до 0.15 нм), представляет собой сложнейшую задачу, как для экспериментальных, так и теоретических методов исследования. О расположении атомов водорода молекул воды известно еще меньше.

Попытки прямого расчета плотности вероятности обнаружения центра молекулы воды в заданной точке (в цилиндрической или декартовой системе координат с шагом сетки 0.033 или 0.025 нм), предпринимавшиеся ранее для изучения строения водной оболочки фрагментов ДНК методом компьютерного моделирования [1, 2], позволили выявить некоторые структурные элементы уже на таких простых моделях. Серьезным препятствием в использовании этого подхода стала низкая точность значений плотности, рассчитываемых на обычных компьютерах (из-за малости выборки конфигураций).

Новые программы, разработанные автором [3], позволяют решать эту проблему даже при изучении больших (десятки пар нуклеотидов) фрагментов ДНК за счет использования параллельных вычислений на многопроцессорных комплексах.

2 Методика и результаты моделирования

Небольшие системы (2-3 тысячи атомов) относительно легко рассчитываются на современных персональных компьютерах. Однако размеры моделируемых ячеек в таких системах оказываются слишком малыми для выявления масштабов структурных корреляций водного окружения ДНК. Преодоление этой проблемы требует рассмотрения моделей, содержащих несколько сотен тысяч атомов. Использование последовательных алгоритмов для решения таких задач становится крайне неэффективным не только из-за роста объемов вычислений при выполнении расчетов, но и в связи с необходимостью размещения очень больших массивов данных в оперативной памяти компьютера. Обычно расчеты подобных систем выполняют на многопроцессорных комплексах путем параллельных вычислений.

Для этого моделируемая элементарная ячейка кубической формы представляется в виде совокупности кубов меньшего объема, образующих регулярную пространственную решетку. Каждый из процессоров, задействованных в решении данной задачи (одинаковые для всех процессоров

инструкции, но разные данные), занят расчетами движения молекул своего куба.

Таким образом, многопроцессорная вычислительная среда дает возможность одновременного выполнения нескольких испытаний по алгоритму Метрополиса, что существенно ускоряет расчеты. Корректность вычислений по такой параллельной схеме возможна при условии статистической независимости частиц (обеспечивается за счет обрезания радиуса взаимодействия между молекулами), одновременно изменяющих свое положение в пространстве на каждом шаге расчетов методом Монте-Карло. Кроме того, в памяти каждого задействованного процессора должна храниться и своевременно обновляться информация, необходимая для расчета энергии взаимодействия компонентов соответствующего куба с молекулами из окружающих кубов. В результате такой организации вычислений, любые одновременно испытываемые молекулы всегда находятся на расстояниях, превышающих величину радиуса взаимодействия, а значит, не могут оказывать влияния на движение друг друга в рамках нашей модели.

Компьютерное моделирование гидратации двуспиральных фрагментов В-ДНК (по два конформера для $dA_{12}:dT_{12}$ и по одному для $d(ApT)_6:d(ApT)_6$, $dG_{12}:C_{12}$ и $d(GpC)_6:d(GpC)_6$) проводилось методом Монте-Карло (процедура Метрополиса для NVT-ансамбля) на 27 процессорах (для каждого додекамера) на суперкомпьютере MVS15000БМ МСЦ РАН.

Исследуемый фрагмент ДНК помещался в центре элементарной ячейки кубической формы (размер ребра – 6.15 нм). Оставшееся пространство ячейки заполнялось до достижения нормальной плотности ~7.5 тысячами молекул воды. Для устранения поверхностных эффектов на ячейку налагались периодические граничные условия.

В процессе моделирования молекулы воды совершали тепловое движение при температуре 300К, а конформация додекамера-аниона фиксировалась («жесткая» модель ДНК). Координаты атомов фрагментов ДНК рассчитаны на основе данных, предоставленных В.Б.Журкиным (для $poly(A:T)$) и В.И.Полтевым (остальные). 5'-концевые $-CH_2-PO_4$ заменены CH_3 - группами, а 3'-концевые кислороды – OH-группами.

Энергия межмолекулярных взаимодействий вычислялась методом атом-атомных потенциальных функций [4].

Для всех исследованных систем генерировались выборки по 62 миллиона конфигураций (в пересчете на одну молекулу воды). Из них первые 2 млн. предназначались для приведения систем в состояние термодинамического равновесия и не использовались в расчете изучаемых характеристик.

Плотности распределения вероятности рассчитывались по пространственной сетке с шагом 0.025 нм для кислородов и (отдельно) водородов воды.

Разработанная методика позволила не только установить наиболее вероятные места связывания водных молекул, их ориентацию и альтернативные варианты, но и выявить особенности, определяемые либо конформацией дуплекса, либо нуклеотидной последовательностью.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: гранты № 04-01-00814 и № 04-07-90402.

Литература

- [1] F. Eisenhaber, J.H. Mannik, V.G. Tumanyan. Structural Principles of B-DNA Grooves Hydration in Fibers as Revealed by Monte Carlo Simulations and X-ray diffraction. In *Biopolymers*, volume 29, pages 1453-1464, 1990.
- [2] M. Feig, B.M. Pettitt. Modeling High-resolution Hydration Patterns in Correlation with DNA Sequence and Conformation. In *J. Mol. Biol.*, volume 286, pages 1075-1095, 1999.
- [3] А.В. Теплухин. Многопроцессорное моделирование гидратации мезоскопических фрагментов ДНК. *Математическое моделирование*, том 16(11), с. 15-24, 2004
- [4] A.V. Teplukhin, G.G. Malenkov, V.I. Poltev. Monte Carlo Simulation of DNA Fragment Hydration in the Presence of Alkaline Cations Using Novel Atom-atom Potential Functions. In *J.Biomol.Struct.Dyn.*, volume 16(2), pages 289-300, 1998.

Анализатор траекторий молекулярной динамики

И.В.Лихачев¹, Н.К.Балабаев²

¹Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино

²Пущинский государственный университет
ilya_lihachev@mail.ru

Представлена программа TAMD (Trajectory Analyzer of Molecular Dynamics), предназначенная для визуализации и нахождения простейших геометрических и динамических характеристик траекторных файлов молекулярных систем. Программа является удобным инструментом для первоначального анализа структуры и динамического поведения макромолекулы.

1 Введение

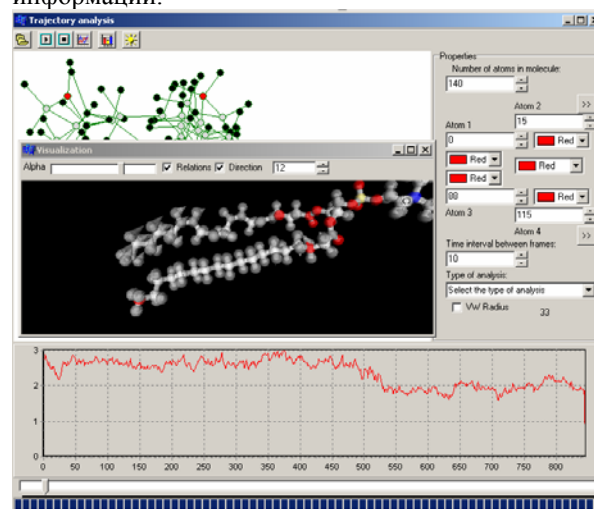
Результатом сложных молекулярно-динамических расчетов являются траектории движения всех атомов ($\equiv$ траектория молекулярной системы). Обычно координаты атомов записываются через определенные промежутки времени на магнитный диск в виде последовательного массива записей. Процесс расчета траектории и ее запись на диск порой длится много часов, а иногда дней и месяцев. Как правило, такая траектория не является единственной, поскольку поведение молекулярной системы может отличаться в зависимости от условий среды (температура, давление, граничные условия), начальной структуры, изменений в химическом составе и т.п. Для работы с накопленными траекторными файлами необходимы удобные программные инструменты.

В настоящее время имеется достаточное число коммерческих и некоммерческих программ для визуализации структуры макромолекулы, записанной в формате Protein Data Bank [1]. Такие программы рассчитаны на анализ как статической структуры молекулярного объекта (RasMol, RasTop и др.) так и визуализации молекулярной динамики (VMD и др.). В то же время, имеется насущная потребность в простых и удобных инструментах для первоначального быстрого просмотра содержимого траекторных файлов (в форме молекулярного кино) и получения простых структурных и динамических характеристик моделируемой молекулярной системы. Проведение такого анализа в интерактивном режиме может служить как для первоначальной характеристики молекулярной системы, так и для планирования проводимых вычислительных экспериментов. Именно эти задачи и были поставлены при разработке программы TAMD – Анализатора траекторий молекулярной динамики.

2 Описание программы

Программа TAMD (Анализатор траекторий) запускается одним обращением к выполняемому модулю. Вся дополнительная информация о местоположении траекторного и структурного файлов (trj-файл и pdb-файл) и указания о выборе фрагмента и типе и параметрах обработки указываются в интерактивном режиме в диалоговом окне. Работа с программой аналогична работе с большинством Windows-приложений.

Главное окно (см. рисунок) содержит такие элементы, как панель инструментов с всплывающими подсказками; прямоугольное подокно для вывода текущей проекции выбранного фрагмента моделируемой системы в процессе ввода или просмотра траектории; панель параметров для указания сведений о молекулярной системе и обработках; панель вывода графической информации.



Отдельное окно служит для визуализации молекулярного движения выбранного фрагмента с возможностью изменения точки зрения, масштаба изображения, вида молекулярной модели, прозрачности атомов и пр.

Положение бегунка на временной шкале в главном окне указывает на текущий кадр траектории. Захватывая и перемещая его мышью можно возвращаться к предыдущим или переходить к последующим моментам времени и возобновлять просмотр или обработку траектории, начиная с этого момента.

Помимо визуального анализа траектории (молекулярного кино) в программу в настоящее время включены такие возможности как:

- графическое представление временного поведения и статистических характеристик для

расстояний между заданными атомами или группами атомов;

- анализ поведения углов между заданными векторами в молекулярной системе;
- поведение радиуса инерции макромолекулы;
- Фурье-анализ временных рядов (графиков указанных выше величин) с целью выявления характерных частот в поведении молекулярной системы.

3 Особенности реализации

Программа написана в среде разработки Borland C++ Builder 6.0. Выбор обусловлен следующими особенностями среды:

- богатая встроенная библиотека VCL, которая уменьшает трудозатраты как на создание графического интерфейса, так и на написание многих типовых операций;
- возможность обращения напрямую к функциям API Windows, что в некоторых ситуациях может значительно ускорить выполнение системных операций, таких как чтение с диска;
- математическая мощь языка C/C++.

Для построения перспективной проекции была использована библиотека OpenGL, которая использует аппаратные возможности современных графических карт, что существенно снижает загрузку центрального процессора. Также эта библиотека позволяет достичь результата, приятного и удобного для восприятия человеком.

Особое внимание уделялось быстродействию. Были отдельно проработаны операции с графическим выводом, обращения к памяти и с чтением с диска. Проводилось тестирование на данных, объемом около 1,5 ГБ.

Программа выполнена в согласовании с традициями объектно-ориентированного подхода. Программа легко модернизируется, в том числе, и с многократным использованием уже заложенных возможностей.

4 Примеры применения

Программа прошла испытание при анализе сравнительного поведения молекул различных фосфолипидов в вакууме и в водном окружении. Траектории были получены с помощью программы ПУМА [2] студентами-магистрантами Научно-учебного центра математической биологии ПушГУ в процессе выполнения ими курсовых работ по курсу «Моделирование молекулярной динамики».

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 06-03-32814 и 06-04-08136).

Ссылки

- [1] Bernstein, F. C., Koetzle, T. F., Williams, G. J. B., Meyer Jr. E. F., Brice, M. D., Rodgers, J. R., Kennard, O., Shimanouchi, T., *et al.* Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures. *J. Mol. Biol.*, 1977, v.112, p.535-542.
- [2] Программный комплекс ПУМА для моделирования молекулярной динамики полимеров и биополимеров. – ИМПБ РАН, техническая документация.

Граф-теоретический подход к изучению сложных метаболических и генных сетей

Г.Л.Ермаков

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
142290 Московская обл., г. Пушкино ermakov-gennady@rambler.ru

Настоящая работа посвящена развитию оригинального граф-теоретического метода, выявления и анализа, ключевых структурно-динамических характеристик сложных генных и метаболических сетей. Метод позволяет идентифицировать в кинетических схемах любой сложности фрагменты, ответственные за возникновение критических явлений (колебания, мультистационарность, триггерность), а также выявлять компоненты сложной сети биохимических реакций, связанные законами сохранения/балансными соотношениями.

Существующие теоретические методы изучения динамики нелинейных систем, в приложении к сложным биохимическим реакциям, часто не позволяют адекватно отразить механизмы, лежащие в основе экспериментально наблюдаемых феноменов. В частности, задачи геномики, моделирования метаболических сетей предполагают кинетические модели большой размерности с большим числом неизвестных кинетических параметров.

В тоже время, различные процедуры упрощения или уменьшения размерности модели изучаемой системы, часто приводит к неоправданному упрощению реального механизма и потере главных свойств системы, лежащих в основе экспериментально наблюдаемой динамики. Развиваемый граф-теоретический подход позволяет, не упрощая предполагаемого механизма сложной реакции, используя разработанные графические правила, по схеме реакций изучать ее структурные (стехиометрические) и динамические свойства. Таким образом, дискриминация набора альтернативных механизмов, лежащих в основе критических явлений, возможна без численного интегрирования кинетической модели изучаемой системы.

Развиваемый метод основан на работах Кларка [8-10], Вольперта [1], Ивановой [6, 7], Ермакова [2-5]. Кинетическая схема/механизм/сеть взаимно однозначно отображается на множество вершин двух типов - вершины-вещества и вершины-скорости, связанные между собой ориентированными ребрами.

В этом случае устанавливается взаимно однозначное соответствие между двудольным графом реакции, который может быть построен по схеме реакции, и двумя ключевыми матрицами – Якобиан и стехиометрическая матрица, которые отражают основные динамические и структурные свойства изучаемой системы. Оказалось возможным, анализируя лишь схему/сеть путей, выявлять графические фрагменты и образы, ответственные за наблюдаемую экспериментально динамику и стехиометрические характеристики, определяющие функционирование сети реакций как целого. Таким образом, ключевые структурно-динамические свойства изучаемой системы имеют графическое толкование, могут быть выявлены и перечислены.

Метод существенно отличается от традиционного использования графовой техники при изучении биохимических систем (метод Кинга-Альтмана и др.). В большинстве случаев, диаграммные методы используются, либо для вывода уравнений стационарных скоростей, либо получения уравнений нестационарной кинетики. В нашем случае графы используются для выявления графических образов, отражающих структурно-динамические свойства, которые определяют наблюдаемую динамику и функционирование изучаемой системы.

Разработаны графические правила, которые позволяют наглядно и просто выделить в кинетической схеме любой сложности минимальную сеть реакций, объединяющую два, три и т.д. веществ, которая является минимально-необходимой для возникновения критических явлений. Аналитическая процедура метода позволяет определить область изменения переменных и параметров модели реакции, в которой существуют критические явления. Кроме того, метод позволяет выявлять иерархическую структуру сетей, связи между составляющими ее подсистемами, управляющие элементы, которые определяют функционирование сети как целого.

Рассматриваются примеры графических образов некоторых химических осцилляторов. Описывается процедура выявления балансных соотношений, связывающих часть компонент сложной реакции/сети. Обсуждается роль

балансных соотношений в управлении и функционировании сложных метаболических сетей.

Литература

- [1] Вольперт А.И. (1972) *Матем. сб.*, 88(130), 578-588.
- [2] Ермаков Г.Л., Гольдштейн Б.Н. (2002) *Биохимия*, 67, 567-579.
- [3] Ермаков Г.Л.(2003) *Биохимия*, 68, 10, 1395-1406.
- [4] Ермаков Г.Л.(2003) *Биохимия*, 68, 10, 1381-1394.
- [5] Goldstein B.N., Ermakov G.L., Centelles J.J., Westerhoff H.V., Cascante M. (2004) *Eur. J. Biochem.*, 271, 19, 3877-87.
- [6] Иванова А.Н. (1979) *Кинетика и катализ*, 20, 1019-1023.
- [7] Иванова А.Н. (1979) *Кинетика и катализ*, 20, 1024-1028.
- [8] Clark B.L. (1974) *J. Chem. Phys.*, 60, 1481-1492.
- [9] Clark B.L. (1975) *J. Chem. Phys.*, 62, 773-775.
- [10] Clark B.L. (1975) *J. Chem. Phys.*, 62, 3726-3738.

Разработка программного обеспечения для расчёта скоростей внутренних метаболических реакций в растущей клетке методом баланса стационарных стехиометрических потоков (метод БССП)

Л.Н.Дроздов-Тихомиров¹, Ю.Е.Елькин, В.В.Панюков, Н.Н.Назипова²

¹Институт молекулярной генетики РАН, Москва,

² Институт математических проблем биологии РАН, Пушкино
drozdov@img.ras.ru

Представлено математическое обеспечение для моделирования стационарного метаболизма растущей клетки, позволяющее производить расчёт оптимальных скоростей реакций внутри клетки и ее компартментов, включая скорости обмена между компартментами. Показано удовлетворительное согласие результатов расчетов для отдельной прокариотической клетки (*E.coli*) с данными, полученными в эксперименте.

В настоящее время метаболизм простейших прокариотических клеток (таких как *E.coli*, *B.subtilis* и др.) достаточно хорошо изучен. Имеющихся знаний вполне достаточно для математического моделирования происходящих в них процессов обмена веществ, являющихся основой жизни клетки. Метаболизм клетки целиком (а также отдельные его фрагменты) могут быть описаны системами уравнений, количественно отображающими ход всех биохимических реакций, составляющих процесс жизнедеятельности клетки.

Можно описать метаболизм, используя традиционный кинетический метод, обычно применяемый в химии. При этом составляются уравнения для изменения во времени *концентраций* метаболитов, участвующих в реакциях. Модель метаболизма клетки в этом случае будет представлять собой систему нелинейных дифференциальных уравнений, включающих большое число кинетических констант, величины которых должны быть получены из эксперимента. Однако решение таких систем нелинейных уравнений связано с очень большими математическими трудностями. Получение достоверных экспериментальных данных для всех, входящих в уравнения кинетических констант практически невозможно. Это делает кинетический подход неприемлемым для математического моделирования метаболизма клетки в настоящее время.

В случае стационарного метаболизма,

наблюдающегося при росте клетки с постоянной скоростью, для построения модели может быть использован метод баланса стационарных стехиометрических потоков (БССП), предложенный в 1986 г. Л.Н. Дроздовым-Тихомировым [1]. При этом подходе метаболизм описывается системой линейных алгебраических уравнений, выписанных для *скоростей реакций*, происходящих в клетке. Единственные константы, которые входят при этом в уравнения – это стехиометрические коэффициенты уравнений реакций, которые хорошо известны. В настоящее время существуют эффективные математические методы и вычислительные мощности, позволяющие решать системы алгебраических уравнений, получающихся при таком подходе.

Нами была создана программа **FLUX II**, осуществляющая построение математической модели стационарного метаболизма живой клетки на основе метода БССП и расчет распределения скоростей реакций. Входные данные, необходимые для построения модели, должны быть представлены в виде

1) списка реакций, которые могут происходить в системе, и

2) списка измеренных экспериментально величин потоков метаболитов входящих в клетку и выходящих из неё.

Программа позволяет решать оптимизационные задачи - нахождение минимальной (или максимальной) величины входных потоков метаболитов, указанных исследователем, при которых величины выходных потоков имеют заданные значения, и рассчитывать распределения скоростей внутренних реакций, соответствующее решению оптимизационной задачи. Для проведения расчетов в программе использованы методы линейного программирования. Программа имеет удобный интерфейс. Результаты расчета могут быть представлены как в виде таблиц, так и в графическом виде. Программа включает в себя базу данных (БД), включающую в себя в настоящее время входные данные для построения модели метаболизма клетки кишечной палочки *E.coli*, митохондрий дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и

фрагмента метаболической сети митохондрий., осуществляющего окислительное фосфорилирование,. Встроенная БД обеспечивает неограниченное накопление входных данных для новых объектов моделирования.

С помощью программы **FLUX II** была построена математическая модель метаболизма *E.coli* и проведено решение оптимизационной задачи – нахождение минимального возможного потребления субстрата глюкозы на образование одного грамма биомассы клетки и расчет распределения скоростей внутренних реакций, соответствующего решению оптимизационной задачи. Полученные расчетные данные находятся в разумном согласии с величинами этих потоков, измеренными в эксперименте (табл 1).

Табл.1 Сравнение расчета (мин. затрат) с экспериментом (ммоль/г сух веса клетки)

Метаболит	Глюкоза	АТФ	Кислород	CO ₂
Расчет	7.86	12.04	14.26	5.13
Эксперим.	10.5 [2]	13.9 [3]	24.9 [4]	52.3 [2]

Работа частично поддержана средствами грантов РФФИ №06-07-89274 и №04-07-90402.

Литература

- [1] Дроздов–Тихомиров Л.Н., Серганова В.В., Скурида Г.И. Внутренние стационарные метаболические потоки в мультиферментных стационарных системах: Синтез лизина из ацетата *Corynebacterium glutamicum*. *Биотехнология*, том 2 (8), стр. 28-37, 1986.
- [2] Tempest D.W., Neussell O.M. Groth Yield and Energy Distribution In *Escherichia Coli* and *Salmonella Typhimurium*. In: Cellular and Molecular Biology. Ed. in chief : F.C.Neidhard, Am. Soc. for Microbiology, N.W. Washington, volume 1, page 797, 1987.
- [3] Stouthamer A.N. The search for correlation between theoretical and experimental growth yield. *Int.Rev. Biochem.*, volume 21, pages 1-47, 1979.
- [4] С. Дж. Перт. *Основы культивирования микроорганизмов и клеток*. Москва, Мир, стр.104. 1978.

Рациональная систематизация материала на метаболических картах

А.Г.Малыгин

Институт биохимии им. А.Н.Баха РАН
<http://www.agmalygin.narod.ru>

Рассматривается рациональная систематизация материала на метаболических картах, построенная на основе симметрии структуры сети реакций метаболизма. Симметрия обнаружена в результате анализа сходства и различия в структурно-химических характеристиках метаболитов. Найденная симметрия использована для разработки метаболических карт с естественной прямоугольной сеткой координат. По сравнению с традиционным - предлагаемый подход имеет то преимущество, что упрощает структуру карт и сообщает им эвристические свойства. Карты облегчают восприятие и усвоение фактического материала и могут эффективно использоваться в качестве справочника или учебного пособия.

1. Общий подход к обнаружению симметрии в сети реакций метаболизма и рациональная систематизация материала на картах.

Поиск в сети реакций метаболизма симметрии исходит из общего определения симметрии как свойства объекта состоять из сходных частей соединенных между собой сходными связями.

Было показано, что на биохимические реакции распространяется известное положение органической химии, согласно которому структурно сходные соединения участвуют в одинаковых реакциях, образуя при этом структурно сходные производные. [1-3]. Структурное сходство метаболитов определяется как по признаку идентичности строения углеродного скелета молекул так и по наличию у них одинаковых химических функциональных групп. Метаболиты, содержащие одинаковые химические группы в составе молекул, такие как $-OH$, $-C=O$, $-COOH$, $-CH_2=CH_2-$, или их определенные сочетания, названы функционально-аналогичными.

Для рациональной систематизации материала [4] метаболиты на первом этапе классифицировались по исчисляемому признаку, в качестве которого выбрано число карбоксильных групп. Затем метаболиты с одинаковым числом карбоксильных групп

разделялись на ряды по качественным признакам, определяющим функциональную аналогичность соединений.

На втором этапе метаболиты в рядах подвергались классификации по другому исчисляемому признаку - числу атомов углерода в углеродном скелете молекул. Метаболиты с одинаковым числом атомов углерода в скелете молекул, в свою очередь, разделялись по признаку идентичности характера разветвленности углеродного скелета.

Нанесенные на полученную схему биохимические реакции, соединяли регулярным образом ряды функционально аналогичных соединений.

Для разграничения метаболитов с одинаковыми исчисляемыми признаками использовались горизонтальные и вертикальные линии. В результате их пересечения все поле карты разбивалось на блоки, составленные метаболитами, молекулы которых характеризуются определенным числом карбоксильных групп и размерами углеродного скелета. Блоки имеют сходную структуру и их можно рассматривать как промежуточные единицы систематизации. Таким образом, разграничительные линии формируют естественную сетку координат.

Методика показала себя эффективной при составлении карт метаболизма карбоновых кислот, углеводов и азотистых соединений [1-2].

2. Практическое использование карт[4].

Естественная прямоугольная сетка координат облегчает восприятие и усвоение фактического материала.

Карты могут быть использованы для целенаправленного поиска биохимических реакций и метаболитов, отсутствие которых нарушает регулярность структуры карт; для прогнозирования любой другой системой связанной с метаболизмом информации; при планировании искусственных перестроек метаболизма организмов методами генной инженерии.

Регулярность структуры карт может оказаться полезной при анализе процессов зарождения и эволюции биосферы на молекулярном уровне.

В качестве организующего элемента карты могут найти применение для выполнения компьютерными системами следующих трех функций: 1) систематизацию, обзор и экстраполяцию имеющейся метаболической информации на основе закономерностей структуры карт; 2) обеспечение эффективности справочно-поисковой работы, позволяющей на основе имеющейся отрывочной информации быстро конструировать по шаблону карт полное информационное поле изучаемой проблемы;

3) сравнительный анализ и обобщение получаемого современным аналитическим оборудованием потока экспериментальной количественной информации по метаболизму.

Работа поддержана грантами: РФФИ 00-04-48414а и 04-04-48178а, а также программы №18 президиума РАН

Литература

- [1] Малыгин А.Г. Обмен веществ (Метаболизм), В: Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия. Том 3, стр. 610-628, 1992.
- [2] Малыгин А. Г. Метаболизм карбоновых кислот (периодическая схема). М.: Международная программа образования. 40 страниц, 1999.
- [3] Malygin A.G. Structural symmetry of the metabolic reaction network. 1. Carboxylic acid metabolism. *J.Mol.Med.*, volume 78, pages. 66-73, 2000.
- [4] Малыгин А. Г. Структурно-химический подход к организации материала на метаболических картах. *Биохимия*. том 69, №12, стр. 1691-1699, 2004.

Математическое моделирование биохимических реакций

А.А.Васин, А.Е.Теплов

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
talexe@gmail.com

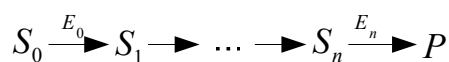
В работе представлена математическая модель, которая описывает совокупность биохимических реакций, связанных с производством некоторого продукта. Данная модель предназначена для количественного расчета концентраций или скоростей производства конечного продукта и промежуточных метаболитов в равновесном состоянии. Модель позволяет увидеть, как изменение характеристик реакций отразится на скорости производства конечного продукта, и выбрать наиболее перспективные варианты изменения этих характеристик.

1 Введение

Современные технологии молекулярной биологии позволяют увеличивать производство полезных продуктов в растениях, меняя их генетический код. Но эксперименты по изменению генетического кода являются достаточно дорогими и долгими, поэтому актуальной является задача определения «узких» мест, препятствующих росту производства продукта. Математическое моделирование биохимических реакций может помочь выявить такие места. Представленная математическая модель описывает совокупность биохимических реакций, связанных с производством некоторого продукта. Модель позволяет увидеть, как изменение характеристик реакций отразится на скорости производства конечного продукта, и выбрать наиболее перспективные варианты изменения этих характеристик.

2 Линейная последовательность необратимых реакций

Механизм одиночной необратимой биохимической реакции был изучен Михаэлисом ([1]). Мы рассмотрим цепочку, состоящую из $n+1$ последовательной реакции:



Здесь S_i , $i = 1, \dots, n$, - промежуточные метаболиты, E_i - фермент, под действием которого протекает i -я реакция, P - конечный продукт. Механизм протекания каждой реакции в линейной

цепочке заключается в следующем: метаболит S_{i+1} образуется из метаболита S_i под действием фермента E_i , при этом образуется промежуточный фермент-субстратный комплекс ES_i . Элементарные реакции образования и распада комплекса и его преобразования в продукт характеризуются константами скоростей k_{i+} , k_{i-} , $\bar{k}_i$. Обозначим v_i , $i = 0, \dots, n$, - скорость образования метаболита $i + 1$ в ходе реакции i . Квасистационарным называется состояние, в котором неизменными остаются концентрации всех субстрат-ферментных комплексов. При этом концентрации метаболитов могут изменяться во времени с постоянными скоростями.

В реакциях цепи скорость поступления субстрата определяется предыдущими реакциями. Для реакции i справедлива следующая система уравнений:

$$\begin{aligned} [S_i]' &= v_{i-1} + k_{i-}[E_i S_i] - k_{i+}[S_i][E_i] \\ [E_i S_i]' &= k_{i+}[S_i][E_i] - (k_{i-} + \bar{k}_i)[E_i S_i] \quad (1) \\ v_i &= \bar{k}_i[E_i S_i], \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

В результате этой цепи реакций образуется конечный продукт P : $v_p = [P]' = \bar{k}_n[E_n S_n]$.

Обозначим $V_{\max, i} = \bar{k}_i[E_i]_0$,

$$v_0 = V_{\max, 0}[S_0]/([S_0] + (k_{0-} + \bar{k}_0)/k_{0+})$$

Утверждение 1. В квазистационарном состоянии скорость роста концентрации продукта, являющегося конечным метаболитом цепи последовательных необратимых реакций, определяется минимальной из максимальных скоростей реакций, составляющих эту цепочку: $v_p = \min(v_0, \min_{i=1, n} V_{\max, i})$. При этом для

концентраций промежуточных метаболитов справедливо: если $v_0 < V_{\max, i}$ при $i = 1, \dots, n$, то

$$\begin{aligned} [S_i] &= \frac{K_{M, i} v_0}{V_{\max, i} - v_0} = \frac{K_{M, i} V_{\max, 0} [S_0]}{[S_0](V_{\max, i} - V_{\max, 0}) + V_{\max, i} K_{M, 0}} \\ v_i &\equiv v_0 \quad i = 1, \dots, n, \quad \text{иначе} \end{aligned}$$

$$[S_i]' = \begin{cases} V_{\max,i} - v_{i-1}, & V_{\max,i} \leq v_{i-1} \\ 0, & V_{\max,i} > v_{i-1} \end{cases},$$

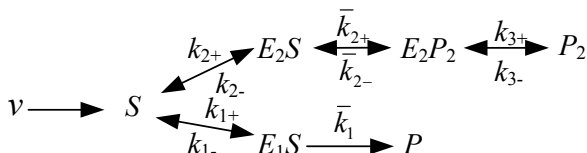
$$v_i = \begin{cases} V_{\max,i}, & V_{\max,i} \leq v_{i-1} \\ v_{i-1}, & V_{\max,i} > v_{i-1} \end{cases}, \quad i = 1, \dots, n.$$

Утверждение 2. Если скорость притока субстрата меньше пропускной способности реакции ($\bar{v} \leq V_{\max} = \bar{k}[E]_0$), то скорость реакции (1) сходится к стационарной и является асимптотически устойчивой. Если же $\bar{v} > V_{\max}$, то скорость реакции (1) стремится к $V_{\max}$, а $[S] \rightarrow \infty$ при $t \rightarrow \infty$.

Последовательно применяя утверждение 2 для каждой реакции в цепи, мы получим, что для системы уравнений квазистационарное состояние является асимптотически устойчивым в смысле сходимости скоростей.

3 Модель разветвленной реакции.

Теперь рассмотрим, как влияет на протекание реакции наличие у неё обратимого ответвления.



Эта схема реакций описывается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} [S]' &= v - k_{1+}[S][E_1] - k_{2+}[S][E_2] + k_{1-}[E_1S] + k_{2-}[E_2S] \\ [P_2]' &= [E_2P_2]k_{3+} - k_{3-}[P_2][E_2] \\ [P]' &= \bar{k}_1[E_1S] \\ [E_1S]' &= k_{1+}[S][E_1] - (k_{1-} + \bar{k}_1)[E_1S] \\ [E_2S]' &= k_{2+}[S][E_2] - (k_{2-} + \bar{k}_{2+})[E_2S] + \bar{k}_{2-}[E_2P_2] \\ [E_2P_2]' &= \bar{k}_{2+}[E_2S] - \bar{k}_{3-}[P_2][E_2] - [E_2P_2](\bar{k}_{2-} + k_{3+}) \end{aligned}$$

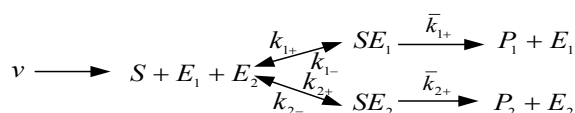
Утверждение 3. В квазистационарном состоянии скорость образования результирующего продукта Р определяется следующей формулой:

$$[P]' = \min(v, V_{\max}),$$

где V - входящий поток субстрата S , $V_{\max}$ - максимальная скорость реакции ($S \rightarrow P$).

Из этого утверждения следует, что наличие обратимой побочной реакции в квазистационарном случае не оказывает влияния на скорость протекания основной необратимой реакции.

Рассмотрим другую ситуацию, когда под действием различных ферментов посредством необратимых реакций образуются два продукта. Как и в предыдущем случае, имеется постоянный приток ν субстрата S .



Для этой схемы можно написать следующую систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} [SE_1]' &= k_{1+}[S][E_1] - k_{1-}[SE_1] - \bar{k}_{1+}[SE_1] \\ [SE_2]' &= k_{2+}[S][E_2] - k_{2-}[SE_2] - \bar{k}_{2+}[SE_2] \\ [S]' &= v - k_{2+}[S][E_2] - k_{1+}[S][E_1] + k_{2-}[SE_2] + k_{1-}[SE_1] \end{aligned}$$

Утверждение 4. Пусть $v > V_{\max,1} + V_{\max,2}$, то есть количество вещества, поступающего в систему, превосходит максимально возможное количество вещества, исходящего из системы, тогда процесс стремится к квазистационарному состоянию, где субстрат-ферментные комплексы и скорости реакций достигают максимальных значений, т.е.

$$[SE_1] \rightarrow [E_1]_0, [SE_2] \rightarrow [E_2]_0,$$

$$v_R \rightarrow V_{\max.R}, v_I \rightarrow V_{\max.I} \text{ при } t \rightarrow \infty.$$

Если же $v \leq V_{\max.1} + V_{\max.2}$, то есть

количество вещества, поступающего в систему, не превосходит максимально возможное количество вещества, исходящего из системы, то существует единственное квазистационарное состояние системы, где скорости имеют значения

$$v_I = \frac{k_{2+} \frac{-\beta - \sqrt{\beta^2 - 4\alpha\gamma}}{2\alpha} [E_2]_0}{(k_{2-} + \bar{k}_{2+} + k_{2+} \frac{-\beta - \sqrt{\beta^2 - 4\alpha\gamma}}{2\alpha})} \bar{k}_{2+}$$

$$v_R = \frac{k_{1+} \frac{-\beta - \sqrt{\beta^2 - 4\alpha\gamma}}{2\alpha} [E_1]_0}{(k_{1-} + \bar{k}_{1+} + k_{1+} \frac{-\beta - \sqrt{\beta^2 - 4\alpha\gamma}}{2\alpha})} \bar{k}_{1+}$$

и параметры определяются следующим образом:

$$\alpha = k_2 + k_1 (v - V_{\max R} - V_{\max I})$$

$$\beta = k_{\gamma_+}(k_{l_-} + \bar{k}_{l_+})(v - V_{\max I}) + k_{l_+}(k_{\gamma_-} + \bar{k}_{\gamma_+})(v - V_{\max R})$$

$$\gamma = v(k_{2-} + \bar{k}_{2+})(k_{1-} + \bar{k}_{1+}).$$

Таким образом, в случае избыточного притока метаболита S этот метаболит накапливается в системе. Соответственно, для поддержания равновесия все ферменты переходят в субстрат-ферментные комплексы, и их молярные массы достигают своих максимальных значений.

Литература

- [1] L. Michaelis, M. L. Menten "Biochemisches Zeitschrift" Vol. 49, p.333-369, 1913.

Mathematical modeling of photosynthetic primary processes

G.Riznichenko, A.Abaturova, N.Beljaeva, E.Grachev, I.Kovalenko, D.Ustinin, A.Rubin

Biological Faculty of Moscow State University, 119992, Moscow, Russia,

E-mail: riznich@biophys.msu.ru

Kinetic and direct multiparticle models of the processes in photosynthetic membrane are developed. Modern experimental methods reveal the important role of structural heterogeneity (as well as kinetic characteristics) of energy transformation mechanisms of photosynthesis. Coupling of different types of description (ordinary and partial differential equations, brownian dynamics formalism in 3D models) allows to simulate the processes in complex interior of chloroplast which provide extremely high efficiency of photosynthetic energy accumulation

1. Introduction

System of primary photosynthetic processes is one of the most thoroughly investigated subcellular systems. Molecular structure of multienzyme complexes is known, space organization of thylakoid membrane is investigated with methods of x-rays analysis, electron and tunnel microscopy, rate constants of elementary reactions are evaluated. For understanding the regulation laws on the level of whole thylakoid it is necessary to integrate kinetic and structural data in the mathematical or computer model of the complete system.

2. Kinetic Models

In our previous work the simulation of the processes in isolated complexes of Photosystem I, Photosystem II and bacterial reaction centers was made, the rate constants of separate redox reactions were evaluated by the procedure of parameter identification according to the experimental data in different conditions. These results are reviewed in [7].

Last years the generalized kinetic model of the processes in thylakoid membrane was developed [2,3,6], including detailed consideration of transitions between the states of photosystem 2 multienzyme complex, describing the processes in cytochrome complex [4] and Photosystem 1, transmembrane transport of protons and other ions, ATP-synthase activity, buffer parameters of the membrane. The model takes into account the dependence of the rates of electron transport on the transmembrane electrical potential, which is

generated by electron and ion fluxes.

The model simulates the peculiarities of the fluorescence induction curve at different light intensities at the time interval of ms - 10 s and allows to analyze the contribution of individual processes to the whole picture.

To simulate the fluorescence induction curve after the saturating flash we used the detailed model of PSII complex, which allowed to identify the kinetic rate constants of electron transport including the parameters of irradiative and non-irradiative recombination.

Detailed kinetic modeling of special experimental conditions allows to evaluate rate constants of the processes which can not be determined directly from the experimental data.

3. Direct Multiparticle Models

When investigating the regulation processes, special interest must be focused on the role of space organization of thylakoid membrane. In terms of traditional kinetic models the interaction of complexes with mobile electron carriers is described by means of mass action law. But taking into account the heterogeneity of thylakoid membrane and the fact that the sizes of mobile carriers molecules are comparable to the thickness of the membrane and lumen area, it becomes obvious, that chemical kinetics equations are oversimplified. More adequate is the description of the mobile carriers diffusion by means of Brownian dynamics formalism.

In collaboration with the Dept. of Computer Methods in Physics of the Physical faculty of MSU we suggest the new approach to the simulation of photosynthetic electron-transport processes. The model presents the 3D-scene, consisting of three compartments: stroma, membrane and lumen. Photosystem I, Photosystem II, b-f-cytochrome and other complexes are imbedded in membrane according to experimental data. The electron transport transfer inside the complexes is described by differential equations for the state probabilities. Movement of mobile carriers is described by the formalism of Brownian dynamics.

The simulation model was developed, describing cyclic electron transport around

Photosystem 1, which includes Brownian diffusion of plastoquinone molecules inside the membrane, plastocyanin molecules in lumen and ferredoxin molecules in stroma. This direct multiparticle model gives the possibility to follow the travel of individual mobile molecule or individual electron as well as to present kinetic and statistical characteristics of the system and to visualize the whole scene of the processes observed.

In the current model version we coupled the description of electron transport inside the multienzyme complexes PSII, PSI and cytochrome complex by the equations of the complex states probabilities with the Brownian dynamic description of the mobile electron carriers such as plastocyanin moving in lumen, plastoquinone moving inside the membrane and ferredoxin moving in stroma.

The details of the interaction of separate electron carriers are investigated by the direct simulation of plastocyanin and cytochrome f interaction in solution [1]. The model is multiparticle and describes the interaction of several hundreds of proteins. The interacting proteins are represented as rigid bodies with spatial fixed charges. Translational and rotational motion of proteins is the result of the electrostatic Brownian force. Poisson-Boltzmann formalism is used to determine the electrostatic potential field generated around the proteins. Using the model we studied kinetic characteristics of plastocyanin-cytochrome complex formation for plastocyanin mutants at variety of ionic strength values

Direct multiparticle models reveal the role of structural organization in kinetics patterns registered in spectral measurements (fluorescence, EPR-signals etc.). It makes possible to simulate the processes on subsellular level in time and space.

References

- [1] Kovalenko I.B., A.M. Abaturova, P.A. Gromov, D.M. Ustinin, E.A. Grachev, G.Y. Riznichenko and A.B. Rubin. Direct simulation of plastocyanin and cytochrome f interactions in solution. *Phys. Biol.* v. 3, 121-129, 2006
- [2] Riznichenko G.Yu. Lebedeva G.V., Beljaeva N.E. and Demin O.V. // 1. Riznichenko G. Lebedeva G. Demin O., Rubin A. Kinetic Mechanisms of Biological Regulation in Photosynthetic Organisms. *Journal of Biological Physics* v. 25, 177-192, 1999
- [3] Belyaeva, N.E., G.V. Lebedeva and G.Yu. Riznichenko. Kinetic model of primary photosynthetic processes in chloroplasts. Modeling of electron potential on thylakoid membrane. In "Mathematics. Computer. Education" (G.Yu. Riznichenko ed.) v.10, part 3, pp. 263-276, RCHD-press, Moscow-Izhevsk, 2003
- [4] Kamali D.M., Lebedeva G.V., Demin O.V., Beljaeva N.E., Riznichenko G.Y. and Rubin A.B. Kinetic model of b-f cytochrome complex. Evaluation of kinetic parameters *Biophysics* v. 49, 1061-1068, 2004
- [5] Kovalenko, I.B., D.M. Ustinin, N.G. Grachev, T.E. Krendeleva, G.P. Kukharskikh, K.N. Timofeev, G.Yu. Riznichenko, E.A. Grachev and A.B. Rubin. Cyclic electron transport around photosystem 1: an experimental and theoretical study. *Biophysics* v. 48, N4, 614-623, 2003.
- [6] Lebedeva, G.V., N.E. Belyaeva, G.Yu. Riznichenko, A.B. Rubin and O.V. Demin.. Kinetic model of photosystem II of higher plants. *Biophysical chemistry* v. 74, 1874-1883, 2000
- [7] Riznichenko, G.Y. Mathematical models of primary photosynthetic processes (Rus), P. 160, VINITI Press, Moscow, 1991
- [8] Lebedeva, G.V., N.E. Belyaeva, O.V. Demin, G.Yu. Riznichenko and A.B. Rubin. Kinetic model of primary photosynthetic processes in chloroplasts. Description of the fast phase of chlorophyll fluorescence induction under different light intensities. *Biophysics* v. 47, 968-980, 2002

III. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В БИОЛОГИИ

Вычисление производных высокого порядка зашумленных сигналов

Ф.Ф.Дедус, Л.И.Куликова, Б.О.Сулейменова

Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино.
e-mail: Balgin@bk.ru

Исследована возможность и точность вычисления производных высокого порядка сигналов, на которые наложен высокочастотный шум. Работа выполнена в рамках обобщенного спектрально-аналитического метода, который позволяет проводить компактную полную обработку данных в пространстве коэффициентов разложения.

Основная идея обобщенного спектрально-аналитического метода заключается в том, что, получив аналитическое описание исследуемого сигнала, появляется возможность полной обработки данного сигнала в пространстве коэффициентов Фурье, которые вычисляются в процессе аналитической аппроксимации массива данных при разложении их в ортогональные ряды с использованием модифицированных классических ортонормированных полиномов и функций [1].

В данной работе исследована возможность и точность вычисления производных k -порядка ($1 \leq k \leq 4$) сигналов, на которые наложен высокочастотный шум. На начальном этапе была получена аналитическая аппроксимация в виде отрезков ортогональных рядов с использованием классических ортонормированных полиномов Лежандра. В связи с тем, что моделировалась ситуация, когда на экспериментальную кривую наложены помехи, решалась задача об оптимальности разложения. Точность решения указанной задачи играет весьма важную роль и на следующем этапе работы. В дальнейшем все производные вычислялись с помощью имеющегося в банке формул аналитического соотношения между коэффициентами разложения. Показана вполне приемлемая точность восстановления результирующего сигнала по вновь полученным коэффициентам разложения, выраженных через коэффициенты разложения исходных сигналов. Исследованы сложные моменты в решении данной задачи. Предложены некоторые подходы к их решению [2]. Доклад проиллюстрирован рисунками.

Результаты исследований показали, что

применение обобщенного спектрально-аналитического метода дает возможность:

- извлекать полезную информацию из поступающих экспериментальных информационных массивов, так как процедура аналитического описания сигналов обладает высокой помехозащищенностью для снижения или исключения влияния помех различного происхождения на результаты аппроксимации;
- пользуясь аналитическими соотношениями библиотеки математических операций, проводить компактную обработку исследуемых сигналов в пространстве коэффициентов разложения. Использование банка математических процедур позволяет существенно упростить вычислительную сложность обработки массивов и увеличить точность и скорость обработки.

Литература

- [1] Ф.Ф. Дедус, С.А. Махортых, М.Н. Устинин, А.Ф. Дедус *Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных массивов*, М.: Машиностроение, 357 с, 1999.
- [2] Р. Курант, Д. Гильберт. *Методы математической физики*. М.: «Государственное издательство технико-теоретической литературы», 476 с, 1951.

Medical applications of pattern recognition methods

Y.I.Zhuravlev¹, A.V.Kuznetsova², V.V.Ryazanov¹,
O.V.Senko¹, D.A.Kropotov¹, V.B.Mamayev², A.N.Strelnikov²

¹Dorodnicyn Computer Center of Russian Academy of Sciences, Russia, 119991, Moscow,
Vavilova 40, correspondent emails: rvvccas@mail.ru, senkoov@mail.ru

²Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Russia, 117997, Moscow,
Kosygina , , correspondent email: azfor@narod.ru

Questions of pattern recognition methods using in medical tasks are discussed. The program system "Recognition" is represented that contains variety of pattern recognition and cluster analysis methods. Examples of solved tasks are given. The problem of biological age evaluating is discussed in more details.

1 Introduction

Pattern recognition methods are intended for classifying of objects described by vectors of variables to finite set of distinct classes. Pattern recognition methods as a rule include stage of training when classifying (recognizing) algorithm is constructed by previously collected precedent information that is called training set. Training set consists of descriptions of objects for which it is known what classes they belong to. Medicine is area where methods of physical or biological modeling are difficult for implementing but pattern recognition techniques may be intensively applied. Very often tasks of medical diagnostics, forecasting and decision support are reduced to tasks of recognition with several classes.

Rather many approaches for recognition tasks solving exist today as result of intensive researching activity for last several decades. They include statistical methods, algebraic approach, neural networks, logical methods, support vector machine and others. Performance of existing methods in application tasks depends on variety of factors: dimension of task, sizes of groups, structure of dependences, noise level, missing data fraction and others. So each method may demonstrate excellent results at one task and rather poor at another. It is impossible to outline approach that is undoubtedly most successful at great majority of tasks. We consider that the most adequate now strategy is trying for each specific task several methods. Then the best of them is selected for producing of final recognizing algorithm or the collective recognizing algorithm is constructed.

2 Program system «Recognition»

The wide collection of pattern recognition and cluster analysis methods is represented in the framework of universal program system "RECOGNITION" that was

Forecasting Technologies Center», and Computer Center of Russian Academy of Sciences. The program system includes following based on different principles of generalization pattern recognition methods: estimates calculation algorithm, Fisher linear discriminate, linear machine, logical regularities, multi-layer perceptron, q-nearest neighbors, support vector machines, statistically weighted syndromes, test algorithm. Some of methods (multi-layer perceptron, support vector machines,) represent approaches that are popular now over the world. While estimates calculation algorithm, linear machine, logical regularities, statistically weighted syndromes and test algorithm are results of long term researches made in Dorodnicyn Computer Center of Russian Academy of Sciences. These methods are based on logical and combinatorial, algebraic, statistical approaches [1, 2,4]. The voting procedures by sets of regularities found by data are used to receive more stable solutions [1, 2]. Program system includes also traditional Fisher linear discriminant and q-nearest neighbors classifiers. System contains tools for collective solutions constructing by the set of trained recognizing algorithms. Collective solutions allow to compensate mistakes and to improve predicting [1]. Program system "RECOGNITION" includes following cluster analysis techniques: local optimization, k-means, iterative optimization, hierarchical clustering. Tool for collective solution constructing is also available here. Besides program system contains methods of regularities search and projections of multidimensional data to planes that are related to pattern recognition and cluster analysis [1].

The methods included to program system "Recognition" was used for solving several medical tasks. They include the task of forecasting of osteosarcoma patients response to preoperative chemotherapy by various medical and biological parameters, the task of prognosis of survival in osteosarcoma patients [5], the task of forecasting of depressive syndromes in patients with concussion of the brain by set of clinical parameters [3], the task of evaluating of long term outcomes in patients with combat trauma by set of psychometric indices, the evaluating of long term outcomes in consecutive patients with rheumatoid arthritis by parameters characterizing treatment, the task of prognosis of intravascular bacillus Calmette-Guerin therapy for

superficial bladder cancer by immunological urinary measurements [4] and so on.

3 Biological age evaluating

We consider in more details the task of evaluating of biological age that is one of the dominant problems of gerontology. It is known that rates of age-related changes vary significantly among human beings and so called biological age (real extent of changes) does not always in good correspondence with calendar age. Previously numerous age-correlated morphological, physiological, biochemical or psychometric tests were used for evaluating of biological age with the help of linear regression modeling. At that calendar age was used as goal function. There are serious drawbacks in such approach. At first actually there are no tests that demonstrate the same linear dependence on age during all life period. Besides majority of used tests are difficult for practical implementation.

The goal of discussed task is evaluating of recognition technique performance for biological age calculating that is based on electro puncture parameters. The physical sense of electro puncture technique is the measuring of electrical conductivity of coverlet regions that are projecting zones of forty biologically active points (BAT) by Foll. The advantage of this technique is relative simplicity for implementing and cheapness. The advantage of recognition methods is possibility to use for calculating nonlinear dependences or dependences that exist only in short interval of life period.

The task of biological task evaluating was reduced to pattern recognition tasks corresponding to the set of boundary ages. Suppose that boundary ages from 20 to 65 years with the step 5 years are used. Each boundary age $b \in \{20, \dots, 65\}$ defines partitioning of tested persons on groups with age greater and less than b . Then the recognition algorithm is searched that optimally separates persons from two groups by conductivities of coverlet regions of BAT. As a result we receive set of 10 recognizing algorithms. Then biological age evaluating is reduced to recognizing of tested person by structure of algorithms from $\tilde{A}$ [6].

4 Conclusion

The great variety medical tasks exist that can be solved with the help of pattern recognition methods. Besides using in tasks of medical diagnostics, forecasting and decision support methods of pattern recognition, cluster analysis, regularities search may be also additional tools of data analysis and evaluating of groups of variables effects on outcome.

This work became possible due to support of RFBR (grants 04-07-90333, 03-01—00580) and INTAS (grant 04-77-70-36).

References

- [1] Zhuravlev Yu. I. Ryazanov V.V., Senko O.V. RECOGNITION. Mathematical methods. Program system. Applications (in Russian). -Moscow: Fuzis (in print).
- [2] Zhuravlev Yu. I. About algebraic approach to solving of recognition and classification problems (in Russian). // Problems of Cybernetics. – Moscow.-1978, -V. 33, -P. 5-68.
- [3] Dorovskich I.V., Senko O.V., Kuznetsova et. all. Prognosis of depressive syndromes in patients with acute period of concussion of the brain by indices from initial examination (with the use of logical and statistical methods) (in Russian) // Social and clinical psychiatry. -2003. –v.13, №4. –p.18-23.
- [4] Jackson A.M., Ivshina A.V., Senko O.V., Kuznetsova A.V., et all. Prognosis Intraversical Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Superficial Bladder Cancer by Immunological Urinary Measurements: Statistically Weighted Syndromes Analysis// Journal of Urology.-1998, -V. 159, -.№ 3, -P. 1054-1063.
- [5] Kuznetsova A.V., Sen'ko O.V., Matchak G.N., Vakhotsky V.V., Zabolina T.N., Korotkova O.V. The Prognosis of Survivance in Solid Tumor Patients Based on Optimal Partitions of Immunological Parameters Ranges //J. Theor. Med., -2000, -Vol. 2, -P.317-327.
- [6] Senko O.V., Kuznetsova A.V. Strelnikov A.N., Mamaev V.B. The use of pattern recognition in investigation of electro puncture diagnostics for evaluating of nervous and psychic states// Proc. of 7th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-7-2004) St. Petersburg: SPEU, 2004, -P.886-889.

Разработка интерактивной трехмерной модели эукариотической животной клетки. I. Моделирование пространственной структуры основных клеточных органелл.

В.Л.Ким, Е.Н.Погорелый¹, С.В.Филиппов²

¹Пушкинский государственный университет

²Институт математических проблем биологии РАН

svf@impb.psn.ru

В качестве первого шага в построении трехмерной модели эукариотической клетки средствами пакета 3D моделирования, анимации и рендеринга были смоделированы полигональные модели основных клеточных органелл. Используя полученные геометрические модели, была создана программа, имитирующая живую клетку и дающая пользователю возможность свободного перемещения во внутреннем пространстве модели эукариотической клетки. Результирующая компьютерная программа предназначена для публикации на HTTP-сервере с возможностью исполнения ее с помощью встраиваемого в Интернет браузер программного модуля. Таким образом, интерактивная трехмерная модель эукариотической клетки может выступать в роли ультрасовременного трехмерного интерфейса, предоставляющего доступ к ресурсам проекта «Математическая клетка», а так же служить в качестве интерактивной компьютерной энциклопедии живой клетки.

1. Введение

Живая клетка, являясь «элементарной частицей жизни» давно и с полным основанием является объектом исследований, на котором сосредоточены усилия практически всей современной биологической науки. Объем знаний, накопленных в процессе исследования внутриклеточных механизмов, колоссален и очень многогранен, а потому требует принципиально иных носителей информации, нежели существовавшие до этого традиционные формы и средства хранения полученных в результате исследований данных. Это в равной степени относится и к материальным носителям, и к средствам представления информации. И если в первом случае современные информационные технологии способны предложить для хранения данных носители,

обладающие более чем достаточной емкостью, то в отношении методов представления информации ощущается явный недостаток выразительных средств. Поэтому нами была предпринята попытка разработки средства представления обширной информации о строении и функционировании живой клетки.

Данная работа преследует две цели: создание трехмерного интерфейса к сетевым ресурсам, создаваемым в рамках курируемого ИМПБ РАН проекта «Математическая клетка», являющегося частью проекта EGEE и создание современной интерактивной энциклопедии живой эукариотической клетки.

2. Методы

Геометрические модели клеточных органелл строились вручную с использованием описаний и фотографий [1-3]. Полигональное моделирование проводилось в пакете 3D моделирования, анимации и рендеринга MAXON Cinema 4D R9 [5]. Полученные модели экспортировались в файлы формата описания трехмерных моделей Microsoft DirectX с помощью встраиваемого в Cinema 4D модуля XPort v.1.2 [4]. Создание моделей органелл велось с использованием методик низкополигонального моделирования, обеспечивающих минимальное количество полигонов в получаемой геометрической модели для того чтобы результирующая программа, визуализирующая данные модели в реальном масштабе времени была минимально требовательной к аппаратным ресурсам компьютера и, в особенности к ресурсам ускорителя трехмерной графики.

Общая схема построения моделей такова:

1. Построение грубой геометрической модели органеллы. Модели небольших органелл насчитывали до 500 четырехугольных полигонов, а модели таких сложных органелл как шероховатый эндоплазматический ретикулум насчитывали не более 2.5 тыс. четырехугольных полигонов.

2. Построение геометрической модели органеллы средней детализации методом подразделяемых поверхностей¹.
3. Локальное увеличение геометрической детализации модели в тех местах, где это необходимо, для того чтобы модель, имеющая органическое происхождение имела соответствующий вид.
4. Первоначальная «грубая» модель клеточной органеллы сохраняется, для того чтобы выступать в роли упрощенной модели, используемой в real-time расчетах физики столкновений объектов.

Полученные модели импортировались в программу визуального программирования интерактивных трехмерных программ Act Quest3D [6], где и была создана вышеупомянутая геометрическая модель клетки.

3. Результаты и обсуждение

Интерактивная трехмерная модель эукариотической клетки представляет собой программу, демонстрирующую основные принципы внутреннего устройства животной клетки. Пользователь управляет перемещением виртуальной камеры с помощью манипулятора типа «мышь» и клавиатуры. Таким образом, осуществляется имитация вида от первого лица и иллюзия пребывания пользователя внутри модели клетки.

Органелла	Кол-во полигонов	Кол-во копий, шт.	Всего полигонов
Шероховатый эндоплазматический ретикулум	47496 / 2439	1	47496 / 2439
Гладкий эндоплазматический ретикулум	19456 / 1216	1	19456 / 1216
Аппарат Гольджи	4x2954 / 4x323	2	23632 / 2584
Центриоль	5508 / 32	2	
Митохондрия	480+216 / 80	1	696 / 80
Ядро	1536	1	1536
Ядрышко	500	1	500
Клеточная стенка	4992	1	4992

Детализация геометрии моделей была ограничена необходимостью визуализации их в реальном масштабе времени, поэтому на стадии проектирования трехмерной сцены нами было решено использовать не более 100 тыс. полигонов. Косвенным показателем качества моделей можно считать количество полигонов, использованных при моделировании. Ниже представлена таблица,

показывающая распределение количества полигонов между моделями органелл. Первая цифра показывает число полигонов для отображаемой модели, а вторая – число полигонов для упрощенной модели, предназначенной для расчетов физики столкновения объектов.

Таким образом, вся сцена содержит 98 308 четырехугольных полигонов для визуализируемых моделей и 13 347 полигонов для упрощенных моделей, предназначенных для ускоренного расчета физики столкновений объектов. Для того чтобы исключить появление артефактов изображения, вызванных тем, что упрощенная геометрическая модель органеллы может в определенных условиях допускать «проникновение» виртуальной камеры за границу поверхности, соответствующей визуализируемой модели, в программе была предусмотрена возможность включения расчетов физики столкновений объектов по данным визуализируемых моделей. А кроме того, в программу была введена возможность отключения расчетов столкновений объектов с камерой для того чтобы обеспечить пользователю возможность «проникновения внутрь» таких органелл как ядро.

Во время работы с трехмерной интерактивной моделью клетки у пользователя есть возможность управления углом зрения виртуальной камеры, что может быть очень полезным для упрощения навигации внутри довольно сложной сцены.

При вышеназванном уровне сложности трехмерной сцены в окне с разрешением 640x480 программа, моделирующая живую клетку, выполняется со скоростью около 70fps на компьютере AMD Duron 1200 МГц, оснащенном ускорителем ATI Radeon 9800 Pro. Достигнутая скорость исполнения программы обеспечивает почти трехкратное превышение частоты смены кадров, комфортной для восприятия пользователем.

Литература

- [20] ИМПБ РАН, Математическая клетка. 2005. <http://www.mathcell.ru>
- [21] Де Дюв К. Путешествие в мир живой клетки. М.: Мир. стр. 256, 1987
- [22] Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. т.1-3-М.: Мир. 1994.
- [23] XPort plugin v.1.2 Documentation. 2005. <http://www.code-gardeners.de>
- [24] MAXON Cinema 4D. <http://www.maxon.net>
- [25] Act Quest3D. 2006. <http://www.quest3d.com>

¹ В терминах Cinema 4D – HyperNURBS.

***p*-Адическая математическая физика в биологии**

В.А.Аветисов

Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН
avetisov@chph.ras.ru

Данной работой мы хотим привлечь внимание к тому, что *p*-адическая математическая физика может оказаться релевантной различным физическим задачам относящимся к динамике, самоорганизации и эволюции биологических систем. В частности, показывается, что *p*-адическое уравнение ультраметрической диффузии может описывать динамику белковой макромолекулы, кинетику ферментативной реакции, релаксационные процессы, обусловленные крупномасштабными флуктуациями белковой глобулы, а также эффекты "старения" в конформационной динамике белка.

1 Мотивация

Уравнения *p*-адической математической физики [1] первоначально рассматривались как аналоги дифференциальных уравнений математической физики, которые можно ввести используя *p*-адический псевдо-дифференциальный оператор (оператор Владимирова). В частности, в [1] было введено *p*-адическое уравнение диффузии описывающее марковский случайный процесс на ультраметрическом пространстве. Позже в [2] было замечено, что данное уравнение можно понимать как интегральное кинетическое уравнение марковского случайного процесса, переходная вероятность которого определяется зависящей ультраметрическим расстоянием. В последовавшей за этим серии публикаций [2-5] было показано, что подобные *p*-адические уравнения естественным образом возникают при описании динамики систем обладающих иерархией масштабов характерных движений.

В действительности, имеется широкий круг задач о динамике, самоорганизации и эволюции биологических систем, которые формулируются единым образом - как задачи о движении на сложном управляющем потенциале. Типичной задачей, например, является одна из "классических" задач биофизики – динамика белковой макромолекулы, число конформационных (конфигурационных) состояний которой составляет $\sim 10^{100}$, и столь же огромно число локальных экстремумов потенциального ландшафта управляющей динамикой белка. Аналитическое исследование подобных задач

во многих (и, как правило, наиболее интересных) случаях представляется крайне сложным из-за высокой размерности пространства состояний системы, огромного числа состояний, которые система, в принципе, способна посетить, и столь же огромного числа локальных экстремумов потенциального ландшафта. Точное аналитическое описание таких управляющих потенциалов, и, соответственно, точное аналитическое описание динамики соответствующих систем, очевидно бессодержательно. Именно в подобных случаях, очень характерных как раз для биологических систем, более всего требуются физически релевантные приближения.

Одно из таких приближений – приближение межбассейновой кинетики (basin-to-basin kinetics) – выросло из большого массива компьютерных исследований конформационной динамики макромолекулярных структур [6-8]. Оно основано на идее иерархического отображения пространства состояний системы во вложенные друг в друга "бассейны" состояний, и соответствующего представления потенциального ландшафта его иерархическим "скелетом" - древообразным графом, отражающим соотношения вложений бассейнов и иерархию активационных барьеров, разделяющих эти бассейны. В рамках иерархического (бассейнового) приближения, динамика системы описывается прыжковыми переходами через активационные барьеры, разделяющие бассейны различных масштабов. Центральное положение в данном приближении занимает гипотеза об "иерархическом самоподобии" пространства состояний системы и ее потенциала. Понятно, что любое самоподобие упрощает задачу аналитического описания, вопрос, однако, заключается в том, какой математический формализм релевантен "иерархическому самоподобию".

2 *p*-Адическое описание иерархической динамики

С математической точки зрения, множество состояний, образующих иерархию вложенных друг в друга бассейнов состояний, естественно описывать ультраметрическим пространством. В контексте задачи о динамике системы, неархимедовость ультраметрического пространства означает, что переходы между кинетически

удаленными состояниями, из крупномасштабных бассейнов разделенных большими активационными барьерами, нельзя свести к последовательности переходов между кинетически близкими состояниями разделенными бассейнами малых масштабов. Поэтому динамика системы должна характеризоваться всей иерархией барьеров переходов. С другой стороны, для всех состояний, принадлежащих одному бассейну, имеется одна и та же вероятность перехода в другие бассейны. Данная особенность отражается на виде матрицы вероятностей переходов Q основного кинетического уравнения

$$\frac{df(t)}{dt} = Qf(t), \quad (1)$$

$f = \{f_i\}$ вектор состояния, f_i вероятность найти систему в состоянии i в момент времени t . Матрица Q имеет вид матрицы Паризи с характерной блочной структурой. Именно эту блочную структуру и отражает ультраметрическая топология пространства состояний.

Для введения p -адического описания межбассейновых переходов строится континуальный аналог кинетического уравнения вида (1) [2-5]. Построение содержит три существенных шага.

1) Множество натуральных чисел $i=1,2,\dots,p^r$ (p -простое число) индексирующих состояния отображается на множество рациональных чисел по правилу

$$l : i = 1 + \sum_{\gamma=1}^r x_{\gamma}^{(i)} p^{\gamma-1} \rightarrow \sum_{\gamma=1}^r x_{\gamma}^{(i)} p^{-\gamma},$$

$$x_{\gamma}^{(i)} = 0, \dots, p-1.$$

2) Доказывается (см. теорему в [2,3]), что элементы Q_{ij} матрицы Паризи в (1) определяются только p -адическим расстоянием между состояниями i и j .

3) Множество рациональных чисел $x^{(i)}$ пополняется по p -адической норме до p -адического диска $B_r = \{x : |x|_p \leq p^r\}$ и осуществляется переход от уравнения (1) к псевдодифференциальному p -адическому уравнению

$$\frac{\partial f(x,t)}{\partial t} = \int_{B_r} \rho(|x-y|_p) (f(y,t) - f(x,t)) d\mu(y) \quad (2)$$

где интегрирование ведется по мере Хаара $d\mu(y)$.

3 p -Адическая модель ферментативной кинетики.

Для демонстрации того, что p -адическое описание релевантно динамике белка, мы строим

ультраметрическую модель кинетики связывания СО миоглобином [6-8]. Данная ферментативная реакция исследована в широкой области температур и содержит ряд "аномальных" кинетических свойств, механизм появления которых представлялся до сих пор дискуссионным. Мы показываем хорошее соответствие ультраметрической модели экспериментальным данным, и даем естественное объяснение как "аномальной" (степенной) кинетике реакции, так и наблюдаемой обратной температурной зависимости скорости реакции.

Автор признателен А.Х.Бикулову, С.В.Козыреву и В.А.Осипову за плодотворное участие в данной работе на всех этапах ее развития. Автор благодарен РФФИ (05-03-32563), Программе фундаментальных исследований ОХНМ РАН (1/ОХ06) и Программе Президиума РАН "Происхождение и эволюция биосферы". за поддержку.

Литература

- [1] Владимиров В.С., Волович И.В., Зеленов Е.И. Адический анализ и математическая физика" (Москва:Наука, 1994)
- [2] V. A. Avetisov, A. H. Bikulov, S. V. Kozyrev *J. Phys. A: Math. Gen.* 32 (1999) 8785.
- [3] V. A. Avetisov, A. H. Bikulov, S. V. Kozyrev, V. Al. Osipov. *J. Phys. A: Math. Gen.* 35 (2001) 177.
- [4] V. A. Avetisov, A. H. Bikulov, V. Al. Osipov *J. Phys. A: Math. Gen.* 36 (2003) 4239.
- [5] Аветисов В. А., Бикулов А.Х., Осипов В.А. *Труды математического ин-та им. В.А.Стеклова* 245 (2004) 55.
- [6] Becker O.M., Karplus M. *J. Chem. Phys.* 106 (1997) 978.
- [7] Wales D.J., Miller M.A., Walsh T.R. *Nature* 394 (1998) 758.
- [8] Frauenfelder H *Nature Str. Biol.* 2 (1995) 821.

Спектральный анализ сигналов, заданных параметрами экстремумов

Г.В.Цепков

Международный научно-учебный центр НАН Украины
03680, г.Киев, пр.Глушкова,40, тел.+38(044)526-60-38, 526-60-02

Описывается сверхбыстрый спектральный метод, который относится к числу разработок, составляющих новую информационную технологию, где для анализа используются параметры экстремумов случайных сигналов.

Эффективность цифровой обработки случайных аналоговых процессов $\{x(t)\}$ прежде всего определяется не мощностью средств вычислительной техники, а используемыми алгоритмами анализа данных. В связи с этим создание методов, обеспечивающих сжатие исходной информации, оптимизацию вычислений, упрощение аналитических операций и т.п., является проблемой, актуальность которой с развитием информационных технологий лишь возрастает. Один из путей решения проблемы сокращения избыточности, возникающей при цифровом преобразовании $x(t)$, — исследования механизмов кодирования сигналов нервной тканию.

В результате проведения экспериментов по изучению реакций нервной ткани на раздражающие электрические импульсы разной формы, было выявлено преимущественное влияние на возбудимость биообъекта тех участков сигнала, где его производные 1-го и 2-го порядка принимают нулевые значения [1]. На основе этих данных возникло предположение о замене широко распространенной равномерной дискретизации $x(t)$, неравномерной — выборкой из сигнала данных только в моменты обращения в нуль любой из ее производных $\{x^{(i)}(t)\}$.

Для теоретического обоснования такого подхода к дискретизации (и кодированию АЦП) аналоговых процессов использовалось доказательство возможности разложения на всем интервале реализации T случайного, центрированного, n раз дифференцируемого стационарного $x(t)$ в ряд из его производных:

$$x(t) = A_1 x'(t) + A_2 x''(t) + \dots + A_n x^{(n)}(t). \quad (1)$$

Для доказательства корректности (1) и нахождения $\{A_i\}$ использовалась система функций (подвергнутая ортогонализации по методу Шмидта), которая образует адаптивный базис непрерывного аргумента

$$x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_i), \quad (2)$$

где τ_i — момент i -го обращения в нуль корреляционной функции $R(\tau)$ процесса $x(t)$.

Если на основании данных, приведенных в работах [1, 3], сократить ряд (1) до двух начальных членов и производить выборку и оцифровку значений $x(t)$ в моменты, когда $x'(t)$ или $x''(t)$ принимают нулевые значения, то получим сжатое кодовое описание подлежащего обработке аналогового процесса. По полученным амплитудно-временным значениям дискретов восстановить $x(t)$ можно с помощью простых аппроксимирующих функций. Например, применив синусную функцию, можно получить среднеквадратичную погрешность σ аппроксимации не выше долей процента, что приемлемо для всех практических случаев. Дальнейшее сокращение избыточности данных достигается кодированием только амплитудно-временных значений экстремумов сигнала [3]. Такое адаптивное преобразование сигнала позволяет восстанавливать его путем аппроксимации синусной функцией с величиной σ в пределах 3 %, а применение полинома 5-го порядка дает $\sigma < 2$ % [4]. Коэффициент сжатия данных K при этом составляет не менее чем 3, ..., 5.

Из сказанного следует: (а) на долю экстремумов приходится более 98 % информации о сигнале, что указывает на целесообразность использования алгоритма дискретизации $x(t)$ по экстремумам; (б) достигаемая точность восстановления сигнала приемлема для решения значительного числа практических задач. Заметим, что величина σ имеет большое значение (наряду с K) при использовании в областях, где реконструкция исходного процесса принципиально необходима (например, в телеметрии). Но когда код сигнала подвергается вторичной обработке, связанной с получением, например, вероятностных оценок, значимость погрешности реконструкции падает, к тому же величина σ может оказаться совершенно нивелированной вследствие неизбежных осреднений результатов вычислений.

Выборка и кодирование экстремумов $x(t)$ значительно рациональней равномерной, но ее применение для получения общепринятых характеристик случайного процесса требует модификации известных или создания новых методов анализа. Решение таких вопросов привело к созданию высокоэффективной технологии

обработки сложных сигналов, имеющих различную физическую природу.

Эта технология опирается на результаты теоретических исследований, направленных на разработку адаптивных базисов непрерывного и дискретного аргументов. Новые методы спектральных преобразований, корреляционного анализа, моделирования, фильтрации и др. сочетают быстроедействие с высокой точностью анализа, обладают уникальными положительными признаками.

В качестве примера рассмотрим вкратце один из методов спектрального экспресс-анализа [5], теоретическую основу которого составляет адаптивный секвентный базис [6]. Из случайного дифференцируемого сигнала $x(t)$ произвольной длительности T ($0 < t < T$) с нулевым математическим ожиданием базисную систему $\{G_i(t)\}$ можно получить проведением следующих действий:

- измеряются временные интервалы $\{\Delta t_i\}$ и амплитудные приращения (с учетом их знака) между соседними экстремумами $x(t)$, по значениям которых синтезируются последовательности прямоугольных импульсов;

- первая последовательность импульсов формируется из начальных N экстремумов, последующие — из 0,5 данных предыдущего массива (фильтруются минимумы или максимумы), причем среди оставшихся определяются новые экстремумы, измеряются новые амплитудные и временные приращения, формируются прямоугольники;

- после исчерпания массива данных полученные последовательности импульсов приводятся к единичной амплитуде (путем клиппирования).

Система полученных секвентных функций ортонормирована и обладает групповыми свойствами относительно операции сложения:

$$G_i(t) + G_j(t) = G_m(t), \quad G_m \in \{G_c(t)\}.$$

Результат объединения единичных разнополярных прямоугольников, получаемых в каждой i -ой итерации, показан на рис. 1, б–г, рассмотрение которого убеждает в ортогональности изображенных $\{G_i(t)\}$.

Ортонормированные $\{G_i(t)\}$ обладают положительными признаками базисных функций Карунена-Лоэва (с их помощью допустимо спектральное разложение сигналов — теоретически — любого класса) и Уолша (их применение исключает операции умножения). При этом, в отличие от способов формирования упомянутых базисов, описанный алгоритм получения системы функций $\{G_i(t)\}$ весьма прост и их можно, что очевидно, формировать в темпе поступления $x(t)$.

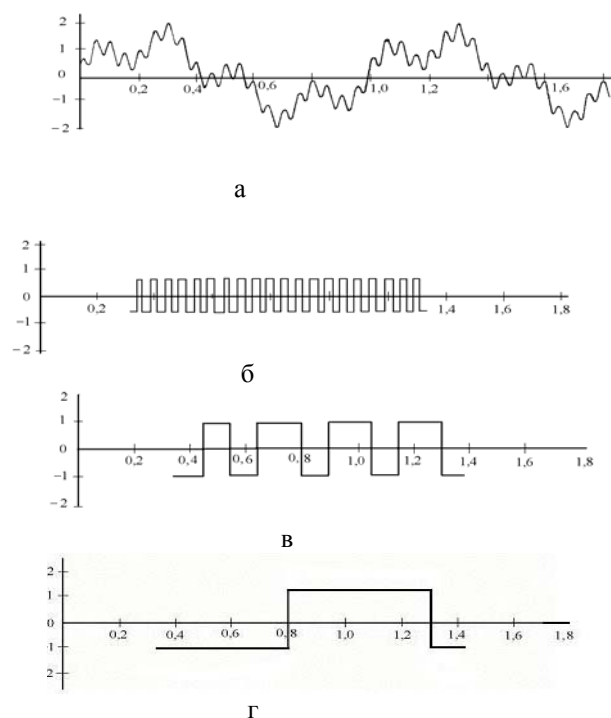


Рис. 1. Исследуемый сигнал (а) и его ортонормированные базисные функции (б–г)

В методе [5] используется свойство соседних экстремумов x_i, x_{i+1} : интервалы между ними $\{\Delta t_i\}$ указывают на наличие в $x(t)$ полуволн j -ой частоты, т.е.

$$\Delta t_i = t_{i+1} - t_i = \frac{1}{2f_j}, \quad (3)$$

а об амплитуде можно судить по приращениям этих экстремумов

$$\Delta x_i = 0,5 |x_{i+1} - x_i|. \quad (4)$$

Суммирование и усреднение Q амплитудных приращений, относящихся к одинаковым по длине Δt_i , дает оценку амплитуды спектральной составляющей j -й частоты

$$a_j = (1/Q) \sum_{i=1}^Q x_{ij}. \quad (5)$$

Анализ состоит из k итераций ($k \leq \log_2 N$, где N — массив исходных экстремумов). В каждой итерации (кроме начальной) из предыдущего массива данных исключаются четные экстремумы, определяются новые и производятся операции (3), (4). Значения $\{\Delta t_i\}$ служат адресами ячеек, где $\{x_{ij}\}$ суммируются и запоминаются вместе с их количеством Q . По окончании k -й итерации анализа спектр амплитуд измеряется реализацией (5).

Рассмотрим в целом положительные признаки метода [5].

1. Наиболее очевидным его преимуществом перед известными методами является сверхбыстродействие (метод на 3 порядка быстрее БПФ).

2. Вычисления конечных разностей $\{\Delta x_i\}$ способствуют высокой устойчивости метода к аддитивным помехам.

3. При распараллеливании вычислений запоминание $x(t)$ исключается и тогда на длительность и ширину спектра сигнала ограничения снимаются.

4. Аппаратная и/или программная реализация отличаются простотой.

5. Метод позволяет получать устойчивые диагностические признаки и при анализе нестационарных процессов.

Литература

- [1] Цепков Г.В. Влияние формы сигнала на возбудимость нервной ткани // Кибернетика и выч. Техника. — 1972. — Вып. 14. — С. 16–20.
- [2] Пономарева И.Д. Анализ случайных функций с помощью разложения во временной ряд // Проблемы бионики. — 1971. — Вып. 17. — С. 61–63.
- [3] Логинов В.М., Цепков Г.В., Чинаев П.И. Экономичное кодирование. — Київ: Техніка, 1976. — 174 с.
- [4] Пономарева И.Д., Цепков Г.В. Восстановление случайного сигнала, заданного экстремальными значениями // Автоматика. — 1990. — № 2. — С. 91–93.
- [5] А. с. 845600 СССР. Способ определения спектра аналогового сигнала / В.И. Скурихин, И.Д. Пономарева, Г.В. Цепков и др. — 1981.
- [6] Ponomareva I.D., Tsepkov G.V. Spectral analysis of signals on the basis of extrema // Pattern recognition and image analysis. — 1998. — 8, N 4. — P. 560–567.

Обобщенный спектрально-аналитический метод в задачах исследования динамических систем

Л.И.Куликова, Ф.Ф.Дедус, А.Н.Панкратов, Р.К.Тетуев

Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино.

E-mail: Kulikova@impb.ru

Исследована возможность применения обобщенного спектрально-аналитического метода к задачам анализа и прогнозирования в теории автоматического регулирования систем и предложен новый подход решения данной проблемы:

-реализован алгоритм построения переходного процесса по передаточной функции системы;

-предложен алгоритм определения и контроля изменения процесса в результате воздействия.

Введение

В системах автоматического регулирования наибольшее значение имеет изучение переходного процесса при переключении с одного режима на другой (например, при изменении нагрузки). Наряду с исследованием устойчивости динамических процессов, анализа исходных уравнений, большое значение для изучения качества переходных процессов имеет построение процессов, что позволяет оценить процесс в реальной системе при малых возмущениях. Для выполнения этой задачи требуется решение дифференциальных уравнений.

Процесс регулирования вызывается внешними воздействиями на систему. В зависимости от того, чем обусловлено внешнее воздействие на систему, различают три вида внешних возмущений: нагрузка, настройка, помехи.

Как правило, на переходный процесс накладываются ограничения: переходный процесс должен заканчиваться за некоторое время t_p (теоретически переходный процесс в линейных системах продолжается неограниченно долго), наибольшие отклонения регулируемой координаты в процессе регулирования от того значения, которое должно установиться после окончания переходного процесса, не должны превышать допустимой величины [1,2].

Алгоритм построения процесса по заданной передаточной функции системы

Обычно процессы автоматического регулирования описываются системой уравнений. Для любой системы автоматического регулирования преобразование Лапласа для одной из координат системы может быть записано в следующем виде:

$$L[x(t)] = W(p)L[f(t)] = \frac{A_1(p)}{B_1(p)} \frac{S(p)}{R(p)} = \frac{A(p)}{B(p)},$$

где $W(p) = \frac{A_1(p)}{B_1(p)}$ - передаточная функция

системы,

$$L[f(t)] = \frac{S(p)}{R(p)} - \text{преобразование Лапласа}$$

внешнего воздействия.

Изменение во времени координаты $x(t)$, вызванное воздействием $f(t)$, в соответствии со второй теоремой разложения Хэвисайда, определяется функцией

$$x = \sum_{k=1}^n \frac{A(p_k)}{B'(p_k)} e^{p_k t},$$

где p_k - корни уравнения $B(p)=0$.

В том случае, когда $f(t) = 1$, имеем:

$$L[f(t)] = \frac{1}{p}, B(p)=p B_1(p), A(p)=A_1(p),$$

где $B_1(p)$ - знаменатель передаточной функции $W(p)$. Приравнявая $B_1(p)$ нулю, получаем характеристическое уравнение системы. В данном случае получаем:

$$x = \frac{A_1(0)}{B_1(0)} + \sum_{k=1}^n \frac{A(p_k)}{p_k B_1'(p_k)} e^{p_k t}.$$

Слагаемое $\frac{A_1(0)}{B_1(0)}$ определяет установившееся

отклонение; каждое слагаемое, соответствующее действительному корню характеристического уравнения, - экспоненциальную функцию вида $x_j = A_j e^{p_j t}$, а каждая пара слагаемых, соответствующая паре комплексно-сопряженных корней $p_k, p_{k+1} = \alpha_k \pm i\beta_k$ - функцию вида $x_j = A_j e^{\alpha t} \sin(\beta t + \varphi_j)$.

Задача построения переходного процесса сводится, таким образом, к вычислению сначала всех корней характеристического уравнения, а затем и всех коэффициентов A_j и φ_j .

Зная решение соответствующего дифференциального уравнения, легко построить процесс, вызванный внешним воздействием. Такая ситуация моделируется внесением поправок в исходные дифференциальные уравнения. На рис. 1 и рис. 2 дано изображение таких процессов.

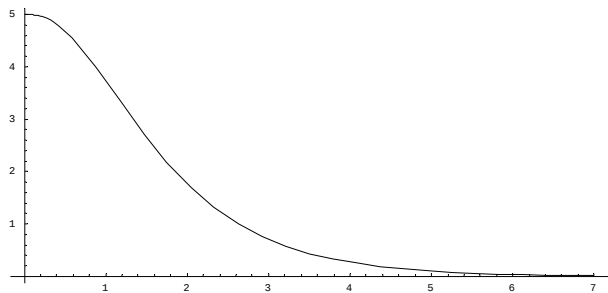


Рис. 1.

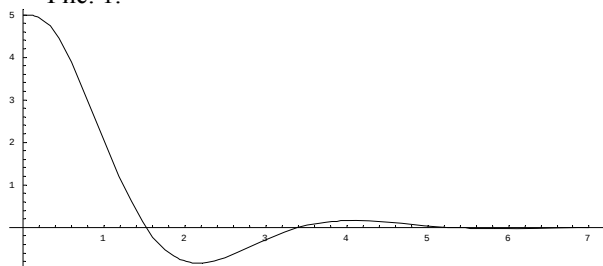


Рис. 2

Алгоритм определения и контроля изменения процесса

Одним из способов оценки динамики процесса, вызванного тем или иным возмущением системы, является измерение расстояния между процессами в определенные моменты времени в соответствующем метрическом пространстве. Для решения данной задачи было выбрано линейное нормированное пространство всех непрерывных функций, имеющих непрерывные производные до порядка $k(k>0)$ включительно $C_2^{(k)}[a,b]$ при $k=2$, где расстояние между элементами можно определить равенством

$$\rho(f(t), g(t))^2 = \int_a^b (f - g)^2 dt + \int_a^b (f' - g')^2 dt + \int_a^b (f'' - g'')^2 dt$$

Учитывая свойства ОСАМ [3], данное уравнение примет вид:

$$\rho(f(t), g(t)) = \sqrt{\sum_{n=0}^N (A_n - B_n)^2 + \sum_{n=0}^{N-1} (C_n - D_n)^2 + \sum_{n=0}^{N-2} (E_n - F_n)^2},$$

где A_n, B_n - коэффициенты разложения функций, C_n, D_n - коэффициенты разложения первой производной, E_n, F_n - коэффициенты разложения второй производной. Проведенные исследования показали, что наиболее чувствительной даже к незначительным изменениям параметров исходных уравнений системы является вторая производная. Значительную долю в определяемую величину ρ вносит слагаемое $\sum_{n=0}^{N-2} (E_n - F_n)^2$, о чем

свидетельствуют рисунки 3 - 5. Рис. 3, 4 иллюстрируют первые и вторые производные исследуемых процессов, а на рис. 5 представлены разности спектров процессов и их первых и вторых производных.

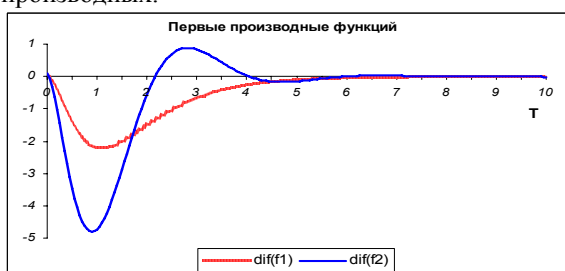


Рис. 3

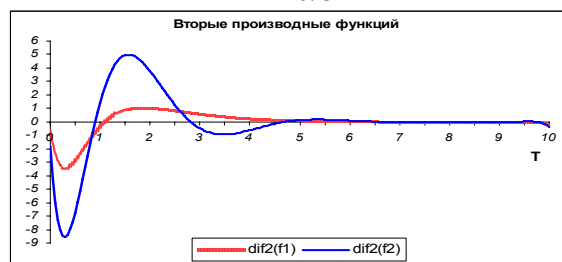


Рис. 4

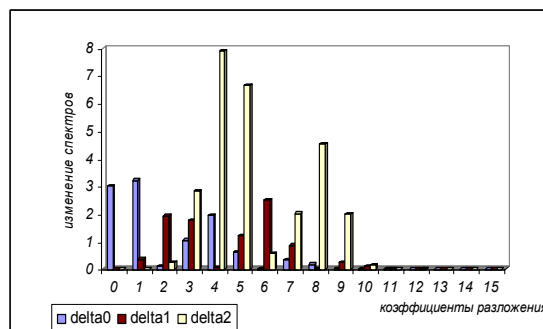


Рис. 5

Анализ исследований позволяет судить о том, что, контролируя изменение вторых производных переходных процессов, определяемых через коэффициенты разложения [3], можно оценить (с опережением) динамику процесса. Проведенные в процессе экспериментов вычисления через определенные интервалы времени (аналитическое разложение данных кривых на рассматриваемом интервале, определение первых и вторых производных в пространстве коэффициентов, их анализ), дают возможность прогнозировать изменение поведения процессов.

Литература

- [1] М.А. Айзерман. Лекции по теории автоматического регулирования. М.: Издательство физ.-мат. литературы, 520 с, 1958.
- [2] Е.П. Попов. Автоматическое регулирование. М.: Государт. издательство технической литературы, 296 с, 1956.
- [3] Ф.Ф. Дедус, С.А. Махортых, М.Н. Устинин, А.Ф. Дедус. Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных массивов, М.: Машиностроение, 357 с, 1999.

Software package for computer analysis of data from *in vitro* anticancer screening studies

D.Nevozhay, J.Wietrzyk, A.Opolski

Department of Experimental Oncology, Institute of Immunology and Experimental Therapy,
Polish Academy of Sciences
Rudolf Weigl st., 12, 53-114 Wrocław

Large amounts of chemical compounds are tested for their potential anticancer activity in many laboratories worldwide each year. Extensive *in vitro* screening study usually is the first stage in selection of prospective chemical compound on the basis of their relative antiproliferative effect. Our Department is one of the largest screening facilities in Poland with high number of chemical compounds are tested against several cancer cell lines each week. Analysis of results obtained in these studies requires extensive data processing and calculation to be performed in different programs. The results of *in vitro* antiproliferative tests are presented as an IC_{50} (inhibitory concentration 50%) – the concentration of tested agent, which inhibits proliferation of 50% of cancer cells population. Even though the equations are clear, the calculations are quite resourceful, time wasting and errors are unavoidable due to human factor. The aim of our work was to develop easy-to-use software for fast automatic analysis of such data.

Cheburator software for Windows operating system was therefore developed in our Department. This is standalone program, which does not require installation of any third party libraries. It is able to read data files produced by Multiskan RC photometer (Labsystems, Helsinki, Finland) which is used in our laboratory for reading optical densities of the *in vitro* samples. However, due to known format (text file), it could be easily adapted for virtually any data files produced by

other photometers. After loading of optical density data from file, any relevant information (title and date of the test, researcher name, cell line and concentration used, optical wavelength and comments) could be entered. Researcher is also able to manually discard subsets of data from processing and add or remove compounds from testing on *ad hoc* basis. After entering codes and used serial concentrations of tested compounds, Cheburator performs analysis.

Mathematical calculations itself are quick, and Cheburator produces detailed report at the end, including not only calculated IC_{50} doses (if reached), but also percentages of growth inhibition for every concentration and compound, average optical densities and its standard deviations, test control values. This report could be either printed or saved to file for future use and final statement compilation. Raw data from photometer and its status (either accepted or discarded for counting) are included in hard copy report, hence printed version contain all relevant details.

Described software allowed us to standardize documentation and greatly reduce amount of time needed for analysis of results from our *in vitro* screening studies. It could be possibly adapted in other laboratories utilizing similar procedures.

Цифровая диагностика остеопороза в программном комплексе для медицинской цифровой рентгенографии

М.Н. Устинин, М.М. Ольшевец

Институт математических проблем биологии РАН,
142290 Пущино, Московская область, Россия
om@impb.ru

В Пущинском научном центре РАН разработана цифровая компьютерная приставка к стандартному медицинскому рентгеновскому аппарату для получения рентгенограмм без применения рентгеновской пленки. Важной частью созданного аппаратно-программного комплекса является компьютерная программа получения, просмотра, анализа, обработки, хранения и распечатки цифровых рентгеновских изображений.

Созданный программный комплекс объединяет в себе функции управления камерой, графического редактора и системы управления архивом цифровых снимков, сведений о проведенных обследованиях и личных данных пациентов [1].

Программа обеспечивает выполнение следующих задач.

1. Получение цифрового снимка
2. Хранение снимков и организация быстрого доступа к ним
3. Визуализация снимков и операции цифровой диагностики
4. Цифровая обработка снимков и печать на бумаге или пленке.

Относительно высокая зашумленность и низкая контрастность получаемого снимка могут приводить к появлению артефактов при неправильно выбранном сценарии обработки изображения.

Поэтому наиболее широкое применение в повседневной рентгенологической практике находят алгоритмы обработки изображения из класса алгоритмов поэлементной обработки, а также некоторые алгоритмы сглаживания. В частности, имеется возможность коррекции изображения по интерактивно задаваемой пользователем передаточной функции.

В состав программного комплекса включены шаблоны нескольких известных операторов свертки при различных размерах окна (гауссиан, лапласиан, и др.), пользователь может выбрать наиболее подходящую операцию, последовательно применять фильтры, задать в диалоговом режиме произвольное окно и матрицу весов фильтра и сохранить созданный шаблон для дальнейшего исследования и анализа снимка.

Также реализованы некоторые нелинейные алгоритмы обработки изображений со скользящим окном.

Наряду с шумоподавлением и повышением контрастности изображения важной задачей является сжатие цифровых рентгеновских снимков. Актуальность проблемы обусловлена необходимостью хранения большого числа полноформатных цифровых изображений и их передачи по каналам связи без потерь значимой диагностической информации. Для решения обеих задач использовались разложения по wavelet-базисам (базисам всплесков) [2], представляющим собой специфические системы ортогональных функций, хорошо подходящих для обработки резко меняющихся данных. Существуют эффективные алгоритмы быстрого преобразования исходного сигнала в пространство коэффициентов разложения. Дальнейшая обработка цифровых массивов с использованием wavelet-базисов ведется в пространстве коэффициентов. Методы разложений по базисам всплесков ведут к экономному решению многих задач обработки, требующих реализации в рамках ограниченных аппаратных или вычислительных ресурсов.

Для осуществления сжатия в разложении цифрового изображения по выбранному базису сохраняют только коэффициенты с амплитудой, превышающей некоторый порог. При этом частично решается и задача шумоподавления. Фактически, с выбором порога решается задача нелинейной аппроксимации по элементам базиса, вносящим наибольший вклад в разложение. В применении к задачам медицинской бесплёночной рентгенографии удается достигнуть значительной степени сжатия хранимых цифровых рентгеновских снимков при сохранении приемлемого качества изображения.

В программе также реализован алгоритм коррекции неравномерности яркости по полю снимка. Яркость снижается по мере удаления от центра изображения. Эта неравномерность является, с одной стороны, следствием высоких требований к используемой в приставке цифровой фотокамере, с другой стороны свойством рентгеновского источника. Для коррекции этого дефекта применяется подход с использованием эталонного снимка, выполняемого при заданных условиях и не содержащего объектов. Тестовый снимок аппроксимируется с использованием различных алгоритмов и полученное гладкое поле яркости используется в качестве корректирующего множителя при обработке целевых снимков. В

результате обеспечивается постоянный уровень фона, а также происходит сглаживание точечных шумов.

Такая коррекция необходима для реализованной в программе методики определения рентгеновской плотности снимаемых объектов (денситометрия) по цифровому рентгеновскому снимку. Денситометрия является основным методом диагностики остеопороза – заболевания скелета, характеризующегося снижением плотности кости и нарушением структуры костной ткани. Остеопороз приводит к увеличению хрупкости костей и риска их переломов. Последствия остеопороза в виде переломов тел позвонков и трубчатых костей приводят к значительному подъему заболеваемости и смертности среди лиц пожилого возраста. При цифровой рентгеновской диагностике остеопороза в поле съемки наряду с диагностируемым объектом включается эталонный объект с нормированной минеральной плотностью. Сравнивая яркости диагностического и эталонного объектов и зная реальную плотность эталона, можно определить плотность ткани.

Строятся математические модели изучаемых объектов и процесса получения рентгеновского снимка, что позволяет выполнять аннотированную сегментацию изображения и проводить

денситометрию в полуавтоматическом или автоматическом режиме, что является одним из этапов интеллектуального анализа диагностических снимков.

На основе разработанного аппаратно-программного комплекса возможно создание центров телемедицины, в которых помимо прочих услуг может проводиться массовая диагностика остеопороза с использованием цифровых рентгеновских систем общего назначения и компьютерных приставок к стандартным медицинским рентгеновским аппаратам.

Проводимые исследования выполняются при финансовой поддержке РФФИ (проекты 04-01-08087, 04-01-00814, 04-01-97228, 06-07-89303).

Список литературы

- [26] M. M. Olshevetz, M. N. Ustinin, and I. A. Nikonov. Software for Digital Filmless Roentgenography. In *Pattern Recognition and Image Analysis*. Vol. 16, pp. 23–25, 2006.
- [27] I. Daubechies. Ten Lectures on Wavelets. SIAM, Philadelphia, PA, USA, 1992.

Functional groups of plants in European Russian forests*

© V.Smironov, L.Khanina, M.Bobrovsky, E.Glukhova

Institute of Mathematical Problems in Biology of RAS

Institute of Physico-Chemical and Biological Problems in Soil Science of RAS

vsmironov@issp.psn.ru

We have proposed a method for formal verification of plant functional groups (ecological-coenotic groups) traditionally defined by experts. Our method combined expert decision-making and statistical tools resulting in a single procedure, which could be realized on incomplete data as well. There were used standard phytosociological data: geobotanical relevés and tables of Ellenberg ecological indicator values for plant species. Modern multivariate methods of quantitative ecology (discriminant analysis, decision trees, and multivariate scaling) were applied. The developed method allowed for (i) refinement and analysis of the whole system of ecological-coenotic groups created by experts; (ii) validation of the composition of the groups; (iii) quantitative estimation of each species membership to the groups; (iv) distinguishing between the core species and the intermediate species, and (v) for each intermediate species, specification of the list of groups to which this species is the closest.

1 Introduction

The idea of defining plant types that are related to ecosystem functioning has a long history in ecology (review in [2]). This idea has eventually led to the concept of plant functional types (groups). Plant functional type is defined as a group of plants that, irrespective of phylogeny, are similar in a given set of traits and similar in their association to certain variables [3]. Plant functional types are widely used in modern ecological research: for estimation of ecosystem/ structural diversity of vegetation, in analysis of succession state and typology of plant communities, for modelling and forecast of vegetation dynamics (review in [6]). However, there is a problem in applying the functional type based approach: there are different ways of dividing a set of species into suitable groups. It is generally accepted the task can be helped by numerical analysis of species trait-based data. Different approaches have been adopted for this analysis [3]. The analysis may involve only a species traits matrix without reference to the description of communities. The analysis may, however, use also an additional community (relevés) matrix, which is coupled with a matrix of species traits in different ways (usually by various

multivariate methods). The most complex approach suggests using of one more additional matrix: a matrix of environmental factors. Thus, functional groups are produced in result of numerical analysis of several matrices (from one to three).

A special case of functional groups is ecological-coenotic groups (ECGs) introduced by Nitscenko [2] and widely used in Russia. ECGs were generally defined as groups of plants with similar ecological features and similar phytocoenotic (community) position. Actual ecological-coenotic classifications are mostly based on expert knowledge about species grouping. The purpose of our study was to develop a method of statistical verification of plant functional groups *a priori* defined by experts.

2 Methods

For verification and specification of ECG systems, we have developed a joint expert-statistical approach [7, 8]. The distinguishing features of our approach were: 1) use of Ellenberg indicator values [1] as ecological characteristics of species; 2) use of ordination scores of species (calculated by weighted averaging of non-metric multivariate scaling scores of geobotanical relevés) as their phytocoenotic properties; 3) processing of the whole set of the variables and their various subsets in multivariate discriminant analysis. Various subsets of variables were used because many species have incomplete set of Ellenberg indicator values. Thus, our approach took into account data incompleteness and was based on processing of two matrices: a species ecological traits matrix and a community description matrix. The latter was transformed into a matrix of species phytocoenotic traits (by ordination), and then two matrices were combined in the single set of independent variables for discriminant analysis. The analysis was iterative: the whole procedure was restarted after repeated expert considerations of species and specifications of the ECG structure. As a result, a position of each species in the ECG system fits both expert judgments and inferences of the statistical analysis. To facilitate interpretation and visualisation of the results we built decision trees. The algorithm C4.5 [4] implemented in Weka (the Java-based package for exploratory analysis) was used for the tree building.

*This work was supported by grants from RFBR 05-04-49289 and INTAS 01-0633

The proposed method can be used for verification of different ecological-coenotic classifications of plant species. The method was applied to the ECG system developed by Smirnova with co-authors [10]. Seven groups were considered as core set of the ECG system: 1) *boreal* including species of spruce and spruce-fir forests; 2) *nemoral* including species of broad-leaved and oak forests; 3) *nitrophilous* including species of flooded black alder forests; 4) *piny* formed by species of pine forests; 5) *meadow* including species of meadows, steppes and forest edges; 6) *water-marsh* formed by species of coastal and intrawater habitats, lowland bogs; 7) *oligotrophic* formed by plants of oligotrophic bogs. We have analyzed the core set in [8] and its regional subset developed for the northern and middle taiga forest zone in [9]. We present here the results of the core set analysis.

3 Results

The performed analysis allowed us to specify the affiliation of 973 vascular species with seven ECGs, and thus to define 608 core species and 365 intermediate species (i.e. species whose ecological and coenotic properties allows for classifying them into more than one group). Group membership was changed for 138 species. 14 species from 991 participating in the analysis were adventive ones so they were not “appointed”. The results of the analysis for 4 species were in contradiction with expert estimations. These 4 species were rare, with 1-2 occurrences in the analyzed data file of geobotanical relevés, therefore these species require additional investigations.

The meadow group was the largest among analyzed ECG: 438 species, 45% of the total number of the analyzed species. It was followed by nemoral (14%), water-marsh (13%), and boreal (10%) groups. The final percent of correctly classified species was the greatest in the nemoral ECG (88%), and the smallest one - in the nitrophilous and piny groups (73% and 74% respectively). The final percent of the core species was the greatest in the oligotrophic group (79%) and the smallest one in the piny and nitrophilous groups (55% and 57% respectively).

The number of correctly classified species was counted for all variants of the analysis (with various subsets of the variables). For some groups the number of correctly classified species essentially depended on a subset of variables included into the analysis. So, the percentage of correctly classified species in the boreal group was minimal without taking into account the soil nitrogen supply; in the nitrophilous group – without soil moisture; in the piny group - without soil reaction. Hence, these factors (soil nitrogen supply, soil moisture, and soil reaction) were essential to discriminate species of the boreal, nitrophilous and piny groups respectively.

The greatest contribution to species classification into the ECG was made by soil moisture, followed by the light

supply and species scores on the first ordination axis (i.e., a phytocoenotic component of species traits).

3 Conclusion

We have developed and tested a method of statistical verification of plant functional groups defined *a priori*. We have used a joint expert-statistical approach and have applied modern multivariate methods to standard phytosociological data. The proposed method can be useful to improve different *a priori* species groups defined by either expert knowledge or traditional statistical methods such as cluster analysis.

References

- [28] Ellenberg, H., 1996. Vegetation Mitteleuropas mit den Alpen in ökologischer, dynamischer und historischer Sicht. 5. Aufl. Ulmer, Stuttgart.
- [29] Nitscenko, A.A., 1969. About researching ecological structure of vegetation cover. Botanical journal 54(7), 1002-1014. (in Russian)
- [30] Pillar, V.D., Orloci L., 1993. Character-based community analysis: The theory and application program. SPB, The Hague, NL.
- [31] Pillar V.D., Sosinski Jr., E.E., 2003. An improved method for searching plant functional types. JVS 14, 323-332.
- [32] Quinlan J.R., 1993. C4.5: Programs for Machine learning. Morgan Kaufmann Publishers, San Mateo, California.
- [33] Rusch, G.M., Pausas, J.G., Lepš, J., 2003. Plant Functional Types in relation to disturbance and land use: Introduction. JVS 14, 307-310.
- [34] Smirnov, V.E., Khanina, L.G., Bobrovsky, M.V., 2005. Validation of functional groups of plant species. Proc. 5th European Conference on Ecological Modelling, 19–23 September 2005, Pushchino, Russia. IPBPSS RAS 172-173.
- [35] Smirnov, V.E., Khanina, L.G., Bobrovsky, M.V., 2006. Validation of the ecological-coenotical groups of vascular plants for European Russian forests on the basis of ecological indicator values, vegetation relevés, and statistical analysis. Bulletin of MOIP. Biologicheskaya Seriya 111(2), 36-47 (in Russian with English resume)
- [36] Smirnov, V.E., Khanina, L.G., Bobrovsky, M.V., Glukhova, E.M., in press. Improvement of the ECG-system of vascular plants for the northern and middle taiga of European Russia. Voronezh state university. 13 p. (in Russian)
- [37] Smirnova, O.V., Khanina, L.G., Smirnov, V.E., 2004. Ecological-coenotic groups in plant cover of the forest zone of East Europe // East European forests / O.V. Smirnova (Ed.) 1, 165-175 (in Russian)

Simulation modeling of the proton transfer and ATP-synthesis in chloroplast

D.M.Ustinin, T.A.Kopit

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology and Faculty of Physics*
ustinin@mail.ru

Имитационное моделирование переноса протонов и синтеза АТФ в хлоропластах

Устинин Д.М., Копит Т.А.*

МГУ им. М.В.Ломоносова, биологический и физический* факультеты
ustinin@mail.ru

We model proton transfer in chloroplast on the basis of simulation model of the electron transfer chain. Every pigment-protein complex and mobile carrier is simulated as single object in 3-D scene. Carrier movement is simulated using Brownian dynamics, and proton diffusion is simulated by solving partial differential equation.

Целью работы является моделирование процессов, связанных с протонным транспортом в фотосинтетической мембране. За основу взята имитационная модель цепи электронного транспорта [1]. Принципиальной особенностью данного класса моделей является то, что каждый мобильный переносчик электронов или пигмент-белковый комплекс фотосинтетической мембраны моделируется как отдельный объект в трехмерном пространстве. Движение мобильных переносчиков моделируется методом броуновской динамики, при этом учитывается затрудненность их движения из-за столкновений с белковыми комплексами и другими препятствиями в межмембранной области. Такой подход позволяет учесть геометрические и структурные характеристики фотосинтетической мембраны, что сложно сделать другими методами.

Закачка протонов в межмембранное пространство (люмен) сопряжена с реакциями переноса электронов с переносчиков на комплексы. В модели протоны вбрасываются дискретно, когда происходит соответствующая реакция конкретного переносчика с конкретным комплексом. Дальнейшая диффузия протонов моделируется путем решения дифференциального уравнения в частных

производных конечно-разностным методом. При этом учитывается взаимодействие протонов с буферными группами, замедляющее их диффузию. Таким образом, моделируется возникновение протонного градиента в межмембранном пространстве и накопление протонов, необходимых для синтеза АТФ. АТФ-синтазы в фотосинтетической мембране моделируются как отдельные объекты, через которые может произойти отток протонов, сопряженный с синтезом АТФ. Вероятность переноса протона через АТФ-синтазу определяется локальной концентрацией вблизи данной конкретной АТФ-синтазы.

Модель реализована в виде программного комплекса, работающего в среде Windows. Проведен численный эксперимент, моделирующий возникновение протонного градиента и начало синтеза АТФ.

Литература

- [38] 1. Коваленко И.Б., Устинин Д.М. и др. «Экспериментальное и теоретическое исследование процессов циклического электронного транспорта вокруг фотосистемы I» // Биофизика, том 48, вып. 4, 2003, с. 656-665

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №05-01-00615, №06-07-89303).

Abaturova A. 204
 Aliev R.R. 73
 Ataullakhanov F.I. 55,116
 Avilov O.E. 55
 Bdikin I. 25
 Beljaeva N. 204
 Bendere R. 22
 Bezrukova M. 152
 Bobrovsky M. 169, 221
 Borisyuk R.M. 112
 Braslavskaya T. 148, 150
 Burianitsa A.V. 187
 Bykhovets S. 152, 154
 Bystrov V. 22, 24, 25
 Bystrova N. 22, 25
 Chernyshev I.V. 84
 Chertov O.G. 154
 Chugunov A.O. 14
 Cymbalyuk G.S. 83
 Dekhtyar Yu. 22, 25
 Derguzov A.V. 100
 Dieckmann U. 123
 Dobretsov M. 10
 Dubrovsky Y.A. 171
 Efremov R.G. 14, 16
 Fazalova V. 123
 Fedotova M. 61
 Filippov S. 22, 25
 Florange R. 25
 Florinsky I.V. 146
 Fridkin V. 25
 Frisman E.Ya. 124, 126
 Glukhova E. 150, 169, 221
 Grabarnik P. 152
 Grachev E. 204
 Gusev A.V. 55
 Isaeva O.G. 86
 Kamyshlov V. 24
 Katashev A. 22, 25
 Katsnelson L.B. 61, 63
 Kazanovich Ya.B. 112
 Khanina L. 150, 169, 221
 Kholkin A. 25
 Khvedzevich E.V. 124
 Kim I. 22, 25
 Kliem H. 25
 Kohl P. 65
 Komarov A. 152, 154, 156, 169
 Kopit T.A. 223
 Korotkov E.K. 187, 189
 Kosinsky Yu.A. 16
 Kovalenko I. 204
 Kropotov D.A. 207
 Kuznetsova A.V. 207
 Last E.V. 124
 Lebedev O.A. 118
 Lobanova E.S. 55
 Loukianov A.M. 154
 Makhortykh S.A. 100

Mamayev V.B. 207
 Markhasin V.S. 61, 63, 65
 Masterov V.B. 167
 Mavropulo-Stoliarenko G. R. 191
 Messner C. 22, 25
 Michalski A. 130
 Mikhailov A. 152, 154, 156, 169
 Mikhailova N.V. 156
 Mokhov K.Y. 83
 Molodtsov M.I. 116
 Mornev O.A. 44
 Morozova O. 148
 Moskvina A.S. 65
 Nadporozhskaya M.A. 154
 Naumoff D.G. 12
 Nevozhay D. 218
 Novakovsky A.B. 171
 Novikov S.O. 118
 Novoseletsky V.N. 14
 Opolski A. 218
 Osipov V.A. 86
 Panteleev M.A. 55
 Paramonova E. 22, 25
 Patmalnieks A. 22, 25
 Philipiev M.P. 65
 Polyaka N. 22, 25
 Pykh Yu.A. 138
 Pyrkov T.V. 16
 Red'ko V.G. 104
 Riznichenko G. 204
 Romanov M.S. 167
 Roth W. 22
 Rubin A. 204
 Ryazanov V.V. 207
 Saponova A. 22, 25
 Semechkin R.A. 100
 Semovski S. 123
 Senko O.V. 207
 Shelenkov A.A. 187
 Shenkneht N.A. 84
 Shestopalov B.V. 189, 190,191
 Shibeko A.M. 55
 Shilnikov A.L. 83
 Shnol E.E. 55
 Sizov I. 10
 Smirnov V. 169, 221
 Smirnova O. 150
 Solovyova O. 61, 63, 65
 Starmer C.F. 42
 Strelnikov A.N. 207
 Sulman T. 63
 Tadros-Morgane R. 25
 Ustinin D. 204, 223
 Verkhovskaya K. 25
 Wietrzyk J. 218
 Zaugol'nova L. 148, 150
 Zdanova O.L. 126
 Zhudnikov K.V. 116
 Zhukova L.A. 156

Zhuravlev Yu.I. 207
 Zubkova E.V. 154
 Абакумов А.И. 134
 Аветисов В.А. 211
 Авилов К.К. 140
 Айду Э.А.И. 57
 Аксенов В.Н. 69
 Андреев С.Г. 114
 Балабаев Н.К. 37, 194
 Бессонов В.В. 37, 164
 Блюм В.С. 39
 Бляхман Ф.А. 136
 Богданова Н.Е. 164
 Бодин О.Н. 77
 Борисов И.В. 35
 Брильков А.В. 91, 93
 Быстрова Н.К. 59
 Васин А.А. 202
 Великов В.А. 35
 Вржещ П.В. 18
 Галицкий В.В. 158
 Ганусов В.В. 93
 Гильванова Е.А. 177
 Гладкова Е.А. 77
 Говорухин В.Н. 142
 Говорухина А.Д. 142
 Гринченко С.Н. 132
 Дедус Ф.Ф. 173, 175, 206, 216
 Джагацпанян И.Э. 75
 Дроздов-Тихомиров Л.Н. 198
 Елисеев В.В. 88
 Елькин Ю.Е. 42, 198
 Еремеев В.А. 71, 142
 Ермаков Г.Л. 196
 Заболотский В.П. 39
 Загоруйко А.С. 102
 Зимин А.А. 183
 Каратассо Ю.О. 18
 Кацы Е.И. 35
 Ким В.Л. 209
 Клдиашвили А.Т. 67
 Клишко А.Н. 85
 Корнилов В.В. 37
 Коротков Е.В. 79, 81
 Коршунова А.Н. 29
 Кривошлык В.В. 75
 Кривченко А.И. 75
 Кудряков А.В. 136
 Кузнецов П.Е. 20
 Кузнецова Н.Б. 20
 Кузьмина Е.А. 160
 Кулибякина О.В. 35
 Куликова Л.И. 173, 175, 206, 216
 Кутыркин В. 179, 181
 Лахно В.Д. 7, 8, 27, 29, 31, 33
 Левченко В.Ф. 128, 129
 Лихачев И.В. 194
 Маевский Е.И. 59
 Малыгин А.Г. 120, 200
 Матвеев А.С. 166
 Матора Л.Ю. 35
 Махортых Г.П. 108
 Махортых С.А. 108, 166, 173, 175
 Мельниченко О.А. 47
 Меншуткин В.В. 128

Микулинская Г.В. 183
 Миндукшев И.В. 75
 Монтиле А.А. 144
 Монтиле А.И. 144, 162
 Москаленко А.В. 42
 Мулюкина Л.А. 77
 Назипова Н.Н. 173, 181, 183, 198
 Неуймин С.И. 162
 Никаноров П.С. 75
 Огнева И.В. 88
 Ольшелев М.М. 31, 219
 Осташев В.Б. 75
 Панкратов А.Н. 173, 175, 216
 Панкратова Н.М. 110
 Панюков В.В. 198
 Парамонова Е.В. 59
 Петрова Л.П. 35
 Погорелый Е.Н. 209
 Попов А.С. 85
 Рабинович А.Л. 37
 Редько В.Г. 106
 Романюха А.А. 49, 51
 Ростопшин Ю.А. 120
 Рубашко Г.Е. 164
 Руденко В.М. 79
 Руднев С.Г. 49
 Савостьянов Г.А. 53
 Сальников И.В. 114
 Сидорова Е.В. 57
 Снежина Н.Г. 69
 Соколова С.П. 160
 Соловьев А.Н. 71
 Столповский К.В. 99
 Сулейменова Б.О. 206
 Султанов В.Б. 33
 Талызина Т.А. 114
 Татузов А.Л. 95, 97
 Теплов А.Е. 202
 Теплухин А.В. 192
 Тетуев Р.К. 173, 175, 216
 Титомир Л.И. 57
 Трофимов О.Е. 102
 Трунов В.Г. 57
 Усанов Н.Г. 177
 Усанов Н.Н. 177
 Устинин М.Н. 99, 219
 Фиалко Н.С. 27
 Филиппов С.В. 209
 Фишман К.С. 183
 Хворост О.Ю. 46
 Цалюк З.Б. 46
 Цаплина Л.А. 18
 Цепков Г.В. 213
 Чалей М. 179, 181
 Чемерис А.В. 177
 Шавнин С.А. 144, 162
 Шевцова В.С. 69, 71
 Шелудько А.В. 35
 Широков А.А. 35
 Шпильман А.А. 90
 Шуваев А.Н. 91, 93
 Шульгин С.В. 20
 Эйдельман Ю.А. 114