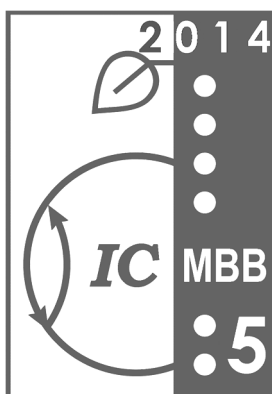


ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ БИОЛОГИИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**



МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА

ДОКЛАДЫ V МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

Пущино, 19-24 октября 2014 г.

Под редакцией д.ф.-м.н. В.Д.Лахно

Пущино 2014

Математическая биология и биоинформатика: Доклады V Международной конференции.

19-24 октября 2014 г., г. Пущино

В сборнике представлены доклады V-й Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика», проводимой Институтом математических проблем биологии Российской академии наук при участии Научного совета по математической биологии и биоинформатике РАН. Конференция проводится при финансовой поддержке Федерального агентства научных организаций и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 14-07-20030).

Состав Оргкомитета

Лахно В.Д., д.ф.-м.н., – председатель
Устинин М.Н., д.ф.-м.н. - зам.председателя
Махортых С.А., к.ф.-м.н. – ученый секретарь
Александров А.А., д.б.н.
Арсеньев А.С., д.х.н.
Васин А.А., д.ф.-м.н.
Ильин В.А., д.ф.-м.н.
Козлов Н.Н., д.ф.-м.н.
Коротков Е.В., д.б.н.
Марков А.В., д.б.н.
Миронов А.А., д.ф.-м.н.
Назипова Н.Н., к.ф.-м.н.
Ризниченко Г.Ю., д.ф.-м.н.
Романюха А.А., д.ф.-м.н.
Самсонова М.Г., к.б.н.
Туманян В.Г., д.ф.-м.н.
Шабанов Б.М., к.т.н.
Шайтан К.В., д.ф.-м.н.

Редакционная группа:

Махортых С.А., к.ф.-м.н.
Назипова Н.Н., к.ф.-м.н.
Якушева А.А.
Махортых С.С.

Состав Программного комитета

Журавлёв Ю.И., д.ф.-м.н., академик РАН –
председатель
Колчанов Н.А., д.б.н., академик РАН -
зам.председателя
Рудаков К.В., д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН -
зам.председателя
Арчаков А.И., д.б.н., академик РАН
Бердышев В.И., д.ф.-м.н., академик РАН
Дегерменджи А.Г., д.ф.-м.н., академик РАН
Евтушенко Ю.Г., д.ф.-м.н., академик РАН
Жижченко А.Б., д.ф.-м.н., академик РАН
Левин В.К., д.ф.-м.н., академик РАН
Матвеев С.В., д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН
Рубин А.Б., д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН
Федотов А.М., д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН
Фрисман Е.Я., д.б.н., член-корреспондент РАН
Четверушкин Б.Н., д.ф.-м.н., академик РАН
Шокин Ю.И., д.ф.-м.н., академик РАН

ПРЕДИСЛОВИЕ

9

I. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАНОБИОЭЛЕКТРОНИКИ

А.Н. Коршунова, В.Д. Лахно. Поляронный перенос заряда в однородной Poly G / Poly C цепочке ДНК в модели Пейрарда-Бишопа-Холстейна

A.N. Korshunova, V.D. Lakhno. Polaron charge transfer in homogeneous Poly G / Poly C DNA chain in the Peyrard-Bishop-Holstein model

10

А.Н. Коршунова, В.Д. Лахно. Поляронный перенос заряда в регулярной (GA)_n цепочке ДНК в модели Пейрарда-Бишопа-Холстейна.

A.N. Korshunova, V.D. Lakhno. Polaron charge transfer in the regular (GA)_n chain of DNA in the Peyrard-Bishop-Holstein model

12

А.П. Четвериков, А.С. Шигаев, В.Д. Лахно. Динамика модели ДНК с Морзе on-site и inter-site потенциалами

A.P. Chetverikov, A.S. Shigaev, V.D. Lakhno. Dynamics of a DNA model with both on-site and inter-site potentials

14

Н.С. Фиалко. О вычислительных ошибках при моделировании динамики выхода на термодинамическое равновесие в модели Холстейна

16

В.Е. Геворкян, Л.А. Авакян, Е.В. Парамонова, В.С. Быстров. Моделирование переключения поляризации в тонких пленках на наноуровне

V.E. Gevorkyan, L.A. Avakyan, E.V. Paramonova, V.S. Bystrov. Modeling of switching of polarization in thin films on a nanolevel

18

Л.А. Авакян, Е.В. Парамонова, Н.А. Колпачева, Л.А. Бугаев. Atomic and electronic structure of nickel phthalocyanine modeled by density functional theory with plane-wave basis set

20

Н.И. Каширина, В.Д. Лахно. Континуальная модель одномерного биполярона Холстейна

22

В.Д. Лахно, Н.С. Фиалко. Развал полярона в полуклассической модели переноса заряда в цепочке при температуре

24

Э.Г. Азнакаев, Д.Э. Азнакаева. Детектирование биологических агентов с помощью наносенсора на графене

26

А.С. Шигаев, О.А. Пономарёв, В.Д. Лахно. Столкновительная динамика в модели Пейрарда-Бишопа-Холстейна

A.S. Shigaev, O.A. Ponomarev, V.D. Lakhno. Collisional dynamics in Peyrard-Bishop-Holstein model

28

А.С. Шигаев, О.А. Пономарёв, В.Д. Лахно. Моделирование переноса заряда в сольватированном гетерогенном олигонуклеотиде ДНК

A.S. Shigaev, O.A. Ponomarev, V.D. Lakhno. Simulation of charge transfer in solvated heterogeneous DNA oligonucleotide

30

Е.В. Соболев, Н.С. Фиалко, В.Д. Лахно. О генерации состояний цепочки гармонических осцилляторов с дисперсией при заданной температуре в задаче о переносе заряда в ДНК

E.V. Sobolev, N.S. Fialko, V.D. Lakhno. On the generation of states of the chain of harmonic oscillators with dispersion at a given temperature in the problem of charge transfer in DNA

32

А.А. Гриневич, А.А. Рясик, Л. В. Якушев. Траектории движения кинков в неоднородном потенциальном поле ДНК

34

В.С. Быстров. Моделирование наноструктур глицина и тимина

V.S. Bystrov. Modeling of the glycine and thymine nanostructures

36

А.В. Быстрова, Ю. Д. Дехтяр, Е.В. Парамонова, В.С. Быстров. Моделирование свойств моноклинного упорядоченного гидроксипатита

A.V. Bystrova, Yu. Dekhtyar, E.V. Paramonova, V.S. Bystrov. Modeling of the properties of the monoclinic ordered hydroxapatite

38

В.В. Быстрова, Е.В. Парамонова, В.С. Быстров. Моделирование структуры и свойств гексагонального льда

40

О.Г. Исаева, В.Л. Катков, В.А. Осипов. Моделирование последовательного электронного транспорта для задачи секвенирования ДНК с помощью графеновых контактов

42

II. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОФИЗИКА

С.Ф. Правдин, Х.Диркс, А.В. Панфилов. Дрейф спиральных волн в модели левого желудочка сердца человека

S.F. Pravdin, H. Dierckx, A.V. Panfilov. Drift of scroll waves in a model of the human heart left ventricle

43

<i>Э.А.И. Айду, В.Г. Трунов.</i> Дипольная электрокардиотопография и расслоение процесса реполяризации желудочков сердца	45
<i>E.A.I. Aidu, V.G. Trunov.</i> Dipole electrocardiotopography and layering of the ventricular repolarization	45
<i>А.К.Зотов, Т.Ю. Зотова, В.А. Фролов.</i> Возможности анализа структурных параметров левого и правого желудочков сердца кроликов при сезонной адаптации.	47
<i>A.K. Zotov, T.J. Zotova, V.A. Frolov.</i> Potentialities of analysis of structure parameters of rabbit's myocardial left and right ventricles under seasonal adaptation	47
<i>М.Е. Мазуров, И.М. Калюжный.</i> О вогнутых автоволнах	49
<i>А.В. Москаленко.</i> Причины пейсмекерной активности с точки зрения биосинергетики	51
<i>В.Г. Полосин, О.Н. Бодин, С.А. Балахонova.</i> Статистические модели трансмембранного потенциала миокарда в компьютерной диагностической системе «Кардиовид»	53
<i>Г.Ю. Ризниченко, Д.М. Устинин, Т.Ю. Плюснина, И.Б. Коваленко, С.С. Хрущев, А.Б. Рубин.</i> Сопряжение разных методов моделирования в моделях процессов фотосинтеза	55
<i>G.Yu. Riznichenko, D.M. Ustinin, T.Yu. Plusnina, I.B. Kovalenko, S.S.Khruschev, A.B. Rubin.</i> Different methods of simulation in models of photosynthetic processes	55
<i>А.М. Тараненко.</i> Фрактальный отложенный эффект как будущее оновительной медицины	57
<i>С.С. Хрущев, Т.Ю.Плюснина, Г.Ю.Ризниченко.</i> Модификация метода Штрассера анализа кривой индукции флуоресценции	59
<i>S.S. Khrushev, T.Yu. Pluysnina, G.Yu. Riznichenko.</i> Modification of Strasser's method of fluorescence transient analysis	59

III. БИОИНФОРМАТИКА

<i>А.А. Анашкина, Е.Н. Кузнецов, Н.Г. Есипова, В.Г. Туманян.</i> Кластер-анализ аминокислот на основе их пространственных контактов с нуклеотидами в ДНК-белковых комплексах	61
<i>А.А. Анашкина, Е.Н. Кузнецов, Н.Г. Есипова, В.Г. Туманян.</i> Разбиение Вороного-Делоне выявляет типы контактов между атомами в разных молекулярных структурах	63
<i>В.А.Кутыркин, М.Б.Чалей.</i> Декомпозиция структуры паттерна скрытой профильной периодичности в последовательностях ДНК	65
<i>М.Б. Чалей, В.А. Кутыркин.</i> Распознавание скрытой периодичности в последовательностях ДНК	67
<i>М.Б.Чалей, Е.И.Теплухина, Г.Э.Тюльбашева, Н.Н.Назипова.</i> Исследование участков скрытой периодичности в геномах эукариотических организмов	70
<i>А.Н. Панкратов.</i> Спектрально-аналитический метод распознавания повторов в геномах и белках	72
<i>A.N. Pankratov.</i> Spectral-analytical method of recognition of repeats in genomes and proteins	72
<i>М.И. Пятков, А.Н. Панкратов.</i> Спектральный метод и его реализация в задаче поиска протяженных повторов в ДНК	74
<i>M.I. Pyatkov, A.N. Pankratov.</i> Spectral method and its implementation in the problem of recognition of long repeats in DNA	74
<i>Р.К. Тетюев, М.М. Ольшелев, В. Erman, C. Atilgan.</i> Методы биоинформатики для задачи усиления активности искусственных TALE-нуклеаз путем настройки участков non-RVD	76
<i>Е.Ф.Баулин, С.А.Спирин, М.А.Ройтберг.</i> Поиск элементов структур РНК	78
<i>E.F.Baulin, S.A.Spirin, M.A.Roytberg.</i> Search in RNA structures	78
<i>В.Д. Гусев, Л.А. Мирошниченко, Е.М. Сергеева, Е. А. Салина.</i> Структурный анализ фрагментов хромосомы 5В генома пшеницы	80
<i>В.А.Любецкий, Л.И.Рубанов, А.В. Селиверстов, О.А.Зверков.</i> Новый метод выявления ультраконсервативных элементов и его применение к геномам простейших	82
<i>V.A. Lyubetsky, L.I. Rubanov, A.V. Seliverstov, O.A. Zverkov.</i> A novel method to detect ultra-conserved elements and its application to protozoan genomes	82
<i>Valery Polyakovsky, V. G. Tumanyan.</i> Evolutionary model for the evaluation of the reliability of pair wise alignment of amino acid sequences	84
<i>А.И. Перфильева, Ю.С. Букин.</i> Статистический анализ уровня экспрессии стрессовых генов <i>arabidopsis thaliana</i> при тепловом воздействии и патогенезе	85
<i>A.I. Perfilova, Yu. S. Bukin.</i> Statistical analysis of the expression level of a stress genes of <i>arabidopsis thaliana</i> under heat and biotic influences	85

IV. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ И АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

<i>Ю.И. Журавлев, Г.И.Назаренко, Е.Б.Клейменова, В.В. Рязанов, А.М.Черкашов.</i> Выбор метода лечения с использованием методов распознавания	87
<i>Ju.I. Zhuravlev, G.I.Nazarenko, E.B.Kleymenova, V.V. Ryazanov, A.M.Cherkashov.</i> The choice of treatment using pattern recognition methods	87
<i>Miroslav Svítek.</i> Quantum Information Networks	89

<i>S. G. Lomakin, A. M. Fedotov.</i> Self-organizational model in the agent message transmissioning	91
<i>С.А.Бобков, А.Б.Теслюк, В.А.Ильин, I.A.Vartanyants, O.Y.Gorobtsov, O.M.Yefanov.</i> Сравнительный анализ методов классификации многомерных данных для дифракционных изображений	93
<i>D.A.Voronov, I.G.Chernykh.</i> Исследование и идентификация математических моделей биологии. Численное решение прямых и обратных задач фармакокинетики с использованием суперЭВМ.	94
<i>Michael Bogatyrev, Vadim Nuriahmetov.</i> Biomedical Natural Language Processing with Evolutionary Algorithms	95
<i>А.В. Дергузов, С.А. Махорных.</i> О прогнозе ветровых колебаний высотных сооружений	97
<i>В.В. Корнилов, Е.А. Исаев.</i> Перспективы использования центров обработки данных при решении задач математической биологии и биоинформатики	
<i>V.V. Kornilov, E.A. Isaev.</i> Prospects for the use of data centers in the solution of problems in mathematical biology and bioinformatics	99
<i>Е.С. Оплачко, С.Д. Рыкунов, М.Н. Устинин.</i> Структура облачного вычислительного ресурса для анализа данных энцефалографии	101
<i>И.В.Лихачев, Н.К.Балабаев.</i> Использование графических сопроцессоров при составлении списков Верле в программе молекулярной динамики	103
<i>Л.В.Калмыков, В.Л.Калмыков.</i> О новых прикладных возможностях клеточно-автоматных моделей сложных систем	105

V. МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ГЕННЫЕ СЕТИ И РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

<i>С.В. Николаев, У.С. Зубаирова, С.К.Голушко.</i> Модель механики одномерного роста растительной клетки в ткани	107
<i>A. Deriabina, E. Rodriguez, E. Gonzalez, N. Herrera, V. I. Poltev.</i> Molecular Mechanisms of Caffeine Biological Effects. Computer Simulation of Competition with Adenosine for Binding Sites of Receptors	109
<i>П.Н.Захаров, Н.Б.Гудимчук, Е.Л.Гришук, Ф.И.Атауллаханов.</i> Компьютерное моделирование динамики микротрубочек: анализ процесса «старения» и возникновения катастроф	111
<i>У.С.Зубаирова, С.В.Николаев.</i> Модель механики симпластного роста линейной листовой пластинки	113
<i>Н.А. Ру, В.А. Лихошвай, Т.М. Хлебодарова.</i> О механизмах утилизации нитрита клетками <i>Escherichia coli</i> при микромолярных концентрациях субстрата в хемостате	
<i>N.A. Ree, V.A. Likhoshvai, T.M. Khlebodarova.</i> On the mechanisms of nitrite utilization in <i>Escherichia coli</i> cells at micromolar concentrations of the substrate in the chemostat	114
<i>В.А. Лихошвай, Т.М. Хлебодарова.</i> О типе закона роста бактериальной клетки	
<i>V.A. Likhoshvai, T.M. Khlebodarova.</i> On the type of bacterial cell growth law	116
<i>D.A. Turchenkov, V.S. Bystrov.</i> Implementation of multiscale modeling technique of ionic channel conductance using combined QM/MD/BD dynamics approach	118
<i>Т.Ю.Плюснина, Г.Ю.Ризниченко.</i> Распределение метаболических потоков в клетках <i>Chlamidomonas reinhardtii</i> в условиях стресса	
<i>T.Yu. Pluysnina, G.Yu. Riznichenko.</i> Metabolic flux distribution in cells of <i>Chlamidomonas reinhardtii</i> under stress conditions	120
<i>Е.М. Примako, А.А. Шпильман.</i> Использование квазитрёхмерного подхода для моделирования самоорганизации микротрубочковых структур	122
<i>К.А.Новиков, А.А.Романюха.</i> Математическое моделирование подвижности ранних эндосом и динамика Rab5	124
<i>В.А.Лихошвай, Т.М.Хлебодарова, С.И.Бажан, И.А.Гайнова, В.А.Черешнев, Г.А.Бочаров.</i> Математическое моделирование Tat-Rev регуляции репликации HIV-1	
<i>V.A. Likhoshvai, T.M.Khlebdarova, S.I.Bazhan, I.A.Gainova, V.A.Chreshnev, G.A.Bocharov.</i> Mathematical modeling Tat-Rev regulation of HIV-1 replication	126
<i>Т.М.Хлебодарова, Т.Ю.Степанова, Д.Ю.Ощепков, И.В.Бабкин, Н.В.Тикунова, В.А.Лихошвай.</i> Реконструкция механизмов регуляции экспрессии гена <i>dps</i> <i>Escherichia coli</i> при стрессе по кинетическим данным	
<i>T.M.Khlebdarova, T.Yu.Stepanova, D.Yu.Oshchepkov, I.V.Babkin, N.V.Tikunova, V.A.Likhoshvai.</i> Reconstruction of mechanisms regulating <i>Escherichia coli</i> <i>dps</i> gene expression under stress on kinetic data	128
<i>К.В.Шадрин, И.И.Моргулис, В.Г.Пахомова, А.П.Рупенко, Р.Г.Хлебопрос.</i> Использование Flux Balance Analysis для моделирования транспорта кислорода через поверхность изолированной перфузируемой печени крысы	
<i>K.V.Shadrin, I.I.Morgulis, V.G.Pakhomova, A.P.Rupenko, R.G.Khlebdopros.</i> The using of Flux Balance Analysis for modeling oxygen transport through the surface of isolated perfused rat liver	130
<i>В.И.Шатурный, С.С.Шахиджанов, М.А.Пантелеев, А.Н.Свешникова.</i> Математическое моделирование образования PS ⁺ субпопуляции тромбоцитов через сигнальные пути рецепторов PAR1 и P2Y ₁₂	132

<i>А.А.Шпильман, Е.М.Чудинова, А.Любительев, П.А.Иванов, Е.С.Надеждинка.</i> Исследование зависимости сборки стрессовых гранул от параметров микротрубочковой сети и количества стрессового агента с помощью компьютерной модели.	134
<i>С.Н.Шпынов, Н.Н.Поздниченко, А.С.Гуменюк.</i> Применение формального анализа строя при исследовании полноразмерных геномов для классификации и изучения эволюции представителей семейства <i>Rickettsiaceae</i>	
<i>S.Shpynov, N.Pozdnichenko, A.Gumenuk.</i> Application of formal analysis of order in the study of the complete genomes for classification and evolution of members of the family <i>Rickettsiaceae</i>	136
<i>С.Н.Шпынов, Н.Н.Поздниченко, А.С.Гуменюк.</i> Применение формального анализа строя при исследовании полноразмерных геномов прокариот	
<i>S.Shpynov, N.Pozdnichenko, A.Gumenuk.</i> Application of formal analysis of order in the study of the complete genomes of prokaryotes	138

VI. ПОПУЛЯЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ. МОДЕЛИРОВАНИЕ В ИММУНОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ

<i>С.И.Неуймин, А.А.Монтиле, С.А.Шавнин.</i> Модель построения сложного признака радикала методом анализа элементов фенотипов в изучаемой популяции	
<i>S.I.Neuymin, A.A.Montile, S.A.Shavnin.</i> Model of complex radical attribute construction by the analyses of phenotypes elements in the studied population	140
<i>В.Г.Редько.</i> Моделирование взаимодействия между обучением и эволюцией	142
<i>С.И. Кабанихин, О.И.Криворотько.</i> Численные методы решения прямых и обратных задач иммунологии	144
<i>Е.Я.Фрисман, М.П.Кулаков, Г.П.Неверова.</i> Мультирежимность динамики миграционно-связанных популяций	146
<i>Г.П. Неверова, Е.Я. Фрисман.</i> Флуктуации популяционной динамики: влияние начального приближения	148
<i>М.П. Кулаков.</i> Мультистабильность и кластеризация метапопуляционной динамики	150
<i>Е.В. Курилова.</i> Особенности взаимодействия миграционно-связанных сообществ	152
<i>С.Р.Кузнецов, В.И.Шишкин, В.М. Лыкосов.</i> Влияние Th17 типа иммунного ответа на динамику формирования антител при системной красной волчанке (СКВ): опыт вычислительного эксперимента.	
<i>S.R.Kuznetsov, V.I.Shishkin, V.M.Lykosov.</i> The effect of Th17 immune response on the antibodies formation dynamics in systemic lupus erythematosus (SLE): a computational modeling experience.	154
<i>Ю.Г.Матушкин, А.И.Клименко, С.А.Лаушин.</i> Модели коэволюции в трофических сообществах одноклеточных организмов: влияние пространственной неоднородности.	156

VII. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ СТРУКТУР МОЛЕКУЛ БИОПОЛИМЕРОВ И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

<i>А. В. Финкельштейн.</i> Оценка времени преодоления длинного свободно-энергетического барьера	
<i>A. V. Finkelstein.</i> Estimating the time of crossing a high and long free energy barrier	158
<i>А.В. Теплухин.</i> Молекулярные взаимодействия в моделях с периодическими граничными условиями	
<i>A.V. Teplukhin.</i> Molecular interactions in the models with periodical boundary conditions	160
<i>О.В. Галзитская, Н.В. Довидченко, М.Ю. Суворина, О.М. Селиванова, А.К. Сури, А.В. Финкельштейн.</i> Possible mechanism of amyloid formation	
<i>Н.В. Довидченко, М.Ю. Суворина, О.М. Селиванова, А.К. Сури, А.В.Финкельштейн, О.В. Галзитская.</i> Возможные механизмы амилоидообразования	161
<i>Л.И. Куликова, А.Н. Панкратов, В.Р. Руднев, Ф.Ф. Дедус.</i> Различные структурные мотивы в белках, образованные спиралями, как объекты для распознавания с помощью спектрально-аналитического метода	
<i>L.I. Kulikova, A.N. Pankratov, V.R. Rudnev, F.F. Dedus.</i> Diverse structural motifs in proteins formed by spirals as objects for recognition using spectral-analytical method	163
<i>E. Gonzalez, V. Palacios, M. Solis, C. Sanchez, V. Poltev, M. Deryabin, A. Gavrilov, A. Deriabina.</i> Theoretical study of various configurations of Quercetin and Dihydroquercetin	165
<i>И.Б. Коваленко, Г.Ю. Ризниченко, А.Б. Рубин.</i> Компьютерное моделирование переноса электрона белком пластоцианином при фотосинтезе	
<i>I.B. Kovalenko, G.Yu. Riznichenko, A.B. Rubin.</i> Computer simulation of electron transfer by plastocyanin protein in photosynthesis	167
<i>Т.В. Галочкина, А.М. Нестеренко, Д.В. Зленко, И.Б. Коваленко.</i> Молекулярно-динамическая модель молекулы липополисахарида	
<i>T.V. Galochkina, A.M. Nesterenko, D.V. Zlenko, I.B. Kovalenko.</i> Molecular dynamics model of LPS molecule	169

VIII. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СТРУКТУР МОЗГА

<i>М.Н. Устинин.</i> Реконструкция функциональной структуры мозга человека по данным магнитной энцефалографии	171
<i>E. Lyzhko, V.Moliadze, L. Böcher, CM. Freitag, M. Siniatchkin.</i> Neuronal mechanisms of error monitoring in motivational context in healthy children and adolescents	173
<i>Н.М. Панкратова, М.Н. Устинин.</i> Высокочастотная активность головного мозга	175
<i>N.M. Pankratova, M.N. Ustinin.</i> High-frequency activity of human brain	177
<i>С.Д. Рыкунов, В.В. Сычев, М.Н. Устинин.</i> Анализ сильно зашумленных данных МЭГ. Выделение и локализация отклика аудиторной коры.	179
<i>Ekaterina Lyzhko, Sergey Makhortykh.</i> EEG/MEG Data Analysis: a review and recommendations	181
<i>В.Г. Редько, В.А.Непомнящих, Е.А.Осипова, Т.И.Шарипова, Г.А. Бесхлебнова.</i> Изучение процессов предсказания у рыб	183
<i>З.С. Харыбина, С.В. Кулаков.</i> Математическая модель нейродинамики пространственной навигации	185
<i>Z.S. Kharybina, S.V.Kulakov.</i> Mathematical model of the neurodynamics of spatial navigation	187
<i>В.Д. Цукерман, С.В. Кулаков.</i> Канонические нейронные микросхемы в основе когнитивных функций мозга?	189
<i>V.D. Tsukerman, S.V. Koulakov.</i> Are canonical neural microschemas in the basis of brain cognitive functions?	191
<i>О.Д. Давыдов, А.И. Монтиле, А.А. Монтиле, Ю.В. Марчук.</i> Применение интервальных показателей стабิโลграмм для изучения особенностей функционирования спинальных контуров регуляции	187
<i>O.D. Davydov, A.I. Montile, A.A. Montile, J.V. Marchuk.</i> Application of stabilograms interval indicators to study characteristics of functioning spinal contours of regulation	189
<i>Е.Ю. Смирнова, А.В. Чижов.</i> Математическая модель обработки информации о цвете и ориентации стимула первичной зрительной корой	191
<i>Е.М. Андреева, В.В. Бавин, Г.В. Муратова.</i> Моделирование электрической активности нейронов с использованием модели Ижикевича	191

IX. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ЭКОЛОГИЯ

<i>Л.Г. Ханина, Т.И. Грохлина, Е.М. Глухова.</i> Новые возможности программы Ecoscale для обработки геоботанических описаний по экологическим шкалам	192
<i>L.G. Khanina, T.I. Grokhlin, E.M. Glukhova.</i> New features for phytosociological data processing in the Ecoscale software	194
<i>М.С. Романов, О.И. Евстигнеев, И.А. Мурашев.</i> Использование пермутационных методов для анализа выбора сойкой местообитаний при запасании корма	196
<i>В.В. Галицкий.</i> Фрактальные особенности появления “прото-растения”	198
<i>V.V.Galitskii.</i> Fractal features of origin of proto-plant	200
<i>Н.В. Иванова, В.Н. Шанин.</i> Модель популяционной динамики редкого лишайника Lobaria pulmonaria в лесных экосистемах	202
<i>Natalya Ivanova, Vladimir Shanin.</i> The Model of Population Dynamics of Rare Lichen Lobaria pulmonaria in Forest Ecosystems	204
<i>Н.А. Шилова, М.О. Березина, А.В. Семушин.</i> Моделирование процессов роста и развития ламинариевых водорослей Белого моря в условиях межвидовой конкуренции	200
<i>N. Shilova, M. Berezina, A. Semushin.</i> Modeling of the growth and development of <i>Saccharina latissima</i> и <i>Laminaria digitata</i> of the White Sea in terms of interspecific competition	202
<i>В.Н. Шанин, М.П.Пашков, Н.В.Иванова, Л.К.Рочева, С.В.Москаленко, Э.Р.Бурнашева, А.С.Комаров.</i> Моделирование адаптации деревьев к конкуренции за ресурсы почвы	204
<i>Р.В. Трапезев, Д.А. Саранча.</i> Приближенное параметрическое исследование имитационной модели сообщества «растительность-лемминги-песцы»	204

Х. АВТОКОЛЕБАНИЯ И АВТОВОЛНЫ, 50 ЛЕТ СПУСТЯ. Мемориальный симпозиум

<i>Werner O. Ebeling.</i> Driven Nonlinear Waves – From Old to New Developments	206
<i>А.М. Тараненко.</i> Работы проф. ЕЕ.Селькова (1937-2014) и будущее метаболического моделирования	207
<i>В.П. Зинченко, А.В.Бережнов.</i> Кальциевые колебания и кальциевые волны в клетках	209
<i>Ю.М. Романовский, В.П. Трифоненков.</i> Молекулярные моторы: кинезин, миозин V, динеин и стохастическая динамика внутринейронного транспорта	211
<i>А.А. Полежаев.</i> Сегментированные структуры и механизмы их формирования	213
<i>В.Г. Яхно.</i> Временные циклы и структуры пространственной активности в функционировании нейроноподобных систем	215
<i>В.А. Вавилин.</i> От формальной химической кинетики к нелинейной динамической модели фракционирования стабильных изотопов в процессе микробиологического окисления метана	217
ABSTRACTS	219
<i>Алфавитный указатель авторов</i>	226

Предисловие

В настоящее время математическая биология и биоинформатика представляют собой широкое направление, которое имеет важные приложения в медицине и здравоохранении. Как самостоятельное направление оно сформировалось в ходе выполнения международного проекта «геном человека» в 90-х годах прошлого века. Компьютерные методы были сразу же востребованы для секвенирования нуклеотидных последовательностей и расшифровки генома. Первоначально задачи математической биологии и биоинформатики включали такие направления как: распознавание белок-кодирующих участков в первичной структуре биополимеров, сравнительный анализ первичных структур, расшифровку пространственной структуры биополимеров и их комплексов, включающие рентгеноструктурный анализ и методы ЯМР, пространственное сворачивание белков (3D-фолдинг), моделирование структуры и динамики биомакромолекул, создание и сопровождение специализированных баз данных: баз белковых структур, нуклеотидных последовательностей, путей метаболизма, клеточных ансамблей и др.

Настоящее издание трудов V Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика» демонстрирует продолжающееся расширение области исследований, которое, как это следует из содержания охватывает все направления. Оно также демонстрирует ключевую роль вычислительного эксперимента и компьютерного моделирования для развития этого нового направления.

Председатель оргкомитета конференции, д.ф.-м.н., проф. В.Д.Лахно

Поляронный перенос заряда в однородной *Poly G / Poly C* цепочке ДНК в модели Пейрарда-Бишопа-Холстейна

А.Н. Коршунова, В.Д. Лахно

Институт математических проблем биологии РАН,

142290 Пушкино, Московская область, Россия

alya@impb.psn.ru

The numerical experiments which demonstrate the possibility of polaron charge transfer in a homogeneous *G/C DNA* chain in a constant electric field have been carried out. As a model which describes the dynamics of a DNA molecule was considered the Peyrard-Bishop-Holstein model. It is shown that in this model polaron can move along the chain almost uniformly over large distances for small values of the electric field intensity.

1 Введение

В ранее используемой нами модели Холстейна (модели гармонических колебаний сайтов) рассматривался полярон в системе гармонических осцилляторов. В этой модели даже для однородной цепочки при параметрах, соответствующих параметрам цепочки ДНК, полярон не двигался в электрическом поле. Однако в работе [1] нами показано, что в молекулярной цепочке, помещенной в сильное продольное электрическое поле возможно образование новых типов возбуждений, которые способны переноситься по цепочке на большое расстояние (порядка тысяч нуклеотидных пар) приближенно сохраняя свою форму. Полученные результаты применяются к синтетическим однородным *G/C* дуплексам ДНК. Эти возбуждения, или неравновесные поляроны, формируются из специально заданных начальных условий.

В данной работе мы рассмотрим более детальную модель ДНК, модель Пейрарда-Бишопа-Холстейна (РВН), в которой ангармонизм колебаний сайтов оказывается принципиально важным. Ниже мы покажем, что это радикально меняет картину поляронных состояний в ДНК.

2 Математическая модель.

Динамика квантовой частицы в классической цепочке описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, которая в безразмерных переменных имеет вид :

$$\dot{c}_n = -i\tau_e(c_{n-1} + c_{n+1}) - i\chi_{el}q_n c_n - i\lambda\tilde{E}nc_n, \quad (1)$$

$$\ddot{q} + \Gamma\dot{q} =$$

$$e^{-q_n}(e^{-q_n} - 1) + \omega_{bond}^2(q_{n-1} - 2q_n + q_{n+1}) - \chi_h|c_n|^2, \quad (2)$$

где c_n – амплитуды вероятности локализации заряда на n -ом сайте, τ_e – отношение характерных времён эволюции волновой функции электрона и динамики возмущений в решётке, χ_{el} и χ_h – безразмерные параметры связи электрона и решётки, q_n – нормированное смещение, ω_{bond} – нормированная частота колебаний сайтов в решётке, Γ – коэффициент трения, $\lambda = eE_0 a / \hbar \omega_M$, $E = \tilde{E}E_0$,

$E_0 = 10^4 \text{ В/см}$, E – напряжённость электрического поля, a – постоянная решётки, ω_M – частота линейных колебаний в изолированном сайте, $\tilde{t} = \omega_M t$ – безразмерное время.

(1) – уравнения движения нуклеотидных пар, (2) – дискретные уравнения Шрёдингера для электрона.

3 Моделирование движения полярона в электрическом поле.

Для моделирования движения полярона в постоянном электрическом поле мы поместили в цепочку полярон, соответствующий стационарному решению уравнений (1),(2) в отсутствие внешнего поля. Центр полярона поместили на сайт цепочки с номером n_0 . Начальные значения $c_n(0)$ выбрали в виде обратного гиперболического косинуса:

$$|c_n(0)| = \frac{\sqrt{2}}{4} \sqrt{\frac{\chi_{el}/2}{\tau_e}} \text{ch}^{-1}\left(\frac{(\chi_{el}/2)(n-n_0)}{4\tau_e}\right). \quad (3)$$

Длина цепочки выбирается такой, чтобы полярон не оказался слишком близко к концу цепочки до окончания вычислений. Значение n_0 (центр начального обратного гиперболического косинуса) в (3) выбирается так, чтобы на начальном этапе вычислений полярон находился достаточно далеко от концов цепочки. Поле включается “мгновенно” в начальный момент времени.

Численные значения параметров, используемые в моделировании, выбраны в соответствии с параметрами РВН модели в работах [2], [3], [4].

Выбраны следующие значения параметров:

$$\tau_e = 18, \chi_{el} = 8.5, \chi_h = 0.5, \omega_{bond} = 0.2, \Gamma = 0.084, \lambda = 0.074.$$

При таких параметрах цепочки в РВН модели полярон располагается на достаточно большом количестве сайтов (≈ 52), в отличие от полярона в модели Холстейна. Полярон в модели Холстейна располагался всего на нескольких сайтах.

На Рис.1 показано равновесное поляронное состояние для указанных выше значений параметров модели РВН.

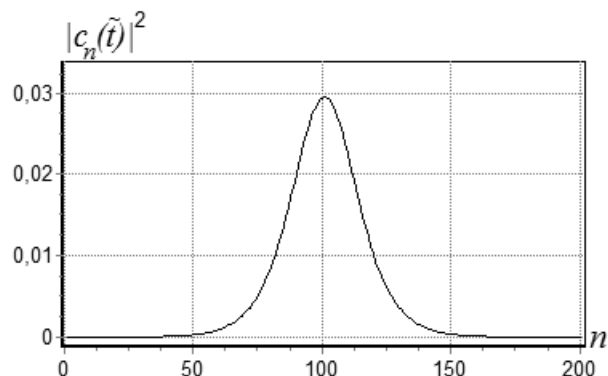


Рис.1. График функции $|c_n(\tilde{t})|^2$ в отсутствие электрического поля, $\tilde{E} = 0$.

Тот факт, что для РВН модели с указанными значениями параметров полярон имеет большой характерный размер, приводит к предположению, что такое состояние может двигаться во внешнем электрическом поле. То есть, мы можем поместить такой стационарный полярон в цепочку, не меняя его формы, не создавая никаких дополнительных условий для запуска движения, подключить электрическое поле и увидеть какое-то перемещение полярона по цепочке.

На Рис.2 представлены графики функции $X(\tilde{t})$, описывающей поведение центра масс частицы,

$X(\tilde{t}) = \sum_n |c_n(\tilde{t})|^2 n$, для различных значений напряжённости электрического поля $\tilde{E}$.

В примере расчёта, представленном на Рис.2, длина цепочки равна 10000 сайтов, центр начального полярона находится на сайте $n_0 = 2000$. На Рис.2 показано, что полярон вида (3), представленный на Рис.1, движется в цепочке на значительное расстояние (от 2500 до 7500 сайтов) с различной скоростью, в

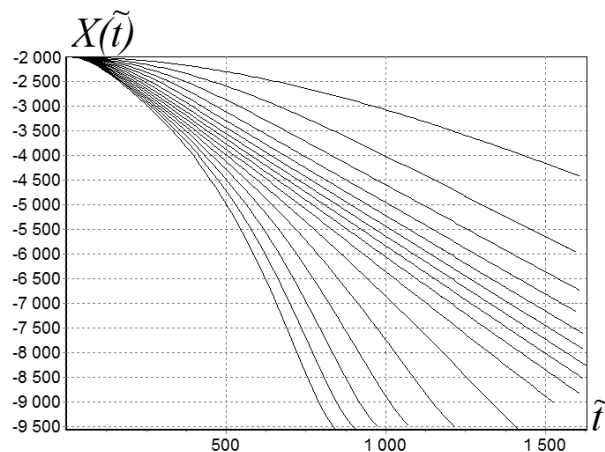


Рис.2. Графики функции $X(\tilde{t})$ для различных значений напряжённости электрического поля $\tilde{E} = 0.00 + 0.001j, j = 1, \dots, 16$

зависимости от величины напряжённости электрического поля. Также при этих параметрах наблюдаются участки почти равномерного движения полярона. Аналогичное движение полярона наблюдается и для меньших значений напряжённости электрического поля.

4 Выводы

При выбранных нами параметрах РВН модели и указанных начальных значениях параметров полярон вида (3) движется в однородной цепочке в направлении поля на большое расстояние (более 10 тысяч сайтов). При этом движении форма полярона практически сохраняется на протяжении всего времени вычислений.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 13-07-00256

Список литературы

- [1] A.N. Korshunova, V.D. Lakhno, Physica E, 2014, **60**, 206–209
- [2] Лахно В.Д., Четвериков А.П., Математическая биология и биоинформатика, 2014, **9**, №1, 4–19.
- [3] P. Maniadis, G. Kalosakas, K.O. Rasmussen, A.R. Bishop, Phys. Rev. B, 2003, **68**, 174304.
- [4] Peyrard M., Bishop A.R. Phys. Rev. Lett. 1989, **62**, 2755–2758.

Поляронный перенос заряда в регулярной $(GA)_n$ цепочке ДНК в модели Пейрарда-Бишопа-Холстейна

А.Н. Коршунова, В.Д. Лахно

Институт математических проблем биологии РАН,

142290 Пущино, Московская область, Россия

alya@impb.psn.ru

The numerical experiments which demonstrate the possibility of polaron charge transfer in the regular $(GA)_n$ chain of DNA in a constant electric field have been carried out. As a model which describes the dynamics of a DNA molecule was considered the Peyrard-Bishop-Holstein model. It is shown that for this model in the regular $(GA)_n$ chain polaron can move along the chain almost uniformly over large distances for small values of the electric field intensity.

1 Введение

В представленной работе рассматривается простейший случай регулярной цепочки ДНК – $(GA)_n$ цепочка. Естественно, что в случае модели Холстейна невозможно движение полярона в такой регулярной цепочке при параметрах, соответствующих параметрам цепочки ДНК. Ситуация радикально меняется для рассматриваемой модели Пейрарда-Бишопа-Холстейна (РВН). В однородной $(GG)_n$ цепочке ДНК в РВН модели характерный размер полярона достаточно большой (≈ 52), что позволяет такому полюрону двигаться по цепочке в постоянном электрическом поле.

2 Математическая модель.

Динамика квантовой частицы в классической цепочке описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, которая в безразмерных переменных имеет вид :

$$\dot{c}_n = -i\alpha_n^e c_n - \quad (1)$$

$$i(\tau_{n,n-1}^e c_{n-1} + \tau_{n,n+1}^e c_{n+1}) - i\chi_{el} q_n c_n - i\lambda \tilde{E} n c_n,$$

$$\ddot{q} + \Gamma \dot{q} =$$

$$e^{-q_n}(e^{-q_n} - 1) + \omega_{bond}^2(q_{n-1} - 2q_n + q_{n+1}) - \chi_h |c_n|^2, \quad (2)$$

где c_n – амплитуды вероятности локализации заряда на n -ом сайте, α_n^e , $\tau_{n,n-1}^e$, $\tau_{n,n+1}^e$ – диагональные и недиагональные матричные элементы перехода по сайтам, χ_{el} и χ_h – безразмерные параметры связи электрона и решётки, q_n – нормированное смещение, ω_{bond} – нормированная частота колебаний сайтов в решётке, Γ – коэффициент трения, $\lambda = eE_0 a / \hbar \omega_M$, $E = \tilde{E} E_0$, $E_0 = 10^4 \text{ В/см}$, E –

напряжённость электрического поля, a – постоянная решётки, ω_M – частота линейных колебаний в изолированном сайте, $\tilde{t} = \omega_M t$ – безразмерное время.

(1) – уравнения движения нуклеотидных пар, (2) – дискретные уравнения Шрёдингера для электрона.

3 Моделирование движения полярона в электрическом поле.

Численные значения параметров, используемые в моделировании, выбраны в соответствии с параметрами РВН модели в работах [1], [2], [3]. Диагональные и недиагональные матричные элементы перехода по сайтам взяты из работы [4]. Для моделирования движения полярона в $(GA)_n$ цепочке в постоянном электрическом поле мы поместили в цепочку полярон, соответствующий стационарному решению уравнений (1),(2) в отсутствие внешнего поля для однородной $(GG)_n$ цепочки. Центр полярона поместили на сайт цепочки с номером n_0 .

Начальные значения $c_n(0)$ выбрали в виде обратного гиперболического косинуса:

$$|c_n(0)| = \frac{\sqrt{2}}{4} \sqrt{\frac{\chi_{el}/2}{\tau_{G,G}^e}} \text{ch}^{-1} \left(\frac{(\chi_{el}/2)(n-n_0)}{4\tau_{G,G}^e} \right). \quad (3)$$

Длина цепочки и значение n_0 выбираются так, чтобы полярон не оказался слишком близко к концам цепочки во всё время вычислений. Поле включается “мгновенно” в начальный момент времени.

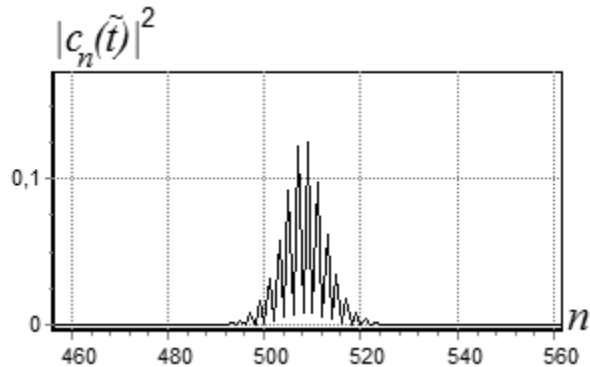


Рис.1. График функции $|c_n(\tilde{t})|^2$ в $(GA)_n$ цепочке в отсутствии электрического поля, $\tilde{E} = 0$.

Выбраны следующие значения параметров:

$$\chi_{el}=8.5, \chi_h=0.5, \omega_{bond}=0.2, \Gamma=0.084, \lambda=0.074.$$

На Рис.1 показано равновесное поляронное состояние в $(GA)_n$ цепочке для указанных выше значений параметров модели РВН.

Характерный размер полярона в $(GA)_n$ цепочке для РВН модели приблизительно равен 17, что меньше, чем $(GG)_n$ цепочке, но всё таки это не несколько сайтов, как в модели Холстейна. Из Рис.1 видно, что полярон имеет изрезанную форму, вероятность нахождения заряда на сайтах A значительно меньше, вероятности нахождения заряда на сайтах G . Однако огибающая $|c_n(\tilde{t})|^2$ характеризует достаточно большой (≈ 52) размер этого поляронного состояния. Это позволяет предположить, что такое состояние во внешнем электрическом поле может двигаться.

На Рис.2 представлены графики функции $\max(X(\tilde{t}))$, описывающей поведение “пика” центра масс частицы, $X(\tilde{t}) = \sum_n |c_n(\tilde{t})|^2 n$, для различных значений напряжённости электрического поля $\tilde{E}$.

Длина цепочки на Рис.2 равна 5000 сайтов, центр начального полярона находится на сайте $n_0=1500$.

На Рис.2 показано, что полярон, представленный

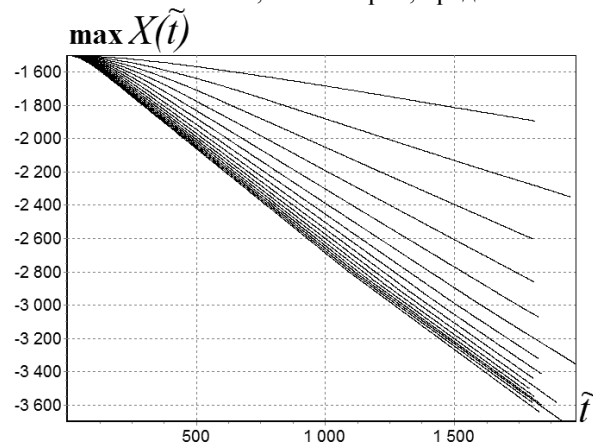


Рис.2. Графики функции $\max(X(\tilde{t}))$ для различных значений напряжённости электрического поля

$$\tilde{E}=0.00 \pm 0.001 j, j=1, \dots, 16$$

на Рис.1, движется в цепочке на значительное расстояние (более 2000 сайтов) с различной скоростью, в зависимости от величины напряжённости электрического поля.

Аналогичное движение полярона наблюдается и для меньших значений напряжённости электрического поля. Такая картина сохраняется для регулярной цепочки $(GGA)_n$, но невозможна (при выбранных параметрах) для цепочек вида $(G_m A)_n$ для $m > 2$ или $(GA_m)_n$, для $m > 1$.

4 Выводы

Полученные численные результаты подтверждают сделанные нами предположения о возможности эффективного переноса заряда в модели РВН. Ранее в работе [5] нам потребовалось создавать специальные условия, чтобы был возможен перенос заряда на большие расстояния. Представленные результаты позволяют сделать вывод, что перенос заряда на большие расстояния в модели РВН возможен и без задания специальных условий, в частности, это делает ещё более вероятным объяснение эксперимента Н.В. Fink and С. Schönenberger [6] по переносу заряда поляронными состояниями, даже в нерегулярной полинуклеотидной цепочке.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 13-07-00256

Список литературы

- [1] Лахно В.Д., Четвериков А.П., Математическая биология и биоинформатика, 2014, **9**, №1, 4–19.
- [2] P. Maniadis, G. Kalosakas, K.O. Rasmussen, A.R.Bishop, Phys. Rev. B, 2003, **68**, 174304.
- [3] Peyrard M., Bishop A.R. Phys. Rev. Lett. 1989, **62**, 2755–2758.
- [4] V.D.Lakhno, V.B.Sultanov, B.Montgomery Pettitt, Chemical Physics Letters, 2004, **400**, №1-3, 47-53
- [5] A.N. Korshunova, V.D. Lakhno, Physica E, 2014, **60**, 206–209
- [6] H.W. Fink, C. Schönenberger, Nature, 1999, **398**, 407.

Динамика модели ДНК с Морзе on-site и inter-site потенциалами

А.П.Четвериков^(1,2), А.С.Шигаев⁽¹⁾, В.Д.Лахно⁽¹⁾

Институт математических проблем биологии РАН,
142290 Пущино, Московская область, Россия⁽¹⁾,
Национальный исследовательский Саратовский государственный университет
410012 Саратов, Россия⁽²⁾

chetverikovap@info.sgu.ru

Сформулированы уравнения нелинейной модели ДНК с Морзе on-site и inter-site потенциалами взаимодействия и проведено моделирование динамики ДНК на их основе. Такая модель рассматривается как альтернативная модели Пейярда-Бишопа-Доксуа.

1 Введение

Модель Пейярда-Бишопа, широко используемая в теоретических исследованиях ДНК, адекватно описывает многие известные явления динамики дуплекса – см., например, [1]. В то же время, существует ряд эффектов, для анализа которых принципиально учитывать ангармонизм стэкинг-взаимодействия нуклеотидных пар (в частности, см. [2]). Как правило, это делается в рамках модели Пейярда-Бишопа-Доксуа [3]. В данной модели гармонический стэкинг-потенциал заменен на ангармонический, обеспечивающий нелинейность силы взаимодействия нуклеотидных пар. Тем не менее, указанная форма стэкинг-потенциала [3] не является единственно возможной.

В настоящей работе мы использовали для учета нелинейности стэкинг-взаимодействия, так же как и для описания комплементарных Н-связей пары оснований, потенциал Морзе. Параметры Н-связей, то есть on-site потенциала, были взяты из известной экспериментальной работы [4]. Для стэкинга – inter-site потенциала – значения параметров подобраны на основе сравнения поведения динамики новой модели с поведением традиционной модели Пейярда-Бишопа-Доксуа [3]; параметры контрольной модели ПБД соответствовали величинам из работы [4].

2 Математическая модель ДНК с Морзе on-site и inter-site потенциалами («Морзе-Морзе-ДНК»)

Следуя приближениям модели Пейярда-Бишопа, используя обозначения, введенные нами в работе [5] и заменяя параболический стэкинг-потенциал $U_{ins} = kr^2/2$ потенциалом Морзе

$$U_{ins} = D_{ins} \cdot [\exp(-2\sigma_{ins}r) - 2\exp(-\sigma_{ins}r)],$$

будем иметь уравнение движения

$$\ddot{q}_n + \Gamma \dot{q}_n = e^{-q_n} (e^{-q_n} - 1) - (\omega_{bond}^2 / \xi) \cdot \left\{ \left[1 - e^{\xi(q_{n-1} - q_n)} \right] e^{\xi(q_{n-1} - q_n)} + \left[1 - e^{-\xi(q_n - q_{n+1})} \right] e^{-\xi(q_n - q_{n+1})} \right\} \quad (1)$$

Здесь q_n – нормированное смещение, ω_{bond} – нормированная частота колебаний сайтов в цепочке, Γ – коэффициент трения, $\xi = \sigma_{ins}/\sigma_{ons}$ – отношение значений обратной ширины inter-site и on-site потенциалов. Нетрудно видеть, что при малых величинах q_n уравнение (1) превращается в уравнение Пейярда-Бишопа [5]

$$\ddot{q}_n + \Gamma \dot{q}_n = e^{-q_n} (e^{-q_n} - 1) + \omega_{bond}^2 (q_{n+1} - 2q_n + q_{n-1}) \quad (2)$$

если сохранить нелинейность on-site потенциала и не учитывать трение, которое введено в уравнение для общности. Отметим также, что уравнение (2) может использоваться для исследования нелинейных колебаний и волн (бризеров) и в цепочках с продольным движением частиц вследствие симметрии межчастичного потенциала взаимодействия. Однако уравнение движения модели типа «Морзе-Морзе» для продольной цепочки отличается от уравнения (1) (мы проанализируем цепочку с продольным движением частиц в другой работе).

3 Возбуждение нелинейных колебаний в ДНК внешним импульсом

Используем выведенное выше уравнение движения (2) для анализа динамики цепочки нуклеотидных пар внешним импульсом, сообщаемым одной частице (детальнее о таком способе возбуждения см. [5]), т.е. будем полагать, что в начальный момент времени $t = 0$ одна из частиц цепочки, находящейся в состоянии равновесия, получает импульс (начальную скорость) v_{in} . Затем система уравнений (2) с периодическими граничными условиями численно интегрируется методом Рунге-Кутты 4-го порядка и результаты представляются в виде картины эволюции распределения скорости частиц $v_n(t)$, а также приводятся распределения скорости $v_n(t_k)$ и смещений частиц из положения равновесия $q_n(t_k)$ в некоторые фиксированные моменты времени t_k для анализа деталей динамики цепочки. Параметры on-site и inter-site потенциалов Морзе выбирались на основе экспериментальных данных (см. [1, 5]), в частности $\omega_{bond} = 0.175$, $\xi =$

0.00157. В процессе симуляции контролировались значения кинетической и потенциальной энергий системы.

На рисунках 1а,б и 2а,б представлены типичные результаты для возбуждений с небольшой энергией ($v_{100}(0) = v_{in} = 0.01$) и со значительной энергией ($v_{100}(0) = v_{in} = 0.1$), соответственно, в цепочке с $N = 200$ сайтами (нуклеотидными парами). Можно видеть, что в первом случае в цепочке образуется не распространяющийся вдоль цепочки бризер, локализованный на 3 сайтах, а остальная часть цепочки остается невозмущенной. Частота бризера $\omega \approx 0.6$ ниже частоты колебаний изолированной нуклеотидной пары (которая равна 1 в выбранных переменных) и падает, как можно показать, с увеличением энергии в соответствии со свойствами потенциала Морзе. Эти результаты полностью соответствуют данным полученным в рамках модели Пейярда-Бишопа [5].

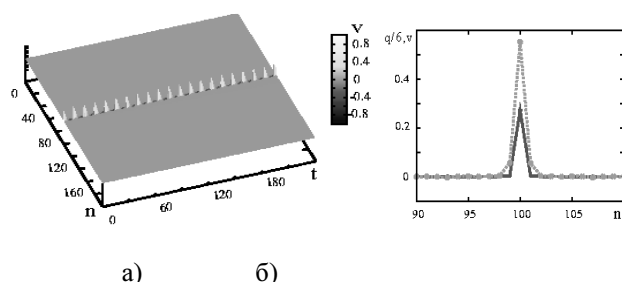


Рис.1. Бризер в цепочке «Морзе-Морзе-ДНК» при небольшом уровне возбуждения. $N = 200$, $v_{100}(0) = v_{in} = 0.01$, $\omega_{bond} = 0.175$, $\xi = 0.00157$, $\Gamma = 0$. а) эволюция распределения скорости частиц $v_n(t)$, б) эволюция распределения скорости $v_n(t_k)$ (зеленым) и смещений частиц из положения равновесия $q_n(t_k)$ (красным) в последний момент симуляций.

При увеличении начального импульса в 10 раз ($v_{100}(0) = v_{in} = 0.1$), т.е. увеличении энергии на два порядка, наблюдается другая динамика (рис.2). В системе образуется баббл, который начинает медленно симметрично расширяться в обе стороны, причем динамика частиц на его фронтах характерна для динамики движущегося бризера (можно условно обозначить такое состояние как баббл-бризер). В целом картина эволюции подобна наблюдаемой в рамках модели Пейярда-Бишопа [5], однако детали эволюции различаются. Во-первых, обнаружено, что баббл остается устойчивым более длительное время, прежде чем начать разделяться на две части. Во-вторых, бризеры на фронтах баббла локализованы в большей мере вследствие нелинейности стэкинг взаимодействия. В-третьих, обнаружено, что колебания становятся менее устойчивыми. Можно

предположить, что в цепочке возникает эффект нелинейного резонанса, когда возникающие вследствие нелинейности гармоники частоты колебаний в потенциальной яме стэкинг (Морзе) потенциала попадают в резонанс в частотой колебаний нуклеотидных пар. Однако этот вопрос требует специального исследования и мы его обсудим позже.

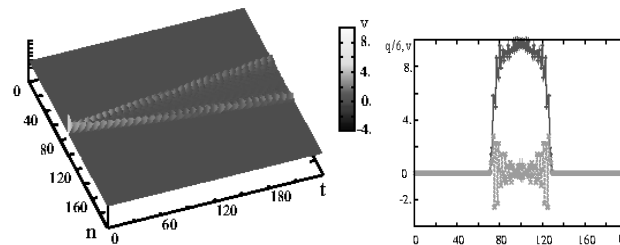


Рис.2. Бризер в цепочке «Морзе-Морзе-ДНК» при существенном уровне возбуждения. $N = 200$, $v_{100}(0) = v_{in} = 0.1$, $\omega_{bond} = 0.175$, $\xi = 0.00157$, $\Gamma = 0.017$. а) Эволюция распределения скорости частиц $v_n(t)$, б) распределения скорости $v_n(t_k)$ (зеленым) и смещений частиц из положения равновесия $q_n(t_k)$ (красным) в последний момент симуляций.

Работа поддержана Министерством Образования и Науки РФ (проект № 1008), а также грантами РФФИ №№ 12-07-33006-мол_а_вед, 13-07-00331-а, 13-07-00256-а, 12-07-00279-а.

Список литературы

- [1] А. С. Шигаев, О. А. Пономарёв, В. Д. Лахно. Теоретические и экспериментальные исследования открытых состояний ДНК. *Математическая биология и биоинформатика*, т. 8, № 2, с. 553–664, 2013.
- [2] А.Н. Коршунова, В.Д. Лахно. См. настоящий сборник, с. 13.
- [3] T. Dauxois, M. Peyrard, A.R. Bishop. Entropy-driven DNA denaturation. *Physical Review E*, v. 47. p. R44–R47, 1993.
- [4] A. Campa, A. Giansanti. Experimental tests of the Peyrard-Bishop model applied to the melting of very short DNA chains. *Physical Review E*, v. 58, p. 3585–3588, 1998.
- [5] В.Д. Лахно, А.П. Четвериков. Возбуждение бабблов и бризеров в ДНК и их взаимодействие с носителями заряда. *Математическая биология и биоинформатика*, т. 9, № 1, с. 4–19, 2014.

О вычислительных ошибках при моделировании динамики выхода на термодинамическое равновесие в модели Холстейна

Фиалко Н.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт математических проблем биологии Российской академии наук
fialka@impb.psn.ru

It is shown that, although for individual trajectory the computing method has low order of integration, the error of the values, averaged by ensemble, is not increasing with time at long time interval.

Введение

Исследование процессов переноса в квазиодномерных биомакромолекулах (например, избыточного заряда в ДНК) представляет большой интерес.

Молекулярная цепочка (например, фрагмент ДНК) приближенно моделируется дискретной цепочкой, состоящей из сайтов (комплементарных пар нуклеотидов). В цепочку привносится избыточный заряд (электрон или дырка). Распространение заряда влияет на движения сайтов, и наоборот, смещение сайта изменяет вероятность нахождения заряда на нем.

При изучении с помощью вычислительного эксперимента в биополимерах с термостатом динамики полярона, сформированного избыточным зарядом, отдельной задачей становится выход квантово-классической системы «молекулярная цепочка плюс избыточный заряд» к термодинамическому равновесию. Время выхода может быть очень большим, и при численном интегрировании возможно накопление вычислительной ошибки. Этот вопрос мы исследовали с помощью тестовых вычислений.

Модель

Мы рассматриваем модель Холстейна в полуклассическом приближении [1]. С вычислительной точки зрения задача сводится к интегрированию системы обыкновенных дифференциальных уравнений со случайной правой частью, которая в обезразмеренной форме имеет вид:

$$i\dot{b}_n = \eta(b_{n+1} + b_{n-1}) + \chi u_n b_n, \quad (1)$$

$$\ddot{u}_n = -(\omega^2 + 2\xi)u_n + \xi(u_{n+1} + u_{n-1}) - \chi |b_n|^2 + \omega' u_n + A_n(t), \quad n=1, \dots, N. \quad (2)$$

Здесь переменные b_n – амплитуды вероятности нахождения заряда на n -ом сайте, u_n – смещения сайтов из равновесного невозмущенного положения, N – количество сайтов в цепочке. Значения параметров мы полагаем постоянными, не зависящими от температуры T , $A_n(t)$ – имитирующая температурные флуктуации термостата случайная сила.

При $T=0$ стационарным состоянием системы с наименьшей энергией $E_{\min}$ будет полярон [2], когда

заряд локализован на нескольких сайтах и «вырывает ямку» на них, смещая сайты. Величина $E_{\min}$ зависит от параметров модели, но не зависит от длины классической цепочки (если, конечно, она достаточно длинная, и полярон не упирается в края цепочки).

Задача выхода на термодинамическое равновесие из поляронного начального распределения, и связанные с ней вопросы, например, время разрушения полярона, может требовать больших времен интегрирования (см. рис.1), и соответственно, возникает вопрос о накоплении вычислительной ошибки. На рис.1 приведена динамика полной энергии системы из 9 сайтов, для каждого графика осреднение по 100 реализациям с одинаковыми начальными значениями квантовой подсистемы. Температура термостата $T=150$. Заметим, что, хотя выбранные параметры модели порядка 1, время выхода системы к термодинамическому равновесию больше чем 10^4 . Самое большое время – для поляронных начальных условий. При этом квази-температура цепочки, рассчитанная как средний квадрат скоростей сайтов, устанавливается быстро, за время $t \sim 10$.

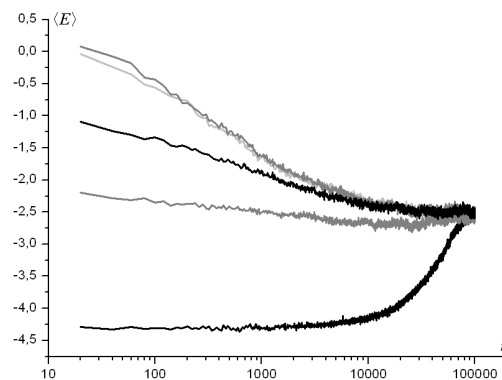


Рисунок 1. Зависимости полной энергии от времени. Нижний график – расчет из поляронных начальных условий, $E(0) \sim E_{\min}$, верхний (при $t < 100$) – из равномерного распределения $E(0) \sim E_{\max}$.

Вычислительные тесты

Расчеты отдельных реализаций для получения $\langle R(T) \rangle$ выполнялись 2o2s1g-методом [1] с добавлением корректировки траекторий. В системе (1),(2) есть первый интеграл $\Sigma = \sum_n |b_n|^2 \equiv 1$; но при численном интегрировании Σ сохраняется не точно. Следующий прием, позволяющий увеличить времена счета – введение искусственной нормировки, при которой переменные b_n «подправляются» так, чтобы сумма

квадратов их модулей снова равнялась единице. При этом мы не возвращаемся на ту же траекторию, а «перескакиваем» на новую (соответствующую траектории точного решения из других начальных данных), но в полной задаче, когда нас интересует среднее по множеству реализаций, индивидуальные решения не важны. В нашем случае искусственная нормировка – это проектирование всех b_n на единичную сферу в n , т.е. все b_n делятся на $\sqrt{\Sigma}$. Формально при этом получается новый метод, но он имеет такой же порядок точности.

В программе эта процедура выполняется не на каждом шаге; задается «ошибка нормировки» $\varepsilon_{\text{норм}}$, и если в какой-то момент t при расчете $|\Sigma - 1| > \varepsilon_{\text{норм}}$, то все b_n подправляются.

Система (1),(2) обладает одним свойством, приятным для вычислителя. Тестовые расчеты при $T=0$ показали, что в ней почти нет областей сильной неустойчивости решений, за исключением выделенных состояний, где $|b_n| = 1$, остальные $b_k = 0$, смещения и скорости равны нулю – в этих областях есть сильная неустойчивость. В остальных местах неустойчивость слабая.

Такая ситуация при моделировании микросистем не всегда характерна. Например, в задачах молекулярной динамики экспоненциальная неустойчивость решений приводит к невозможности отслеживания индивидуальных траекторий на времена порядка сотни характерных колебаний.

В системе со случайной силой говорить о точном решении отдельной реализации нельзя. Все переменные будут случайными величинами с каким-то средним и дисперсией. Задача выхода системы на термодинамическое равновесие может потребовать очень больших вычислительных времен, но, поскольку сильной неустойчивости в основном нет, мы можем надеяться, что расчетное среднее решение не сильно отклонится от «идеального теоретического».

Главным качественным показателем, что расчетные решения в среднем ведут себя «правильно», очевидно, являются графики, аналогичные рис. 1 – при одинаковой температуре графики средних по реализациям из разных начальных условий квантовой подсистемы должны со временем сходиться к одной величине.

Мы провели ряд тестов, интегрируя систему на больших временных интервалах с разным шагом, из разных начальных данных в квантовой подсистеме, и с разной величиной $\varepsilon_{\text{норм}}$. Полагаем, что набор переменных «по реализациям» в фиксированный момент времени подчиняется нормальному распределению. (Результаты тестов «как ведут себя средние при увеличении числа реализаций» не противоречат этому предположению.) Рассчитанные значения полной энергии $\langle E(t) \rangle$ после выхода на равновесие оказались равны с точностью до ошибки среднего для шагов интегрирования $h \leq 10^{-3}$ и ошибки нормировки $\varepsilon_{\text{норм}} \leq 5 \cdot 10^{-4}$ (для параметров модели порядка 1 и температур от 0 до 400K).

Также мы проверили, будет ли расти со временем вычислительная ошибка после выхода системы на термодинамическое равновесие. Так как дисперсия со временем не увеличивается (см. табл. 1), мы полагаем, что ошибки вычислений для средних не накапливаются.

Таблица 1. Значение полной энергии системы и среднеквадратичное отклонение после выхода на термодинамическое равновесие, дополнительное осреднение по временным интервалам, два разных шага интегрирования.

	$\langle E \rangle \pm \sigma,$ $h = 1 \cdot 10^{-4}$	$\langle E \rangle \pm \sigma,$ $h = 5 \cdot 10^{-4}$
$t \in [1 \cdot 10^4, 2 \cdot 10^4]$	1.496 ± 1.44	1.526 ± 1.43
$t \in [2 \cdot 10^4, 3 \cdot 10^4]$	1.502 ± 1.43	1.521 ± 1.43
$t \in [3 \cdot 10^4, 4 \cdot 10^4]$	1.522 ± 1.42	1.514 ± 1.43
$t \in [4 \cdot 10^4, 5 \cdot 10^4]$	1.517 ± 1.43	1.532 ± 1.43
$t \in [5 \cdot 10^4, 6 \cdot 10^4]$	1.546 ± 1.41	1.525 ± 1.43
$t \in [6 \cdot 10^4, 7 \cdot 10^4]$	1.518 ± 1.44	1.552 ± 1.41
$t \in [7 \cdot 10^4, 8 \cdot 10^4]$	1.533 ± 1.42	1.526 ± 1.43
$t \in [8 \cdot 10^4, 9 \cdot 10^4]$	1.530 ± 1.42	1.521 ± 1.43

Выводы

При численном интегрировании с нормированием индивидуальные решения не точны – при каждой нормировке мы «перескакиваем» из окрестности одной траектории на другую. Но в общей задаче нам и не нужны индивидуальные решения, нас интересуют осредненные по реализациям временные зависимости. Вычислительные тесты показали, что явного накопления вычислительной ошибки со временем в средних не происходит, по-видимому, взаимная компенсация при усреднении ещё снижает ошибку.

Итак, задача выхода на термодинамическое равновесие может потребовать очень больших вычислительных времен, но мы можем ожидать, что расчетное решение не сильно отклонится от «идеальной средней траектории».

Авторы благодарны Межведомственному суперкомпьютерному центру Российской академии наук за предоставление доступа к вычислительным ресурсам. Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, гранты № 14-07-00894, 13-07-00256, 12-07-33006-mol-a-ved.

Список литературы

- [1] В.Д.Ляхно, Н.С.Фиалко. Влияние сольватации на подвижность дырки в дуплексе POLY G/POLY C. *Журнал физической химии*, том 86, №5, с. 928–933, 2012.
- [2] T.Holstein. Studies of polaron motion. In *Annals of Physics*, volume 8(3), pages 325–389, 1959.
- [3] H.S.Greenside, E.Helfand. Numerical integration of stochastic differential equations II. In *Bell System Technical Journal*, volume 60, pages 1927–1940, 1981.

Моделирование переключения поляризации в тонких пленках на наноуровне

Геворкян В.Е.⁽¹⁾

Авакян Л. А.⁽¹⁾, Парамонова Е. В.⁽²⁾, Быстров В. С.⁽²⁾

⁽¹⁾Южный федеральный университет

⁽²⁾Институт математических проблем биологии РАН

v.geworkian@yandex.ru

This paper reports first principle calculations and analysis of the molecular mechanism of the polarization switching in polyvinylidene fluoride and its copolymer with trifluoroethylene (P(VDF-TrFE)) using semi-empirical and *ab initio* quantum chemical methods based on the HyperChem 8.0. The simulations were performed for different copolymer contents in P(VDF-TrFE)—(70:30), (80:20) and pure PVDF. In the absence of external electric fields, the interactions between several molecular chains lead to the orientation of all dipole moments along one direction parallel to the chain plane. For the electric field in the perpendicular direction, all chains are rotated along this direction corresponding to the model of conductive substrate.

1 Введение

В данной работе исследуется поляризация ПВДФ нанопленок Ленгмюра–Блоджетт. Сегнетоэлектрические тонкие плёнки Ленгмюра–Блоджетт (ЛБ), основанные на сополимерах поливинилиденфториде (ПВДФ) и поли(винилиденфторид- трифторэтилене) (П(ВДФ-ТрФЭ)), демонстрируют явление переключения поляризации на наноуровне с локальным переключением сегнетоэлектрической поляризации на атомно-молекулярном уровне. Области широкого применения ПВДФ и П(ВДФ-ТрФЭ) – в нанотехнологиях и микроэлектронике, устройствах хранения информации и новых энергонезависимых запоминающих устройствах [7]. И особенно в биомедицине и наномедицине – как многообещающие компоненты различных нанокомпозитов, сенсоров и имплантов, благодаря своим особым акустическим и пьезоэлектрическим свойствам, высокой совместимости со многими органическими и биологическими молекулами и тканями [1, 2, 4,5,6].

Тем не менее, многие из этих важных физических и структурных свойств и особенностей ПВДФ-полимерных тонких плёнок до сих пор неясны и

недостаточно изучены. В первую очередь это касается особенностей явления переключения поляризации в различных условиях и при разных составах компонент, свойственного этим нанопленкам. Как хорошо известно, в сегнетоэлектриках поляризация прямо связана с пьезоэлектрическими константами [8]. При этом необходимо знать механизмы поляризации (или формирования избыточного поверхностного электрического заряда) и способы управления ими [3].

2 Моделирование

Для корректного определения поляризации в этом случае необходимо иметь правильную и соответствующую молекулярную модель механизмов физических процессов, происходящих в поверхностных слоях образца. С этой целью в данной работе было выполнено детальное компьютерное моделирование из первых принципов и последовательное изучение молекулярных моделей структуры ПВДФ. Все версии моделей были разработаны и исследованы с использованием программного пакета HyperChem 8.0. Мы исследовали основные электрические и физические свойства ПВДФ (дипольный момент, поляризацию, энергии электронных подсистем, а также полную энергию систем). С помощью специальной опции в пакете HyperChem, позволяющей имитировать включение внешнего электрического поля в различных направлениях, нами изучалось влияние приложенного электрического поля на структуру моделей молекулярных цепей различной длины и в различных конформациях. При проведении моделирования и расчетов в данной работе были использованы различные вычислительные методы, включая квантово-химические расчеты, основанные на полуэмпирических методах (например, англ. Parameterization Method 3: PM3), в приближениях как

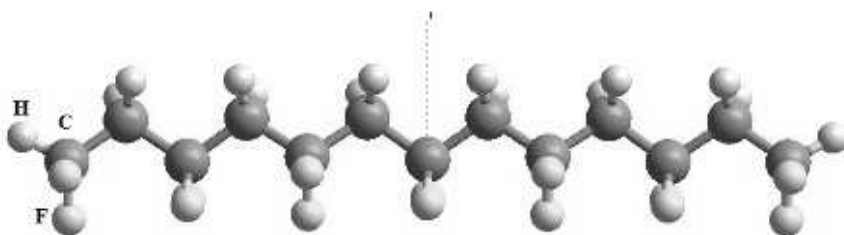


Рис.1 Цепочка ПВДФ

Структура	Дипольный момент (Debye)		Объем (Å ³)		Поляризация (Cm ⁻²)
	ММ+	PM3	общий	на единицу	
Элемент [CH ₂ – CF ₂]	2.162	2.117	47.7	23.85	0.15
Цепь (3 элемента)	8.564	8.011	73.19	24.4	0.18
Цепь (6 элементов)	14.83	13.89	267.9	44.65	0.17
Цепь (10 элементов)	23.12	18.84	418.39	41.84	0.15
2 цеп. (6 эл)	30.82	28.74	535.76	89.3	0.18

Таблица 1. Рассчитанные значения дипольного момента и поляризации для различных моделей PVDF.

ограниченного (англ. Restricted Hartree-Fock: RHF), так и неограниченного (англ. Unrestricted Hartree-Fock: UHF) методов Хартри-Фока [9]. Применялись также и методы молекулярной механики (ММ+, BIO CHARM).

3 Заключение

Сравнение и анализ данных, полученных различными методами, позволяет повысить надежность результатов. Развитие полуэмпирических методов конкурирует с методами ТФП, но каждый подход имеет свои области применения. На первом этапе был рассмотрен минимальный структурный блок, содержащий основной молекулярный мотив ПВДФ-сополимера ...-CH₂-CF₂-... шесть раз (рис. 1). Основные параметры такой модели рассчитаны указанными выше методами: дипольный момент (в единицах Дебая, англ. Debye, D), объём (в Å³) и поляризация (в Кл/м²), энергия верхних занятых молекулярных орбиталей (E НОМО, англ. Highest Occupied Molecular Orbital), энергия нижних незанятых молекулярных орбиталей (E LUMO, англ. Lowest Unoccupied Molecular Orbital) и ширина запрещённой зоны (Eg). Полученные значения величин близки к рассчитанным другими авторами в разных ТФП-подходах.

Список литературы

[1] Bystrov V. S. “Molecular modeling and molecular dynamic simulation of the polarization switching

phenomena in the ferroelectric polymers PVDF at the nanoscale”. – Physica B: Condensed Matter, **432**, pp.21-25.-2014.

- [2] Bystrov V., Bystrova N., Kiselev D., Paramonova E., Kuehn M., Kliem H. And Kholkin A. Integrated Ferroelectrics. 2008. V. 99. P. 31–40.
- [3] Bystrov V. S., Paramonova E. V., Bdikin I. K., Bystrova A. V., Pullar R. C., Kholkin A. L. “Molecular modelling of the piezoelectric effect in the ferroelectric polymer poly(vinylidene fluoride) (PVDF)”. – *J. Mol. Mod.*, 19, pp. 3591-3602.- DOI:10.1007/s00894-013-1891-z. - 2013.
- [4] Egusa S., Wang Z., Chocat N., Ruff Z.M., Stolyarov A.M., Shemuly D., Sorin F., Rakich P.T., Joannopoulos J.D and Fink Y. Nature Materials / Advanced online Publication. 2010. P. 1–6. doi: 10.1038/NMAT2792.
- [5] Hu Z., Tian M., Nysten B. and Jonas A.M. Nature Materials. 2009. V. 8. P. 62–67. Amer S. and Badawy W. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2005. V. 6. P. 57.
- [6] Hereida A., Machado M., Bdikin I., Gracio J., Yudin S., Fridkin V.M., Delgadillo I. And Kholkin A.L., J. Phys. D: Appl. Phys. 2010. V. 43. No 33. P. 335301.
- [7] Kang S.J., Bae I., Shin Y.J., Park Y.J., Huh J., Park S.-M., Kim H.-C. and Park C. NANO Letters. 2011. V. 11. P. 138–144.
- [8] Lines M.E. and Glass A.M. Principles and Applications of Ferroelectrics and Related Materials. Clarendon Press: Oxford, 1979
- [9] Stewart JJP (1989) J Comput Chem 10:209–220, 221–264

Atomic and electronic structure of nickel phthalocyanine modeled by density functional theory with plane-wave basis set*

Avakyan L.A.⁽¹⁾, Paramonova E.V.⁽²⁾, Kolpacheva N.A.⁽¹⁾, Bugaev L.A.⁽¹⁾

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia⁽¹⁾

Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia⁽²⁾

laavakyan@sfedu.ru

The atomic and electronic structure of nickel phthalocyanine molecule was studied by the approach of density functional theory with plane-wave basis set and pseudopotential. The obtained atomic structure is slightly differs from reference (XRD) data. Predicted change was proved by EXAFS. Electronic structure of neutral molecule and it's magnetic anions was calculated.

1 Introduction

1.1 Object: nickel phthalocyanine

Phthalocyanines are compounds known for many years and used as coloring pigments [3]. The flexibility of the substitution of central transition metal and addition of organic complexes to the aromatic rings (Fig. 1a-b) scales the area of their application to non-linear optics, medicine, solar energy conversion and as a highly stable dyes and pigments.

The consideration of nickel phthalocyanine (NiPc = $\text{NiN}_8\text{C}_{16}\text{H}_{16}$) in this work is mostly inspired by the report [2] of the ferromagnetic properties of K-treated NiPc powder stable at standard conditions. It is hoped that potassium donates one or more electrons to the degenerate molecular orbital. According to Hund's rule the spins of these electrons should be parallel resulting in paramagnetic molecule. In this work the DFT method was utilized to study changes of electron structure with doping.

1.2 Method: DFT with plane-waves and pseudopotential

Density functional theory (DFT) is the descendant of Thomas-Fermi theory and was proposed in the beginning of XX century. Main idea of both theories is description of all ground state properties (total energy, charges, dipole moment, etc) by the electron density distribution function instead of the usual set of single electron wavefunctions. Nevertheless, in the Khon-Sham equations derived from DFT, density is still expanded on the single electron wavefunctions basis to form the Khon-Sham, but in a less computationally expensive way. Plane wave basis set is a natural basis for infinite crystal study and application to the finite system like isolated NiPc molecule was doubtful. In this work the implemented technique provided good results but for the cost of couple month of computation time on 2.7 GHz PC.

In our days the popularity of DFT was raised due to development of highly efficient forms of electron exchange

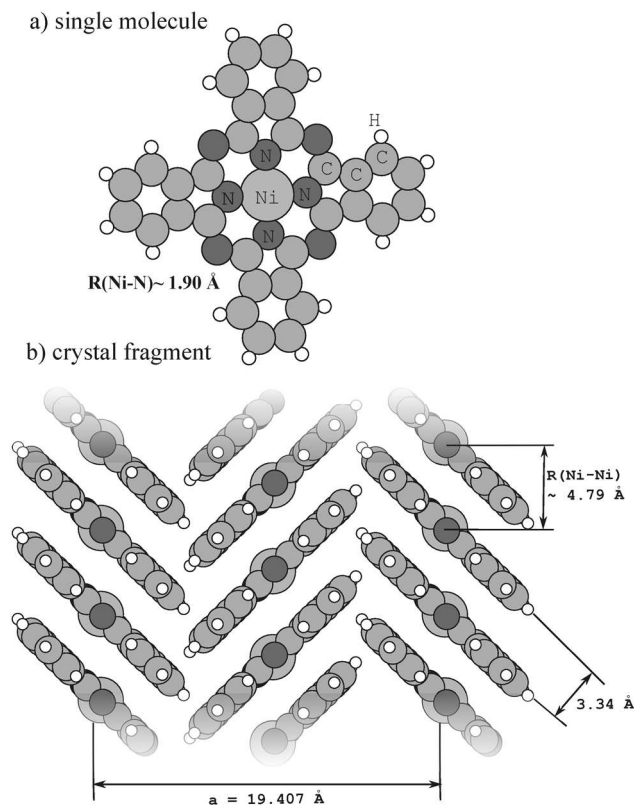


Figure 1. Illustration of NiPc crystal structure.

and correlation treatment. In this study we employ the PBE exchange-correlation functional which is proven to be more suitable for finite systems and surfaces than more simple, LDA functional. There are dozens of different functionals, optimized for surfaces like revPBE and RPBE, and for molecules with exact treatment of exchange like B3LYP.

The knowledge of ground state total electron energy allows one to search for the most stable conformation of atoms and determine the geometries of molecules and crystal phases. Though the main drawback here is the limit of adiabatic approximation.

The core electron states were frozen and treated in the pseudopotential form like it was developed for electron scattering methods. In this work was used non-local norm-conserving pseudopotentials, designed by Troullier and Martins scheme for elements Ni, N, C and H.

* The study was supported by grant of Southern Federal University # 213.01-24/2013-126.

The described approach is implemented in ABINIT software package [1], coded on Fortran and distributed by GNU GPL open software license.

2 Results

2.1 Ground state calculation

The consideration was limited to single molecule problem because of weak intermolecular bonding between molecules of crystal and low influence of it on electronic structure. The molecule of NiPc was inevitably placed in periodic box due to periodic origin of the plane-wave basis. The size of a cubic box was consistently chosen $a = 9.0 \text{ \AA}$ so that its further increasing changes total energy less than 0.01 Hartree. Similarly the value of energy parameter controlling the number of plain waves (energy cut-off) was chosen at 40 Hartree.

It was enough to perform less than 20 self consistent field iterations to converge the total energy with precision of 10^{-6} Ha .

2.2 Optimized atomic structure

The usual practice is minimization of total energy by variation of atomic coordinates. The optimization of the structure was performed using quasi-Newton Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) minimization algorithm

which required 90 steps before the value of maximal force decreased to $8 \cdot 10^{-4} \text{ Hartree/Bohr}$. Obtained atomic structure appeared noticeably different from the reference data [4], but was successfully confirmed by XANES and EXAFS spectra. Ni K-edge XANES probes the excited electron states of p-symmetry in the vicinity of absorbing Ni atom, which could be simply obtained from DFT calculation with extended number of free states. The comparison of Ni p-DOS with experimental spectra shown on Figure 2 demonstrates good agreement and validates chosen computational approach for the studied system.

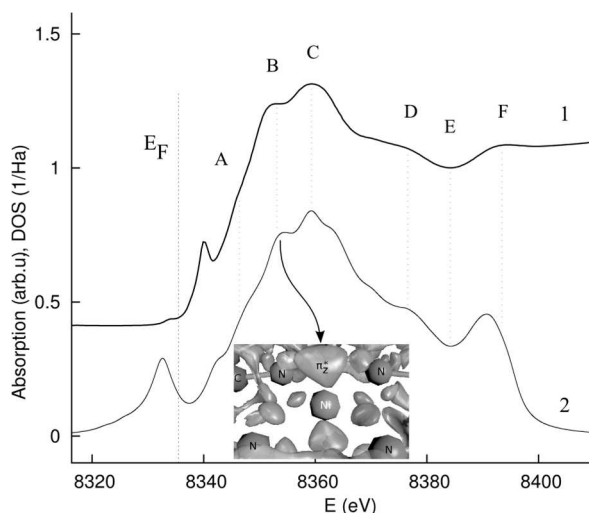


Figure 2. Comparison of Ni K-edge XANES experimental spectra (curve 1) with calculated Ni p-DOS (curve 2). E_F – Fermi energy (HOMO). A-F – spectral features. The inset illustrates spatial distribution of excited electron density at the feature B.

2.3 Electronic structure of NiPc, NiPc⁻ and NiPc²⁻

In order to account for magnetic effects it was spin unrestricted calculation with independent spin-up and spin-down computations. This roughly doubles the computation effort. The optimization structure gave no noticeable changes of the atomic structure and it will be intact in the further considerations.

The total energy calculations for each of the considered cations were done without of the account for artificial interaction of charged molecules with its reflections in the periodic box. Nevertheless NiPc⁻ anion correspond local minimum of energy, and most likely will accept electron from potassium atom.

The electron structure of NiPc⁻ is almost the same as for CuPc, which has antiferromagnetic properties at $\sim 10 \text{ K}$. The most plausible spin state here is $M_s = 1$, as it should be in the case of open shell system.

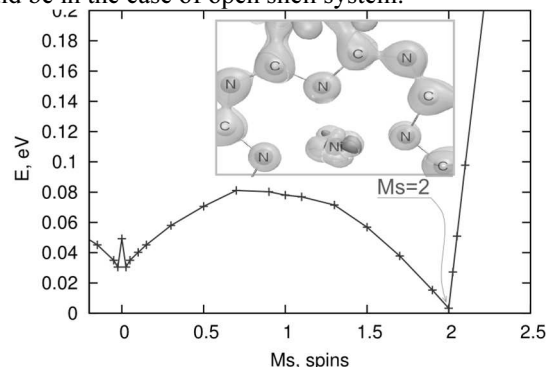


Figure 3. Energy dependence of different magnetization states of NiPc²⁻ anion. Inset illustrates spatial magnetization distribution for the case $M_s = 2$.

The total energy of NiPc²⁻ calculated for different magnetizations shown at the Figure 3 demonstrates minimum at $M_s = 2$ in accordance of the Hund rule for degenerate level.

2 Conclusions

The applicability of density functional theory in the plane wave formalism with PBE exchange-correlation functional to the nickel phthalocyanine was proven. The atomic geometry of NiPc molecule was elucidated and calculated XANES spectra.

The study of anions showed the potential presence of high-spin states in the potassium doped NiPc. Other magnetic properties like spin-flip energy, parameters of empiric magnetic Hamiltonian could be the subject of further study.

References

- [1] ABINIT Software Project <http://www.abinit.org>.
- [2] A.S. Manukyan, A.A. Mirzakhanyan, T.I. Butaeva, A.A. Guda, A.V. Soldatov, L.A. Bugaev, H.R. Asatryan, P.G. Baranov, E.G. Sharoyan. *Armenian J. of Phys*, volume 3(3), pages 272–275, 2010.
- [3] F.H. Moser, A.L. Thomas. *Phthalocyanine compounds*. Monograph series. Reinhold Pub. Co., 1963
- [4] J. M. Robertson, I. Woodward *J. Chem. Soc.* volume 37, page 219, 1937

Континуальная модель одномерного биполярона Холстейна

Н.И.Каширина⁽¹⁾, В.Д.Лахно⁽²⁾

ИФП НАНУ⁽¹⁾, ИМПБ РАН⁽²⁾

n_kashirina@mail.ru

The work is devoted to obtaining the 1D bipolaron functional by Holstein method for the continuum approximation. We analyzed the effect of electron correlations associated with the direct dependence of the wave function of the electron system from the electron-electron distance on the binding energy of the bipolaron. Numerical calculations of the bipolaron binding energy were performed according to the parameters of the system.

1 Введение

Сверхпроводящее состояние в ДНК наблюдалось при низких температурах для хаотических нуклеотидных последовательностей (λ -ДНК) [1]. В связи с возможностью объяснения сверхпроводимости в ДНК на основании биполяронного механизма, значительный интерес представляет исследование различных моделей образования биполяронных состояний. Так как условие Бозе-конденсации биполяронного газа может быть затруднено неоднородностью нуклеотидного состава, в [2] предполагается, что низкая температура сверхпроводящего перехода $T \approx 1$ К, наблюдавшаяся в [1], связана с хаотичным расположением нуклеотидных последовательностей. При переходе к однородным системам возможно наблюдение сверхпроводимости при более высоких температурах. Континуальная модель биполярона большого радиуса в применении к низкоразмерным системам и, в частности, к ДНК интересна также в связи с тем, что в рамках данного рассмотрения эффективная масса биполярона (БП), как правило, значительно ниже, чем значения, полученные для БП малого радиуса. Это может существенно повысить температуру перехода сверхпроводящее состояние. В связи с тем, что модель полярона Хаббарда-Холстейна допускает рассмотрение как полярона (П) малого радиуса, так и П большого радиуса, можно применить континуальный метод Холстейна, предложенный в [3], для получения функционала БП в континуальном приближении.

2 Функционалы полярона и биполярона Холстейна

В адиабатическом приближении волновые функции (ВФ) П – $\Phi(x)$ [3] и БП – $\Psi(x_1, x_2)$ удовлетворяют следующим уравнениям:

$$-J \frac{d^2}{dx^2} \Phi(x) - A \cdot \mathbf{u}(x) \Phi(x) = W_P \Phi(x) \quad (1)$$

$$-J \Delta_{12} \Psi_{12} - A(\mathbf{u}_1 + \mathbf{u}_2) \Psi_{12} + \Gamma \delta_{12} \Psi_{12} = W_B \Psi_{12}, \quad (2)$$

$$\text{где } \Psi_{12} = \Psi_{21} \equiv \Psi(x_1, x_2), \quad \Delta_{12} = \frac{d^2}{dx_1^2} + \frac{d^2}{dx_2^2},$$

$\mathbf{u}_1 \equiv \mathbf{u}(x_1)$, $\mathbf{u}_2 \equiv \mathbf{u}(x_2)$ – операторы смещения в месте расположения 1 и 2 заряженной частицы соответственно, слагаемое $\Gamma \delta_{12} \Psi_{12}$ соответствует кулоновскому отталкиванию взаимодействующих частиц в 1D системе [4], $\delta_{12} = \delta(x_1 - x_2)$, x_1, x_2 – координаты 1 и 2 заряженной частицы. Величина J согласно [3] может быть выражена через эффективную массу заряженной частицы $m^* = \hbar^2 / 2Ja^2$, где a – расстояние между ближайшими соседями в линейной цепочке.

Функционалам П и БП соответствуют следующие выражения:

$$F_{P,B} = W_{P,B} + \frac{k}{2} \int u^2(x) dx, \quad (3)$$

где $k = M\omega_0^2$, M – масса колеблющихся частиц в цепочке, ω_0 – частота колебаний.

Приравняв нулю функциональную производную (3) по оператору смещения (адиабатическое приближение), выразим оператор смещения П и БП через электронную волновую функцию:

$$u_0(x) = \frac{A}{k} \Phi(x), \quad (4)$$

$$u_0(x) = \frac{2A}{k} \int |\Psi(x, x')|^2 dx' \quad (5)$$

Подставляя (4) и (5) соответственно в (1) и (2), получим функционалы П и БП в следующем виде

$$F_P = T_P + W_{P(\text{int})} + U_{P(ph)}, \quad (6)$$

$$F_B = T_B + W_{B(\text{int})} + U_{B(ph)} + V_C, \quad (7)$$

$$\text{где } T_P = -J \int \Phi^*(r) \Delta \Phi(r) d\mathbf{r}, \quad (8)$$

$$W_{P(\text{int})} = -\frac{A^2}{k} \int |\Phi(x)|^4 dx, \quad (9)$$

$$U_{P(ph)} = \frac{k}{2} \int u_0^2(r) d^3r = \frac{A^2}{2 \cdot k} \int |\Phi(x)|^4 dx \quad (10)$$

$$V_C = \Gamma \iint \Psi_{12}^* \delta_{12} \Psi_{12} dx_1 dx_2 = \Gamma \int |\Psi_{11}|^2 dx_1, \quad (11)$$

$$T_B = -J \int \Psi_{12}^* \Delta_{12} \Psi_{12} dx_1 dx_2, \quad (12)$$

$$W_{B(int)} = -\frac{4A^2}{k} \int |\Psi_{12}|^2 |\Psi_{23}|^2 dx_1 dx_2 dx_3. \quad (13)$$

Подставляя выражения (8) – (13) в функционалы П (6) и БП (7) получим:

$$F_P = -J \int \Phi_1^* \Delta_1 \Phi_1 dx_1 - \frac{A^2}{2k} \int |\Phi_1|^4 dx_1 \quad (14)$$

$$F_B = -J \iint \Psi_{12}^* \Delta_{12} \Psi_{12} dx_1 dx_2 - \quad (15)$$

$$-\frac{2A^2}{k} \iiint |\Psi_{12}^*|^2 |\Psi_{23}^*|^2 dx_1 dx_2 dx_3 + \Gamma \int |\Psi_{11}|^2 d^3 x_1$$

С учётом (4) уравнение для П Холстейна (1) в континуальном приближении имеет вид

$$-J \Delta \Phi(x) - \frac{A^2}{k} \Phi^3(x) = W_P \Phi(x) \quad (16)$$

Обозначив $E_{B(P)} = \min\{F_{B(P)}\}$, получим критерий устойчивости БП $2E_P - E_B = \Delta_B > 0$.

Как известно, уравнение (16) имеет точное аналитическое решение. Волновая функция П большого радиуса и соответствующая энергия основного самосогласованного состояния имеют вид

$$\Phi(x) = \alpha / \sqrt{2} \cosh(\alpha^2 x), E_P = -2J - 4\alpha^4 / 7J \quad (17)$$

где $\alpha^2 = A^2 / 4kJ$.

Расчеты энергии связи биполярона проведены для различных пробных ВФ, в частности исследовались следующие функции:

$$\Psi_{12} = N(x_1 - x_2)^2 \exp(-a_1 x_1^2 - 2a_2 x_1 x_2 - a_3 x_2^2),$$

$$\Psi_{12} = N(1 + b(x_1 - x_2)^2) \exp(-\alpha x_1^2 - \alpha x_2^2),$$

$$\Psi_{12} = N \sum_i C_i \exp(-a_{1i} x_1^2 - 2a_{2i} x_1 x_2 - a_{3i} x_2^2), \quad (18)$$

где N – нормировочный множитель, a_1, a_2, a_3, a, b ,

$C_i, a_{1i}, a_{2i}, a_{3i}$ – вариационные параметры.

3 Различные представления кулоновского отталкивания в одномерных и квазиодномерных системах

Энергия связи континуального БП существенно зависит от учёта электронных корреляций. В одномерной системе выбор пробной электронной ВФ в виде $\Psi_{12} = f(x_1 - x_2) \Psi'_{12}$, где $f(x_1 - x_2) = 0$ – функция координат электронов, выбранная таким образом, что для $x_1 = x_2$ $f(x_1 - x_2) = 0$, позволяет полностью исключить кулоновское отталкивание между заряженными частицами, может значительно стабилизировать одноцентровую конфигурацию 1D полярона. Тем не менее, данное приближение кажется оправданным для биполярона Холстейна малого

радиуса, когда ВФ электронов практически полностью сконцентрирована на одном сайте. В том случае, когда речь идёт о кулоновском взаимодействии частиц большого радиуса, когда ВФ одномерной дырки (электрона) «размазана» по нескольким сайтам, представление кулоновского отталкивания дельта-образным потенциалом не кажется безупречной аппроксимацией. В связи с этим, нами также проанализирована роль кулоновского отталкивания в том случае, когда данное взаимодействие не носит контактный характер (квазиодномерные системы), а его фурье-компонента в x-направлении может быть представлена в виде [5]:

$$V_C(q_x) = \iint dq_z dq_y \frac{4\pi e^2}{q_x^2 + q_y^2 + q_z^2} \left[\int_0^\infty r dr |\chi(r)|^2 J_0(q_x r) \right]^2, \quad (19)$$

где $J_0(z)$ – функция Бесселя нулевого порядка, функция $\chi(r)$ зависит от выбранной аппроксимации кулоновского взаимодействия. Так, например, при выборе

$$\chi(r) = \left[\frac{2}{\pi} \right]^{1/2} \frac{1}{\langle r \rangle} \exp(-r/\langle r \rangle), \quad (20)$$

величина $V_C(q_x)$ может быть вычислена аналитически как функция параметра $\langle r \rangle$, представляющего собой величину, которая характеризует распределение электронной плотности в плоскости $\langle y - z \rangle$ вблизи направления оси $\langle x \rangle$. В отличие от двумерных систем, этот параметр не может полагаться равным нулю, в связи с тем, что при $\langle r \rangle \rightarrow 0$ $V_C(q_x)$ стремится к бесконечности. Поэтому, при такой аппроксимации кулоновского отталкивания, параметр $\langle r \rangle$ играет роль дополнительного параметра теории и вычисления энергии связи биполярона должны быть проведены для различных отличных от нуля величин параметра $\langle r \rangle$. Приближение, использовавшееся в [5] для 1D-систем, близко к рассмотренному в [6] случаю БП в анизотропных кристаллах, когда переход к низкоразмерным 2D и 1D системам может быть получен численно изменением параметров анизотропии кристаллов. При этом кулоновское взаимодействие носит трехмерный характер.

Работа выполнялась при поддержке РФФИ, проект № 13-07-00256.

Список литературы

- [1] A. Y. Kasumov, et al. Science **291**, 280-282, 2001.
- [2] В. Д. Лахно, В. Б. Султанов. Биофизика, **56**, вып.2, 230–234, 2011.
- [3] T. Holstein. Ann. Phys. **8**, 325-342, 1959.
- [4] F. M. Peeters, M. A. Smolyanov. Phys. Rev. B **43**, 4920-4926, 1990.
- [5] Y. Takada. Phys. Rev. B **26**, N3, 1223-1232, 1982.
- [6] Н.И. Каширина и др. Известия РАН. Сер. физич. **59**, №8, 127-133, 1995.

Развал полярона в полуклассической модели переноса заряда в цепочке при температуре

В.Д. Лахно В.Д., Н.С. Фиалко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт математических проблем биологии Российской академии наук
lak@impb.psn.ru, fialka@impb.psn.ru

We studied the model based on the semiclassical Holstein Hamiltonian for a discrete chain sites. Taking into account the temperature fluctuations, the classical equation subsystem become the Langevin equation type. It is shown that at high temperatures the polaron states are destroyed, and temperature of the "polaron desruption" depends on the parameters of the chain. It is also shown that this temperature depends on the length of the chain. The longer the chain, the lower the temperature of destruction, and in the limit of infinite chains tends to zero.

Введение

Вопрос о возможности переноса энергии и заряда локализованными возбуждениями – солитонами или поляронами – в биологических молекулах был впервые поставлен А.С.Давыдовым [1]. В настоящее время сложилось представление, что носителями тока в ДНК являются поляроны или солитоны [2]. Однако численные эксперименты по динамике полярона при конечной температуре показали, что полярон быстро разрушается при температурах гораздо меньших, чем соответствующая энергия полярона [3], т.е. перенос им энергии или заряда при «биологически значимых» температурах невозможен. Вплоть до настоящего времени полная ясность в этом вопросе отсутствует.

Описание модели

С использованием прямого численного эксперимента мы, как и в [3], исследуем вопрос о возможности существования полярона (солитона) в молекулярной цепочке при конечной температуре. В качестве модели выбран полярон Холстейна в связи с актуальностью этой модели для объяснения переноса заряда в ДНК. Моделирование проводится для величин параметров, приведенных Холстейном [4, p.366,368].

Модель базируется на гамильтониане Холстейна для дискретной цепочки сайтов в полуклассическом приближении. В цепочку привносится избыточный заряд (электрон или дырка). Распространение заряда влияет на движения сайтов, и наоборот, смещение сайта изменяет вероятность нахождения заряда на нем. Динамика заряда описывается уравнением

Шредингера, а колебания сайтов – классическими уравнениями движения. Для учета температурных эффектов мы использовали метод броуновской динамики [3], когда действие окружающей среды на сайт представимо в виде суммы двух слагаемых. Первое слагаемое – сила трения, пропорциональная скорости сайта, второе – случайная сила со специальными статистическими свойствами (белый шум). С учетом температурных флуктуаций уравнения классической подсистемы переходят в уравнения ланжевеновского типа. Подробнее о системе см., например, [5].

В вычислительном плане задача сводится к нахождению множества траекторий системы (реализаций) – динамики распространения заряда из разных начальных условий и с разными значениями случайной силы, моделирующей температуру T , чтобы затем рассчитать осредненные по реализациям функции, зависящие от времени. Мы исследовали параметр делокализации $\langle R(T, t) \rangle = \langle 1 / \sum_n p_n^2(t) \rangle$, $p_n(t)$ – вероятность локализации заряда на n -ом сайте в одной реализации, $n=1, \dots, N$, N – длина цепочки. После выхода системы при заданной температуре на термодинамическое равновесие параметр делокализации не зависит от времени, $\langle R(T, t) \rangle = \langle R(T) \rangle$.

Очевидно, что если заряд локализован на n -ом сайте, $p_n \sim 1$, то $R \sim 1$. Если заряд равномерно распределен по N -сайтовой цепочке, $p_n = 1/N$, то $R = N$. Теоретическая оценка R при высокой температуре, когда смещения сайтов, вызванные нахождением заряда, много меньше, чем вызванные температурными флуктуациями: $\langle R(T) \rangle \sim N/2$. Для цепочки длины N рассчитанная температурная зависимость коэффициента делокализации $\langle R(T) \rangle$ имеет S-образную форму. При близких к нулю температурах $\langle R(T) \rangle \sim 1$. (система находится в поляронном состоянии), потом медленный рост с повышением температуры, и потом в узком температурном диапазоне около T_{crit} – резкий скачок и опять медленный рост до $\langle R(T) \rangle \sim N/2$ (см. рис.1).

Оказалось, что для цепочек разной длины (хотя все они достаточно велики, чтобы при $T=0$ считаться «бесконечными» для локализованного в центре полярона) при одинаковой температуре величина

$\langle R(T) \rangle$ может быть сильно различно. Графики рассчитанных $\langle R(T) \rangle$ для цепочек разной длины приведены на рис. 1; например, при $T=50$ для цепочек длиной $N \leq 35$ сайтов $\langle R(50) \rangle$ не больше 2, для цепочки 40 сайтов $\langle R(50) \rangle \sim 10$, и для цепочки длиной $N=49$ сайтов $\langle R(50) \rangle \sim 23 \sim N/2$ (рис.1). Т.е. в «коротких» цепочках еще поляроны есть, а в «длинных» при этой же температуре уже делокализованное состояние.

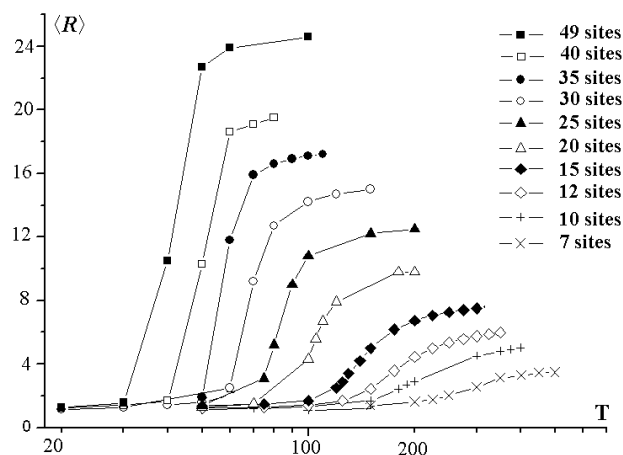


Рисунок 2. Графики $\langle R(T) \rangle$ для цепочек разной длины N (расшифровка обозначений справа). По оси абсцисс логарифмический масштаб.

Обсуждение

По результатам расчетов величина T_{crit} зависит от длины цепочки – чем больше N , тем меньше T_{crit} и, соответственно, ниже температура, при которой $\langle R(T) \rangle \sim N/2$ и заряд в среднем равномерно распределен по всей цепочке. Т.е. какую бы маленькую конечную температуру мы не взяли, можно подобрать такую длину N , что в более длинных цепочках полярон при этой температуре будет разрушаться. При параметрах модели, взятых из работы Холстейна [4], развал полярона, например, в 5-сайтовой цепочке происходит при $T > 600$ К, а 30-сайтовой цепочке происходит в области температур 60-80 К (рис. 1).

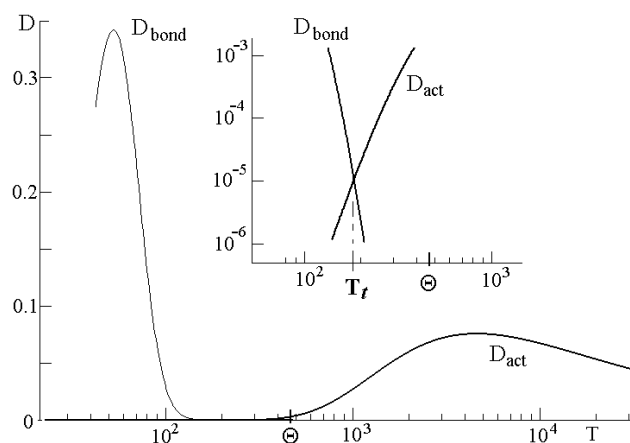


Рисунок 3. Графики зависимости подвижности от температуры в квантово-механической модели,

построенные по формулам [4]. При низких температурах «работает» поляронный механизм подвижности D_{bond} , при высоких заряд делокализован, подвижность D_{act} . Графики подвижностей пересекаются при температуре развала полярона.

Вообще говоря, полуклассическое описание (1) справедливо для температур выше дебаевской Θ (при выбранных параметрах $\Theta \sim 460$ К). В рассматриваемом диапазоне температур полуклассическое описание становится неточным, результаты моделирования носят качественный характер.

При изучении зависимости диффузии от температуры в квантовомеханической модели Холстейн нашел, что при температурах $T < T_t \sim 0.5\Theta$ работает поляронный механизм распространения заряда, а для $T > T_t$ полярон разрушается (рис.2). Для выбранных параметров $T_t \sim 180$ близка к температурам развала T_{crit} в полуклассической модели для цепочек длиной 12-15 сайтов.

Отсюда следует, что при конкретном моделировании с использованием полуклассического описания нужно правильно выбирать длину цепочки.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, гранты № 14-07-00894, 13-07-00256. Авторы благодарны Межведомственному суперкомпьютерному центру Российской академии наук за предоставленные вычислительные мощности.

Список литературы

- [1] A.S.Davydov. *Solitons in Molecular Systems*. Reided Publishing Company, Boston, 1985.
- [2] J.A. Berashevich, V. Apalkov, and T. Chakraborty. Polaron tunneling dynamics of a linear polymer of nucleotides. *J. Phys. Cond. Matter*, volume 20(7), article n. 075104, 2008.
- [3] P.S. Lomdahl, W.C. Kerr. Davydov Solitons at 300 Kelvin: The Final Search. In: *Davydov's Soliton Revisited. Self-Trapping of Vibrational Energy in Protein*. Eds. P.L. Christiansen, A.C. Scott. NATO ASI Series B: Physics, volume 243, pages 259-265, 1990.
- [4] T. Holstein. Studies of polaron motion: Part II. The "small" polaron. *Annals of Physics*, volume 8(3), pages 343-389, 1959.
- [5] В.Д. Лахно, Н.С. Фиалко. Влияние сольватации на подвижность дырки в дуплексе POLY G/POLY C // Журнал физической химии, том 86, №5, с. 928-933, 2012.

Детектирование биологических агентов с помощью наносенсора на графене

Э.Г.Азнакаев, Д.Э.Азнакаева

Национальный авиационный университет, Киев, Украина
aznakayev@nau.edu.ua

Viruses and bacteria as infectious agents are investigated for biosensor construction under the Surface Plasmon Resonance (SPR) technique application. Detection mechanism are proposed for classification, identification and detection of biological agents such as viruses and bacteria. Nanosensor's structure on graphene film is proposed for viruses, bacteria, proteins, and nucleic acids detection.

1 Введение

Вирусы и бактерии как инфекционные агенты являются причиной различных заболеваний. Своевременное обнаружение бактерий и вирусов, вызывающих болезни, является жизненно важной проблемой. Использование явления поверхностного плазмонного резонанса (ППР) и тонкопленочных нанокомпозитов для детектирования различных вирусов, бактерий, протеинов и нуклеиновых кислот является перспективным направлением для построения наносенсоров.

2 Постановка проблемы

Предложенный биодатчик состоит из измерительного капилляра с двумя электродами, к которым подводится электрическое напряжение, источником света, и детектором излучения. Верхний электрод состоит из прозрачного электропроводящего материала графена. Поверхностные оптические свойства верхнего электрода изменяются в зависимости от числа вирусных частиц, находящихся на этом электроде. Поскольку диэлектрическая проницаемость, показатель преломления, и абсорбционные свойства этого верхнего электрода зависят от его молекулярной структуры, которая изменяется в зависимости от вида и количества бактерий или вирусных частиц, присоединяемых к этому электроду.

Оболочки бактериальных и вирусных клеток имеют отрицательный электрический заряд. Поэтому, если мы приложим положительный электрический потенциал к верхнему электроду, то эти клетки будут притянуты электрическими силами к этому верхнему электроду.

Диэлектрический слой, формируется на нижней стороне верхнего электрода при присоединении к нему биологического агента. Диэлектрическая проницаемость этого диэлектрического слоя коррелирует с типом абсорбированных биологических клеток. Для исследования следующей порции инфекционного материала необходимо очистить верхний электрод от предыдущей порции тестируемого биологического материала, прикладывая к нему отрицательный электрический потенциал и удаляя тем самым электрическими силами из измерительного капилляра предыдущую порцию тестируемого биологического материала. В случае необходимости, можно

предварительно обработать измерительный капилляр ультрафиолетовым излучением.

Эта модель служит основанием для метода детектирования вирусных и бактериальных клеток, абсорбированных на поверхности вдоль которой распространяется плазмон.

Такой метод, основанный на поверхностном плазмонном резонансе, не требует наличия специфических для каждого биологического агента биологических молекул-маркеров для обнаружения вирусных и бактериальных клеток. Такой метод позволяет экспериментальную классификацию вирусных и бактериальных клеток при использовании рассеивания света на поверхностных плазмонах.

3 Решение проблемы

Разность электрических потенциалов $\Delta\varphi$ между верхним электродом с электрическим потенциалом φ_1 и нижним электродом с электрическим потенциалом φ_2 в измерительном капилляре равна

$$\Delta\varphi = \varphi_1 - \varphi_2.$$

Эта разность потенциалов $\Delta\varphi$ обуславливает появление между электродами электрического поля интенсивностью $\vec{E}$, направленном нормально к плоскости электродов

$$\vec{E} = \frac{\Delta\varphi}{\Delta\vec{r}}; E = -\frac{\Delta\varphi}{d},$$

где d – диаметр измерительного капилляра (или расстояние между электродами).

Сила $\vec{F}_{vc}$, действующая на электрически заряженные частицы (вирусы или бактерии) в измерительном капилляре равна:

$$\vec{F}_{vc} = q_{vc} \cdot \vec{E},$$

где q_{vc} – отрицательный электрический заряд на оболочке вирусной или бактериальной клетки.

Эта сила вызывает движение вирусной или бактериальной клетки по нормали к электродам со скоростью $\vec{V}_{vc} = \vec{V}_1$:

$$\vec{F}_{vc} = m_{vc} \cdot \frac{d\vec{V}_{vc}}{dt} = m_{vc} \cdot \frac{d\vec{V}_1}{dt},$$

где m_{vc} – масса вирусной или бактериальной клетки.

Функция $(V_1)=f(t)$ является линейной функцией времени t с коэффициентом пропорциональности K равном

$$K = tg\alpha = \frac{F_{vc}}{m_{vc}}.$$

Таким образом коэффициент K характеризует массу единичной вирусной или бактериальной клетки и тем самым тип биологического агента.

Электрический заряд q_0 на пластинах конденсатора, образованного электродами измерительного капилляра, в начальный момент времени t_0 , когда биологические агенты отсутствуют в измерительном капилляре, равен

$$q_0 = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_2 \cdot S \cdot \Delta\varphi_0}{d} = C_0 \cdot \Delta\varphi_0,$$

где $\Delta\varphi_0 = (\varphi_1 - \varphi_2)_0$ – разность электрических потенциалов между электродами в начальный момент времени t_0 ; C_0 – электрическая емкость конденсатора измерительного капилляра при отсутствии в нем биологических агентов.

С другой стороны, электрический заряд на пластинах конденсатора в некоторый момент времени t после поступления в измерительный капилляр биологического агента равен

$$\tilde{q} = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon S \cdot \Delta\varphi}{d} = \tilde{C} \cdot \Delta\tilde{\varphi},$$

где $(\Delta\tilde{\varphi}) = [(\varphi_1 - \tilde{\varphi}_1) - \varphi_2]$, $\tilde{\varphi}_1$ – уменьшение потенциала верхнего электрода при абсорбции биологического агента. $\tilde{\varepsilon}$ и $\tilde{C}$ – эффективная диэлектрическая проницаемость и измеряемая эффективная электрическая емкость измерительного капилляра при наличии в нем биологического агента.

При абсорбции биологического агента на верхнем электроде измерительного капилляра его электрический заряд q_0 уменьшается на величину $\Delta q = N_{vc} \cdot q_{vc}$, где N_{vc} – число вирусных или бактериальных клеток абсорбированных на верхнем электроде, q_{vc} – отрицательный электрический заряд единичной вирусной или бактериальной клетки. Таким образом, $\tilde{q} = (q_0 - \Delta q)$ и $\Delta q = (q_0 - \tilde{q})$.

Концентрация вирусных или бактериальных частиц в измерительном капилляре n_{vc} равна

$$\begin{aligned} n_{vc} &= \frac{N_{vc}}{V_0} = \frac{C_0 \cdot \Delta\varphi_0}{V_0 q_{vc}} \left(1 - \frac{\tilde{C}}{C_0} \cdot \frac{\Delta\tilde{\varphi}}{\Delta\varphi_0} \right) = \\ &= \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_2 \Delta\varphi_0}{q_{vc} \cdot d^2} \left(1 - \frac{\tilde{C}}{C_0} \cdot \frac{\Delta\tilde{\varphi}}{\Delta\varphi_0} \right), \end{aligned}$$

где V_0 – объем измерительного капилляра, $V_0 = S \cdot d$, $C_0 = \frac{\varepsilon_0 \varepsilon_2 S}{d}$, S – площадь пластин конденсатора, ε_2 – диэлектрическая проницаемость измерительного капилляра без вирусных агентов.

Все параметры в правой части уравнения могут быть измерены, q_{vc} – известная величина, и тогда можно определить концентрацию биологического агента n_{vc} .

Другой характеристический параметр для классификации вирусов и бактерий – объем их единичной клетки $v_{vc} = \frac{S \cdot d_1}{n_{vc}}$.

Условием для реализации плазмонного резонанса является выполнение соотношения [1]:

$$\sqrt{\varepsilon_p} \cdot \sin \theta_{res} = \sqrt{\frac{\varepsilon_g \cdot \varepsilon_1}{\varepsilon_g + \varepsilon_1}}$$

позволяющее также определить характеристическую диэлектрическую проницаемость биологического агента ε_1 . Здесь θ_{res} – измеряемый резонансный угол ППР, ε_g – диэлектрическая проницаемость графена, ε_p – диэлектрическая проницаемость оптического материала под верхним пленочным графеновым электродом. Параметр ε_1 является дополнительным параметром для классификации биологического агента.

Частота плазмонных волн ω_p равна [1]:

$$\omega_p = e \sqrt{\frac{n}{m \cdot \varepsilon_0}},$$

где e – электрический заряд электрона, m – масса электрона, n – плотность валентных электронов в графене (в металлической пленке). Рамановский спектр света, отраженного от пленки графена при ППР имеет два минимума интенсивности света на характеристических частотах ν_1 и ν_2 , которые также являются характеристическими параметрами для определения типа биологического агента.

Выводы

Предложенный биосенсор на явлении ППР позволяет детектировать различные биологические агенты как *in vitro*, так и *in vivo* и обеспечивает также возможность on-line детектирования. Анализ биологических агентов и производство биосенсора дешевое, простое и быстрое.

Список литературы

- [1] S.A. Maier. Plasmonics: Fundamentals and Applications: Springer, Germany, 2007.

Столкновительная динамика в модели Пейярда-Бишопа-Холстейна

А.С. Шигаев, О.А. Пономарёв, В.Д. Лахно

Институт математических проблем биологии РАН,
142290 Пушкино, Московская область, Россия,
shials@rambler.ru

Свойства модели Пейярда-Бишопа-Холстейна исследованы для гетерогенного олигомера ДНК d(GAGG) методом столкновительной динамики. Показана необходимость учёта сольватации ионизированных оснований для объяснения результатов, полученных ранее экспериментаторами.

1 Введение

Хорошо известно, что флуктуации молекулярной решётки играют важную роль в переносе заряда по гетерополимерной ДНК [1, 2]. В данной работе исследована кинетика миграции катион-радикала (дырки) на фрагменте d(GAGG) – с одиночного гуанинового основания dG на гуаниновый дублет d(GG) – в модели Пейярда-Бишопа-Холстейна, далее ПБХ. Эта модель широко применяется для изучения переноса заряда как в гомогенной [3–5], так и в гетерогенной ДНК [6].

2 Модель Пейярда-Бишопа-Холстейна и значения параметров.

Уравнения движения модели в приближении ближайших соседей имеют вид [6]:

$$i\hbar \frac{dc_n}{dt} = v_n^0 c_n + \delta' \sqrt{2} \cdot \tilde{u}_n c_n + v_{n,n-1} c_{n-1} + v_{n,n+1} c_{n+1} \quad (1)$$

$$m \frac{d^2 \tilde{u}_n}{dt^2} = -\frac{\partial}{\partial \tilde{u}_n} V(\tilde{u}_n) - \frac{\partial}{\partial \tilde{u}_n} W(\tilde{u}_n, \tilde{u}_{n-1}) - \frac{\partial}{\partial \tilde{u}_n} W(\tilde{u}_n, \tilde{u}_{n+1}) - \delta' \sqrt{2} |c_n|^2 \quad (2)$$

В первом уравнении $\hbar$ – константа Планка, c_n – амплитуда вероятности локализации заряда на n -ом сайте, v_n^0 – его потенциал окисления, δ' – константа связи, $\tilde{u}_n$ – отклонение длины комплементарных Н-связей от равновесной, делённое на $\sqrt{2}$, $v_{n,n\pm 1}$ – матричные элементы переноса. Во втором уравнении m – эффективная масса сайта (300 а.е.м.) и

$$V(\tilde{u}_n) = \tilde{D}_n (\exp[-\tilde{\alpha}_n \tilde{u}_n] - 1)^2 \quad (3)$$

$$W(\tilde{u}_n, \tilde{u}_{n-1}) = \frac{k}{2} (1 + \rho \cdot \exp[-\tilde{\beta}(\tilde{u}_n + \tilde{u}_{n-1})]) \cdot (\tilde{u}_n - \tilde{u}_{n-1})^2 \quad (4)$$

где $\tilde{D}_n$ и $\tilde{\alpha}_n$ – глубина и обратная ширина энергетической ямы в потенциале Морзе (3), а k и $\tilde{\beta}$ – соответственно, эластическая константа и коэффициент затухания в ангармоническом потенциале (4), описывающем стэкинг-взаимодействия между основаниями одной цепи. Безразмерный параметр ρ отвечает за жёсткость стэкинга.

Параметрам подсистемы (1) были присвоены следующие значения: $v_A^0 = 1.69$ эВ, $v_G^0 = 1.24$ эВ [7], $v_{GA} = 0.089$ эВ, $v_{AG} = 0.049$ эВ, $v_{GG} = 0.084$ эВ [8]. Для подсистемы (2) соответствующие значения взяты из известной работы Campa и Giansanti [9]: $\tilde{D}_{AT} = 0.05$ эВ, $\tilde{\alpha}_{AT} = 4.2 \text{ \AA}^{-1}$, $\tilde{D}_{GC} = 0.075$ эВ, $\tilde{\alpha}_{GC} = 6.9 \text{ \AA}^{-1}$, $k = 0.025 \text{ эВ} \cdot \text{\AA}^{-2}$, $\tilde{\beta} = 0.35 \text{ \AA}^{-1}$; δ' являлась варьируемым параметром. В данной работе мы положили $\rho = 2$, однако для изучения ДНК при малых температурах это условие не является обязательным: например, перенос заряда успешно исследовался при $\rho = 0$ [10].

Выбрав характеристическое время $\tau = 0.5 \cdot 10^{-14}$ с и потребовав выполнения соотношения

$$\frac{\delta' \sqrt{2} \tau^2}{mU} = \delta' \sqrt{2} U \frac{\tau}{\hbar} = \chi \quad (5)$$

где U – характеристическое смещение вдоль Н-связи, мы обезразмерили систему путём деления уравнения (1) на $\hbar \cdot \tau^{-1}$, а уравнения (2) – на $m \cdot U \cdot \tau^{-2}$. Здесь для выбранных m и τ значение U составляет около 10^{-12} м, а время и смещение выражены через безразмерные величины как $\tilde{t} = t\tau$, $\tilde{u}_n = u_n U$. Выражения всех величин модели через безразмерные эквиваленты представлены в работе [11].

3 Граничные условия и столкновительный термостат.

Граничные условия были фиксированными, см. [6]: на 5'- и 3'-концах фрагмента d(GAGG) были введены фиктивные пары оснований, для которых принято фиксированное значение $u_n = 0$. Перенос заряда на эти сайты исключён за счёт приравнивания нулю соответствующих значений $\eta_{n,n+1}$ и $\eta_{n,n-1}$.

Для учёта тепловых флуктуаций молекулярной решётки мы выбрали метод столкновительной динамики [12]. В ходе вычисления каждый сайт (пара оснований) периодически испытывал столкновения с

виртуальной частицей теплового резервуара. Вероятность этого события определялась массой виртуальной частицы и произведением заданной частоты столкновений на интервал времени между «попытками столкнуться». Результатом столкновения был обмен импульсом по закону [12]

$$w = \left(1 - \frac{2m_0}{m + m_0}\right)v + \frac{2m_0}{m + m_0}v_0 \quad (6)$$

где v и v_0 – скорости сайта и виртуальной частицы до столкновения, m и m_0 – их массы, а w – скорость сайта после столкновения. Случайные скорости виртуальных частиц v_0 распределены по Максвеллу: в одномерном случае выражение имеет вид

$$P(v_0) = \left(\frac{m_0}{2\pi k_B T}\right)^{\frac{1}{2}} \exp\left[-\frac{m_0 v_0^2}{2k_B T}\right] \quad (7)$$

где k_B – постоянная Больцмана, T – температура.

Исследовано поведение модели при варьировании константы связи χ для разных сочетаний частоты столкновений и массы виртуальной частицы. Произведение этих двух величин (соответствующее коэффициенту трения в броуновской динамике, см. [12]) было одинаковым во всех трёх случаях.

4. Результаты и обсуждение.

Прежде всего, обнаружено, что кинетика переноса дырки не зависит от частоты передачи сайтам ДНК импульсов от виртуальных частиц термостата. Иными словами, при приближении свойств столкновительного термостата к ланжевеновской динамике не наблюдалось никаких изменений регистрируемой кинетики переноса заряда. Кроме того, сама кинетика соответствовала наблюдаемой в эксперименте Льюиса с соавт. [13] лишь при очень малых величинах константы связи – порядка $0.09 \text{ эВ} \cdot \text{\AA}^{-1}$, что в 5-6 раз ниже значений χ , традиционно используемых в теоретических расчётах [14, 15]. Повышение χ приводило к сильному увеличению скоростей переноса.

В докладе обсуждается основной механизм переноса заряда, связанный с флуктуациями молекулярной решётки ДНК. Проводится сравнение поведения механической подсистемы при разных сочетаниях параметров столкновительного термостата. Также обсуждается зависимость кинетики миграции катион-радикала в участке d(GAGG) от константы связи χ и обосновывается необходимость учёта сольватации для объяснения результатов, полученных на олигомерах ДНК в растворе [13].

Работа поддержана грантами РФФИ №№ 12-07-33006-мол_а_вед, 13-07-00331-а, 13-07-00256-а, 12-07-00279-а.

Список литературы

- [1] C. Wan, T. Fiebig, S. O. Kelley, C. R. Treadway, J. K. Barton, A. H. Zewail. Femtosecond dynamics of DNA-mediated electron transfer. *PNAS*, v. 96. p. 6014–6019, 1999..
- [2] L. Valis, Q. Wang, M. Raytchev, I. Buchvarov, H.-A. Wagenknecht, T. Fiebig. Base pair motions control the rates and distance dependencies of reductive and oxidative DNA charge transfer. *PNAS*, v. 123, p. 10192–10195, 2006.
- [3] S. Komineas, G. Kalosakas, A.R. Bishop. Effects of intrinsic base-pair fluctuations on charge transport in DNA. *Physical Review*, v. 65, p. 061905, 2002.
- [4] P. Maniadis, G. Kalosakas, K.O. Rasmussen, A.R. Bishop. AC conductivity in a DNA charge transport model. *Physical Review*, v. 72, p. 021912, 2005.
- [5] E. Diaz, R.P.A. Lima, F. Dominguez-Adame. Bloch-like oscillations in the Peyrard-Bishop-Holstein model. *Physical Review B*, v. 78, p. 134303, 2008.
- [6] A. S. Shigaev, O. A. Ponomarev, V. D. Lakhno. A new approach to microscopic modeling of a hole transfer in heteropolymer DNA. *Chemical Physics Letters*, v. 513, p. 276–279, 2011.
- [7] F.D. Lewis, Y. Wu, Dynamics of superexchange photoinduced electron transfer in duplex DNA. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, v. 2, p. 1–16, 2001.
- [8] A.A. Voityuk, N. Rosch, M. Bixon, J. Jortner. Electronic Coupling for Charge Transfer and Transport in DNA. *J. Phys. Chem. B*, v. 104, p. 9740–9745, 2000.
- [9] A. Campa, A. Giansanti. Experimental tests of the Peyrard-Bishop model applied to the melting of very short DNA chains. *Physical Review E*, v. 58, p. 3585–3588, 1998
- [10] В.Д. Лакно, А.П. Четвериков. Возбуждение бабблов и бризеров в ДНК и их взаимодействие с носителями заряда. *Математическая биология и биоинформатика*, т. 9, № 1, с. 4–19, 2014.
- [11] А.С. Шигаев, О.А. Пономарев, В.Д. Лакно. Моделирование переноса заряда в сольватированном гетерогенном олигомере ДНК. См. настоящий сборник, с. 30.
- [12] A. S. Lemak, N. K. Balabaev. A comparison between collisional dynamics and Brownian dynamics. *Molecular Simulation*, v. 15, p. 223–231, 1995.
- [13] F. D. Lewis, X. Liu, J. Liu, S. E. Miller, R. T. Hayes, M. R. Wasielewski. Direct measurement of hole transport dynamics in DNA. *Nature*, v. 406, p. 51–53, 2000.
- [14] F. C. Grozema, Yu. A. Berlin, L. D. A. Siebbeles. Sequence-Dependent Charge Transfer in Donor–DNA–Acceptor Systems: A Theoretical Study. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 75, p. 1009–1016, 1999.
- [15] D. M. Basko, E. M. Conwell. Self-trapping versus trapping: Application to hole transport in DNA. *Physical Review E*, v. 65, p. 061902, 2002.

Моделирование переноса заряда в сольватированном гетерогенном олигонуклеотиде ДНК

А.С. Шигаев, О.А. Пономарёв, В.Д. Лахно

Институт математических проблем биологии РАН,
142290 Пушкино, Московская область, Россия,
shials@rambler.ru

Модель Пейярда-Бишопа-Холстейна исследована для олигомера ДНК d(GAGG) с учётом сольватации ионизированного основания. Показана важная роль знака константы связи квантовой и классической подсистем. Изучен вклад конечного расщепления ДНК в переносе заряда.

1 Введение

Большинство экспериментов по переносу заряда в ДНК проводят на дуплексах, растворённых в воде [1, 2], либо присоединённых к подложке, помещённой в водную среду [3, 4]. Поэтому учёт сольватации оснований, несущих избыточный заряд, играет важную роль при теоретическом изучении миграции заряда в ДНК. Данная работа посвящена моделированию переноса катион-радикала с гуанинового основания dG на гуаниновый дублет d(GG) в коротком фрагменте d(GAGG) с учётом сольватации.

2 Модификация модели Пейярда-Бишопа-Холстейна и получение безразмерных параметров. Учёт температуры.

Данная работа посвящена моделированию переноса катион-радикала с гуанинового основания dG на гуаниновый дублет d(GG) в коротком фрагменте d(GAGG) с учётом сольватации. Исследована модель Пейярда-Бишопа-Холстейна (см. [5–7]), далее ПБХ, квантовая подсистема которой модифицирована путём добавления кубичного члена, учитывающего сольватацию катион-радикала. Она имеет вид:

$$i\hbar \frac{dc_n}{dt} = v_n^0 c_n + \delta' \sqrt{2} \cdot \tilde{u}_n c_n + v_{n,n-1} c_{n-1} + v_{n,n+1} c_{n+1} + \zeta \cdot c_n |c_n|^2 \quad (1)$$

Классическая подсистема имеет вид, обычный для модели ПБХ [5, 7]:

$$m \frac{d^2 \tilde{u}_n}{dt^2} = - \frac{\partial}{\partial \tilde{u}_n} V(\tilde{u}_n) - \frac{\partial}{\partial \tilde{u}_n} W(\tilde{u}_n, \tilde{u}_{n-1}) - \frac{\partial}{\partial \tilde{u}_n} W(\tilde{u}_n, \tilde{u}_{n+1}) - \delta' \sqrt{2} |c_n|^2 \quad (2)$$

В квантовой подсистеме (1) ζ – энергия сольватации заряженного основания. Остальные обозначения в выражениях (1) и (2) полностью совпадают с принятыми в работах [6, 7]. Умножение

константы связи δ' на $\sqrt{2}$ связано со свойством модели ПБХ $\Delta l_n = \tilde{u}_n \sqrt{2}$, где Δl_n – удлинение комплементарного пучка Н-связей, соединяющих пару оснований n -го сайта.

Значения параметров также совпадают с принятыми в работе [7]. Величины δ' и ζ являлись варьируемыми. Для обезразмеривания уравнений использован тот же метод, что и в работах [6, 7]: деление уравнения (1) на $\hbar \cdot \tau^{-1}$, а уравнения (2) – на $m \cdot U \cdot \tau^{-2}$ при условии

$$\frac{\delta' \sqrt{2} \tau^2}{mU} = \delta' \sqrt{2} U \frac{\tau}{\hbar} = \chi$$

Поскольку $m = 300$ а.е.м., U принято равным 10^{-12} м, см. [7]. Величины, фигурирующие в модели, выражены через соответствующие безразмерные значения следующим образом:

$$\begin{aligned} \tilde{t} &= t \cdot \tau & \tilde{u}_n &= u_n \cdot U & \tilde{\alpha}_n &= \alpha_n \cdot U^{-1} & \tilde{\beta} &= \beta \cdot U^{-1} \\ \tilde{D}_n &= D_n \cdot m \cdot U^2 \cdot \tau^{-2} & k &= \Omega^2 \cdot m \cdot \tau^{-2} \\ v_n^0 &= \eta_n^0 \cdot \hbar \cdot \tau^{-1} & v_{n,n\pm 1} &= \eta_{n,n\pm 1} \cdot \hbar \cdot \tau^{-1}, \end{aligned}$$

где Ω^2 – безразмерная частота, которой заменена эластическая константа стэкинга.

Граничные условия в данной работе получены путём модификации так называемых фиксированных граничных условий, используемых нами ранее [6, 7]. При этих условиях, для предотвращения необратимой полной диссоциации олигомера d(GAGG), на его 5'- и 3'-концах заданы фиктивные пары оснований X5' и X3'. Перенос заряда на эти пары был исключён за счёт приравнивания нулю соответствующих матричных элементов переноса $v_{X5'G}$ и $v_{GX3'}$; Н-связи в X5' и X3' были нерастяжимы ($u_n = 0$). Модификация заключалась в добавлении варьируемого множителя ε к упругой константе стэкинга между последним dG и X5'. Таким образом мы вводим в модель возможность конечного расщепления – эффекта, хорошо изученного на олигомерах ДНК [8, 9] и играющего важную роль в динамике открытых состояний ДНК [10].

Для учёта температуры окружающей среды выбран метод столкновительной динамики, подробно описанный в работе [11], см. также [7]. Выбранная температура составляла 300 К. При исследовании модели энергия сольватации ζ была проварьирована от 0 до 0.52 эВ; максимальное значение ζ соответствует 0.5 от рассчитанного в работе Voityuk et

al. [12]. Диапазон констант связи δ' взят из литературных данных и составлял от -0.235 до 0.51 эВ·Å⁻¹ [13–16]. Значения ε – коэффициента «концевого умягчения» стэкинг-взаимодействий – проварьированы в интервале от 0 до 1. Нижнее значение данного интервала соответствует свободному 3'-концу, верхнее – обычным фиксированным граничным условиям, принятым в работах [6, 7].

3 Результаты и обсуждение.

Показано, что в условиях $\zeta \neq 0$ ключевым событием, приводящим к переносу катион-радикала, является первичная дестабилизация системы, вызванная таким смещением сайтов, при котором энергии первого и третьего (либо четвёртого) сайтов впервые приближаются к равенству. Обнаружено существенное различие кинетики миграции заряда между dG и d(GG) на участке d(5'-GAGG-3') для положительных и отрицательных значений δ' , совпадающих по модулю. Основной причиной наблюдаемой зависимости поведения модели от знака δ' (χ) является асимметрия потенциала Морзе, описывающего Н-связи. По этой же причине в области $\chi < 0$ для любого ε существует такое значение χ , ниже которого открывание первого сайта приводит к полному разделению цепей олигомера. В результате расхождения цепей миграция заряда переходит в другой режим с совершенно иными кинетическими закономерностями.

В докладе проводится сравнительный анализ зависимостей кинетики переноса катион-радикала от энергии сольватации в областях $\chi < 0$ и $\chi > 0$. Обсуждается приближенная зависимость вероятности первичной дестабилизации системы от температуры, χ и ζ , а также роль концевого расщепления в кинетике переноса для случая $\chi < 0$. Кроме того, вкратце обсуждается кинетика переноса в режиме больших смещений, то есть разделённых цепей дуплекса.

Работа поддержана грантами РФФИ №№ 12-07-33006-мол_а_вед, 13-07-00331-а, 13-07-00256-а, 12-07-00279-а.

Список литературы

- [1] F.D. Lewis, X. Liu, J. Liu, S.E. Miller, R.T. Hayes, M.R. Wasielewski. Direct measurement of hole transport dynamics in DNA. *Nature*, v. 406, p. 51–53, 2000.
- [2] F.D. Lewis, X. Liu, J. Liu, R.T. Hayes, M.R. Wasielewski. Dynamics and Equilibria for Oxidation

- of G, GG, and GGG Sequences in DNA Hairpins. *Journal of American Chemical Society*, v. 122. p. 12037–12038, 2000.
- [3] J.C. Genereux, K.E. Augustyn, M.L. Davis, F. Shao, J.K. Barton. Back-Electron Transfer Suppresses the Periodic Length Dependence of DNA-Mediated Charge Transport across Adenine Tracts. *Journal of American Chemical Society*, v. 130. p. 15150–15156, 2008.
- [4] J.C. Genereux, K.E. Augustyn, M.L. Davis, F. Shao, J.K. Barton. Back-Electron Transfer Suppresses the Periodic Length Dependence of DNA-Mediated Charge Transport across Adenine Tracts. *Journal of American Chemical Society*, v. 130. p. 15150–15156, 2008.
- [5] E. Diaz, R.P.A. Lima, F. Dominguez-Adame. Bloch-like oscillations in the Peyrard-Bishop-Holstein model. *Physical Review B*, v. 78, p. 134303, 2008
- [6] A.S. Shigaev, O.A. Ponomarev, V.D. Lakhno. A new approach to microscopic modeling of a hole transfer in heteropolymer DNA. *Chemical Physics Letters*, v. 513, p. 276–279, 2011
- [7] А.С. Шигаев, О.А. Пономарев, В.Д. Лакно. Столкновительная динамика в модели Пейярда-Бишоп-Холстейна. См. настоящий сборник, с. 28.
- [8] M. Leijon, A. Graslund. Effects of sequence and length on imino proton exchange and base pair opening kinetics in DNA oligonucleotide duplexes. *Nucleic Acids Research*, v. 20, p. 5339–5343, 1992.
- [9] S. Nonin, J.L. Leroy, M. Gueron. Terminal base pairs of oligodeoxynucleotides: imino proton exchange and fraying. *Biochemistry*, v. 34, p. 10652–10659, 1995.
- [10] А. С. Шигаев, О. А. Пономарёв, В. Д. Лакно. Теоретические и экспериментальные исследования открытых состояний ДНК. *Математическая биология и биоинформатика*, т. 8, № 2, с. 553–664, 2013.
- [11] A. S. Lemak, N. K. Balabaev. A comparison between collisional dynamics and Brownian dynamics. *Molecular Simulation*, v. 15, p. 223–231, 1995
- [12] A.A. Voityuk. Charge transfer in DNA: Hole charge is confined to a single base pair due to solvation effects. *Journal of Chemical Physics*, v. 122, p. 204904, 2005.
- [13] F.C. Grozema, Yu. A. Berlin, L.D.A. Siebbeles. Sequence-Dependent Charge Transfer in Donor–DNA–Acceptor Systems: A Theoretical Study. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 75, p. 1009–1016, 1999.
- [14] D.M. Basko, E.M. Conwell. Self-trapping versus trapping: Application to hole transport in DNA. *Physical Review E*, v. 65, p. 061902, 2002
- [15] E.B. Starikov. Electron–phonon coupling in DNA: a systematic study. *Philosophical Magazine*, v. 85, № 29, 3435–3462, 2005.

О генерации состояний цепочки гармонических осцилляторов с дисперсией при заданной температуре в задаче о переносе заряда в ДНК

Е.В.Соболев, Н.С.Фиалко, В.Д.Лахно

Институт математических проблем биологии РАН

egor@impb.psn.ru

The article considers the problem of obtaining a sample of the equilibrium states of the chain of harmonic oscillators with dispersion at a given temperature for a subsequent simulation of the dynamics of charge transfer in DNA.

1 Введение

В связи с развитием нанобиоэлектроники представляет интерес исследование динамики переноса заряда в молекуле ДНК при конечной температуре. Одной из простых квантово-классических моделей, описывающей перенос заряда в молекулярной цепочке, является модель Холстейна [1]. При прямом моделировании температуру можно учесть, добавив случайную силу и трение.

Ранее нами предложена оригинальная схема численного интегрирования системы дифференциальных уравнений модели Холстейна [2]. Предложенная схема позволяет выбирать такой шаг интегрирования по времени, чтобы на нем мало менялись классические переменные, и выполнять расчет на 2–3 порядка быстрее обычной разностной схемы, требующей медленного изменения на шаге квантовых переменных.

Хотя в работе [2] мы рассматривали модель переноса заряда по цепочке независимых осцилляторов, схему также можно обобщить на случай более сложных цепочек: с дисперсией, с нелинейным взаимодействием нуклеотидов в паре [3], с нелинейным взаимодействием сайтов [4]. Более сложные модели необходимо изучать в связи с тем, что модель независимых осцилляторов очень далека от реального поведения ДНК. Так, например, ДНК характеризуется персистентной длиной, на которой сохраняется корреляция между звеньями. Это свойство должно способствовать переносу заряда, поэтому цепочка с дисперсией представляется более адекватной моделью.

Для полноты описания численных расчетов также необходимо рассмотреть задачу генерации начальных данных: скоростей и смещений сайтов классической цепочки, задающих состояния системы соответствующие заданной температуре. Чтобы правильно оценить средние по состояниям системы величины, включая подвижность заряда и коэффициент диффузии, состояния системы нужно генерировать в соответствии с их статистическим весом.

2 Генерация состояний классической цепочки при заданной температуре

Состояния классической цепочки при заданной температуре в общем случае можно получить путем уравнивания цепочки из любого состояния. Когда энергия системы выйдет на константу, независимые состояния с правильным статистическим весом можно выбирать из одной траектории через равные промежутки времени при условии, что автокорреляции смещений через это время достаточно малы.

Однако в простых случаях можно получать нужные состояния с помощью генератора случайных чисел. Прямая генерация не только вычислительно выгодней, но и в некоторых случаях, например, при малом трении, является единственным приемлемым способом.

В простейшем случае модели Холстейна со случайной силой, когда сайты – независимые гармонические осцилляторы с массой M и жесткостью K , скорости v_n и смещения q_n распределены нормально с параметрами [5]:

$$\langle v_n \rangle = 0, \langle v_n^2 \rangle = \frac{k_B T}{M}, \langle q_n \rangle = 0, \langle q_n^2 \rangle = \frac{k_B T}{K}.$$

В случае цепочки гармонических осцилляторов с дисперсией D распределение смещений также будет нормальным, но они уже будут зависимыми случайными величинами. Нам удалось найти параметры этого распределения для бесконечной цепочки:

$$\mu = \langle q_n \rangle = 0, \sigma^2 = \langle q_n^2 \rangle = \frac{k_B T}{\sqrt{K^2 + 4KD}},$$
$$\xi = \langle q_n q_{n+1} \rangle = \frac{K + 2D - \sqrt{K^2 + 4KD}}{2D} \sigma^2.$$

Для прямой генерации состояний цепочки с дисперсией, соответствующих заданной температуре, мы предлагаем следующий алгоритм:

1. Сгенерировать случайное значение q_1 из распределения $N(\mu, \sigma^2)$.
2. Для всех $n = 2 \dots N$, где N – длина цепочки, сгенерировать случайные значения q_n из распределения $N(q_{n-1}\sqrt{\xi}, \sigma^2(1-\xi))$.

3 Заключение

Прямая генерация позволяет исключить уравнивание системы, которое при некоторых параметрах системы может потребовать большого времени. Однако этот подход возможен только для систем с линейными силами.

Численная схема [2] и описанные в данной статье дополнения к ней: прямая генерация состояний, разогрев системы, разные модели ДНК – реализованы нами в программе Etrans [6].

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 14-07-00894, 13-07-00256, 12-07-00279, 12-07-33006.

Список литературы

- [1] Holstein T. *Annals of Phys.* 1959. V. 8. P. 325–342.
- [2] Соболев Е. В., Тихонов Д. А., Фиалко Н. С. Математическая биология и биоинформатика: IV Международная конф., г. Пушкино 14–19 октября 2012 г.: Доклады / Под ред. В. Д. Лахно. М.: МАКС Пресс, 2012. С. 18–19.
- [3] Peyrard M., Bishop A.R. *Phys. Rev. Lett.* 1989. V. 62. P. 2755–2758.
- [4] Dauxois T., Peyrard M., Bishop A.R. *Phys. Rev. E.* 1993. V. 47. P. 683–695.
- [5] К. Хир. Статистическая механика, кинетическая теория и стохастические процессы. М.: Издательство «Мир», 1976. С. 600.
- [6] Программа моделирования переноса заряда в ДНК Etrans, 2014.
<http://194.149.65.38/etrans.html>

Траектории движения кинков в неоднородном потенциальном поле ДНК

А.А.Гриневич, А.А.Рясик, Л. В.Якушевич

Институт биофизики клетки РАН
kind-@mail.ru

The modified sine-Gordon equation with variable coefficients is solved numerically. The solutions are used to construct the trajectories of DNA kinks.

1 Введение

В настоящей работе численно решается модифицированное уравнение синус-Гордона с коэффициентами, зависящими от последовательности азотистых оснований ДНК. Полученные результаты применяются для расчета траекторий движения нелинейных конформационных возмущений – кинков – в потенциальном поле неоднородной ДНК, содержащей несколько важных функциональных областей: промоторной области, терминаторной области и кодирующих областей.

2 Модель

Молекулу ДНК обычно рассматривают как сложную динамическую систему, обладающую большим разнообразием внутренних движений [1]. В настоящей работе мы ограничимся рассмотрением только одного вида движений – вращательных колебаний азотистых оснований, которые вносят основной вклад в раскрытие пар оснований и образование «открытых состояний», играющих важную роль в процессах белок-нуклеинового узнавания. Мы ограничимся также исследованием колебательных движений оснований только одной из двух полинуклеотидных цепочек ДНК. Вторую цепочку будем моделировать как некоторое среднее поле, в котором и происходят эти колебания.

В таком случае математическая модель, имитирующая колебания оснований, имеет вид [2]:

$$m_n R_n^2 \frac{d^2 \phi_n}{dt^2} + V_n \sin(\phi_n) - KR_n(R_{n+1}\phi_{n+1} - 2R_n\phi_n + R_{n-1}\phi_{n-1}) = 0, \quad (1)$$

где $\phi_n(t)$ – угловое смещение n -го основания; m_n – масса n -го основания; R_n – расстояние от центра масс n -го основания до сахаро-фосфатной цепочки; K – жесткость сахаро-фосфатной цепочки; V_n – энергия, необходимая для поворота основания на угол $\pi/2$; $n = 1, 2, \dots, N$.

В континуальном пределе координаты оснований z_n , угловые смещения $\phi_n(t)$ и коэффициенты уравнения (1) принимают вид:

$$\begin{aligned} z_n &\rightarrow z, \\ \phi_n(t) &\equiv \phi(z_n, t) \rightarrow \phi(z, t), \\ m_n &\equiv m(z_n) \rightarrow m(z), \\ R_n &\equiv R(z_n) \rightarrow R(z), \\ V_n &\equiv V(z_n) \rightarrow V(z), \end{aligned} \quad (2)$$

а уравнение (1) преобразуется к виду:

$$m(z)R^2(z) \frac{\partial^2 \phi(z, t)}{\partial t^2} + V(z) \sin \phi(z, t) - Ka^2 R(z) \frac{\partial^2 (R(z)\phi(z, t))}{\partial z^2} = 0. \quad (3)$$

В однородном случае, когда каждая из полинуклеотидных цепей состоит только из одного вида оснований, коэффициенты уравнения (3) константы, а само уравнение приобретает вид:

$$\begin{aligned} mR^2 \frac{\partial^2 \phi(z, t)}{\partial t^2} + V \sin \phi(z, t) - \\ - Ka^2 R^2 \frac{\partial^2 \phi(z, t)}{\partial z^2} = 0. \end{aligned} \quad (4)$$

Значения коэффициентов для разных видов однородных полинуклеотидных цепочек представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Коэффициенты уравнения (4) [3]

Вид	m	V	a	K	R
цепочки	10^{-25}	10^{-20}	10^{-10}	10^{-19}	10^{-10}
	$m^2 kg$	J	m	Jm^{-2}	m
poly.(A)	2.26	2.09	3.4	5.8	5.8
poly.(T)	2.11	1.43	3.4	5.8	4.8
poly.(G)	2.53	3.12	3.4	5.8	5.7
poly.(C)	1.86	2.12	3.4	5.8	4.7

Одно-солитонное решение – кинк – уравнения (4) имеет вид:

$$\phi(z, t) = 4 \arctan \left(\exp \left(\frac{\gamma}{d} [z - vt - z_0] \right) \right), \quad (5)$$

где v – скорость кинка, $\gamma = (1 - (v/c_0)^2)^{1/2}$, $c_0 = (Ka^2/m)^{1/2}$ – скорость звука в ДНК, $d = (KR^2 a^2/V)^{1/2}$ – размер кинка, z_0 – произвольная константа.

В общем случае неоднородной ДНК коэффициенты модельного уравнения представляют собой функции от переменной z . Если последовательность ДНК содержит n функциональных областей и расположение границ, ограничивающих эти области известны, то зависящие от переменной z коэффициенты уравнения (3) можно представить в виде:

$$\begin{aligned} m(z) &= m_1 + \sum_{i=2}^n \frac{m_i - m_{i-1}}{1 + \exp((z_{b_{i-1}} - z)/\sigma)}, \\ V(z) &= V_1 + \sum_{i=2}^n \frac{V_i - V_{i-1}}{1 + \exp((z_{b_{i-1}} - z)/\sigma)}, \\ R(z) &= R_1 + \sum_{i=2}^n \frac{R_i - R_{i-1}}{1 + \exp((z_{b_{i-1}} - z)/\sigma)}, \end{aligned} \quad (6)$$

где индекс обозначает номер области ($i = 1, 2, \dots, n$); $z_{b_{i-1}}$ – координата i -й границы; σ – сигма-фактор.

3 Результаты

Задача (3) с коэффициентами (6), начальными условиями:

$$\begin{aligned} \phi(z, 0) &= 4 \arctan \left(\exp \left(\frac{\gamma_1}{d_1} [z - z_0] \right) \right), \\ \phi_i(z, 0) &= -2v \frac{\gamma_1 / d_1}{\cosh \left(\frac{\gamma_1}{d_1} [z - z_0] \right)} \end{aligned} \quad (7)$$

и граничными условиями:

$$\phi(Z_L, t) = 0, \quad \phi(Z_R, t) = 2\pi, \quad (8)$$

была решена численно методом конечно разностных схем.

Расчеты были выполнены для последовательности плазмиды рТТQ18, содержащей 4 функциональные области: промотор (Pr), терминатор (Term) и две кодирующие области (CDS-1 и CDS-2). (рис. 1)

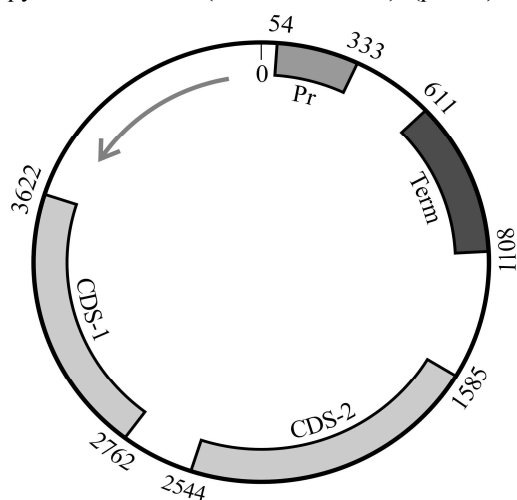


Рис. 1. Схематическое изображение кольцевой ДНК плазмиды рТТQ18 с четырьмя функциональными областями. Стрелка указывает направление движения кинка.

Мы рассчитали энергетический профиль последовательности (рис. 2) и построили траекторию движения кинка, начинающего движение с начальной скоростью $v = 450$ м/с (рис. 3).

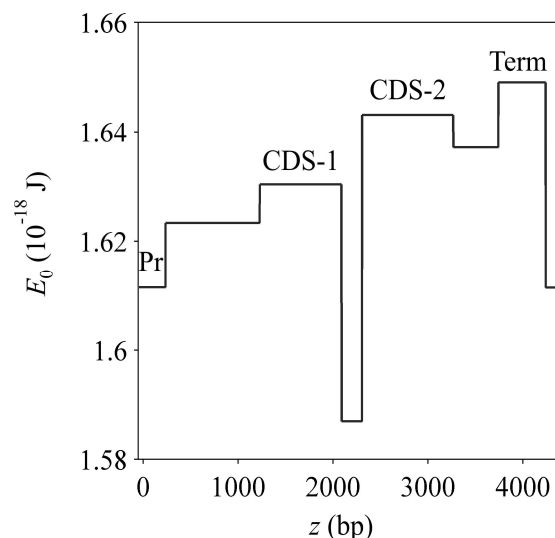


Рис. 2. Энергетический профиль последовательности рТТQ18.

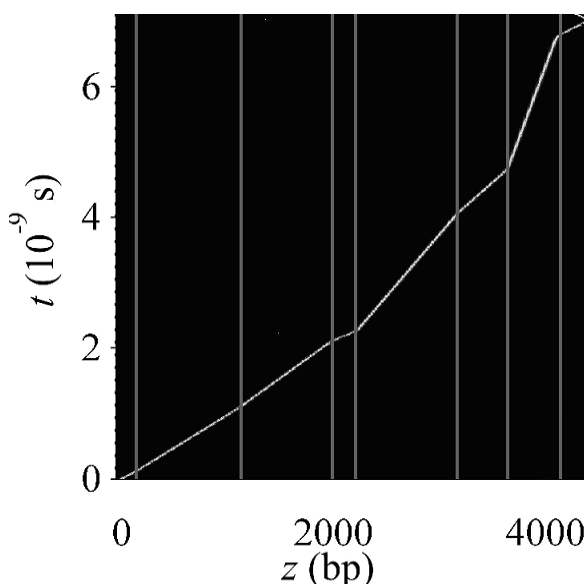


Рис. 3. Траектория движения кинка в плазмиде рТТQ18.

Список литературы

- [1] L.V. Yakushevich. Nonlinear Physics of DNA. Wiley-VCH, 2004.
- [2] А.А. Рясик, Л.В. Якушевич, А.А. Гриневич. Динамика нелинейных конформационных возмущений в плазмиде рТТQ18. В сб. тезисов конференции «Математика. Компьютер. Образование», с. 25, 2014.
- [3] Л.В. Якушевич, Л.А. Краснобаева, А.В. Шаповалов, Н.Р. Кинтеро. Одно- и двухсолитонные решения уравнения синус-Гордона в приложении к ДНК. Биофизика, том 50, № 3, с. 450-455, 2005.

Моделирование наноструктур глицина и тимина

Быстров В.С.

Институт Математических Проблем Биологии РАН, 142290, Пущино, Россия.

vsbys@mail.ru

Nanostructures of glycine and thymine are very important for various nanobioelectronics applications. Polymorphism of glycine nano-crystal structure is known – it could exist in α , β , γ and δ modification. The most interest for nano-electronic present non-centro-symmetric structures: β -glycine (space group $P2_1$) and γ -glycine (space group $P3_2$). These structures reveal piezoelectric and polar properties. But the value of polarization is not clear as well its switching behaviour. The similar problem is with thymine micro-crystals: experimentally their revealed piezoelectric properties, but theoretically it is not yet clear, because in general both are centro-symmetric crystal structure. In this work computational modelling of both glycine polymorphic crystal structures and thymine nanostructure were performed using combined method with LDA first principle calculations of atomic optimized crystal structures in AIMPRO code on Linux cluster and with molecular semi-empirical PM3 calculations by HyperChem 8.0.

1 Введение

В этой работе мы применили два подхода к моделированию наноструктур глицина и тимина:

1) модели неограниченных кристаллических структур с повторяющейся элементарной ячейкой, основанные на базе плоских волновых функций для электронных состояний (в AIMPRO),

2) модели молекулярного кластера на основе на линейной комбинации молекулярных орбиталей с базами волновых функций для электронных состояний в ограниченном объеме (в HyperChem).

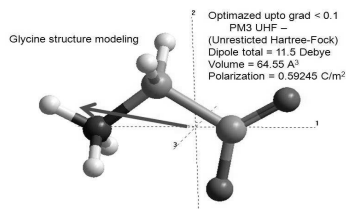
Молекулярная модель строится в соответствии с ячейкой, взятой из кристаллической структуры.

2 Моделирование, расчеты и обсуждение

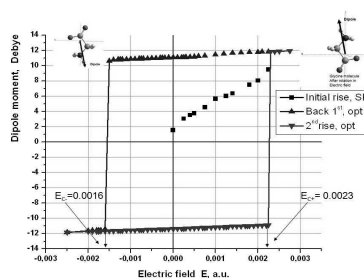
2.1 Наноструктуры глицина

На рис. 1 показаны результаты моделирования отдельной молекулы глицина (а) неограниченным методом Хартри-Фока (UHF) в параметризации PM3 (а) и его поведение в электрическом поле (б). Результаты дают значение поляризуемости $\alpha \sim 29$ а.е. $\sim 4.5 \text{ \AA}^3$, что находится в хорошем согласии с известными данными [4]. Установлены основные особенности молекулы глицина: значения дипольного момента ~ 11.5 D (Дебай) и его ориентация, величины

поляризации $P \sim 0.6 \text{ К/м}^2$ и гистерезис ее переключения под влиянием приложенного внешнего электрического поля с критическим значением поля $E_c \sim 1 \text{ ГВ/м}$. Эти результаты непосредственно указывают на сегнетоэлектрические поведение молекулы глицина и, следовательно, приводит к возможности таких свойств и у кристаллов глицина. Но эти свойства зависят от кристаллических полиморфных структур.



а)



б)

Рис. 1. Молекула глицина (а) и гистерезис ее поведения во внешнем электрическом поле (б). (1 а.е. $\sim 500 \text{ ГВ/м}$, $E_{c-} = 0.0016 \text{ а.е.} \sim 0.8 \text{ ГВ/м}$, $E_{c+} = 0.0023 \text{ а.е.} \sim 1.15 \text{ ГВ/м}$).

Рис. 2 показывает обе молекулярные структуры полиморфных кристаллических фаз γ - и β - глицина в двух проекциях с сеткой водородных связей и суммарным дипольным моментом. Главное отличие этих структур в том, что для γ -глицина все молекулярные диполи и водородные связи очень сильно ориентированы вдоль OZ оси с суммарным дипольным моментом и поляризацией предпочтительно ориентированными также в этом направлении. Значение поляризации для кластера из 27 молекул глицина $P \sim P_z = 0.17 \text{ К/м}^2$ для этой полиморфной кристаллической структуры γ -глицина ($V_c = 219.8 \text{ \AA}^3$).

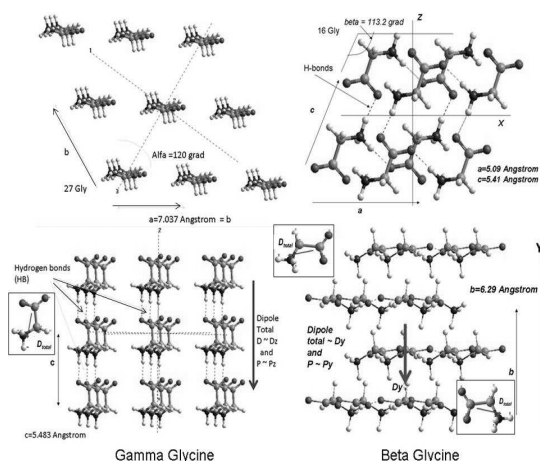


Рис.2. Молекулярные модели двух полиморфных фаз кристаллической структуры глицина: γ и β . Постоянные решетки a , b , c и углы Альфа, Бета, соответствуют известным данным. На врезках показаны схемы отдельных молекул глицина и ориентации дипольного момента различных кристаллических структур: γ -глицина и β -глицина.

Для β -глицина возникает другая слоистая структура с водородными связями в XOZ плоскости. В этом случае дипольный момент состоит из нескольких компонент, которые ориентированы под различным углом к главной оси для каждого слоя, с противоположно направленными компонентами в XOZ плоскости. Но компоненты вдоль оси OY суммируются и вектор общей поляризации направлен по OY оси. Значения компонент поляризации $P \sim P_y \sim 0.1...0.12 \text{ К/м}^2$. Такие структурные особенности приводят к более свободному движению и вращению во внешнем электрическом поле каждой отдельной молекулы глицина, в то время как в случае γ -глицина каждая индивидуальная молекула глицина фиксируется в более устойчивом положении. Объем ячейки β -глицина $V_C = 158.9 \text{ Å}^3$, то есть меньше в сравнении с γ -глицином. Расчет для элементарной ячейки кристалла (по методу LDA) показывает, что полная энергия на элементарную ячейку ниже на $\Delta W \sim 2...4 \text{ эВ}$ для γ -глицина, чем β -глицина. Таким образом, это означает, что структура γ -глицина оказывается более стабильной в данном случае. Критическое электрическое поле для γ -глицина имеет высокое значение $E_C \sim 3...5 \text{ В/м} = 30...50 \text{ МВ/см}$, вдоль оси OZ, что делает трудным (невозможным) переключение поляризации и пьезо-ответ в этом случае. Для β -глицина получаем в несколько раз меньше величину критического электрического поля $E_C \sim 1...1.5 \text{ В/м} = 10...15 \text{ МВ/см}$ для направления вдоль P_y , что делает возможным явления переключения поляризации.

2.2 Наноструктуры тимина

Анализ кристаллической структуры тимина был основан на измерениях, выполненных XRD Ozeki др., установивших двухслойную структуру для расположения отдельных молекул кристалла тимина, если смотреть перпендикулярно к плоскости (001). Наши модели построены аналогично (рис. 3 и 4).

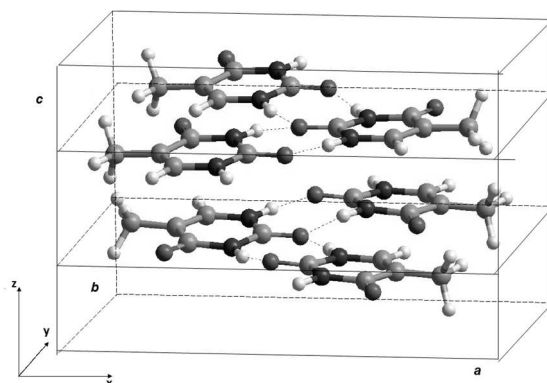


Рис.3. 3D-изображение молекулярной структуры кристалла тимина, представляющее 2-слойное расположение отдельных молекул тимина в одной элементарной ячейки с параметрами решетки a , b , c .

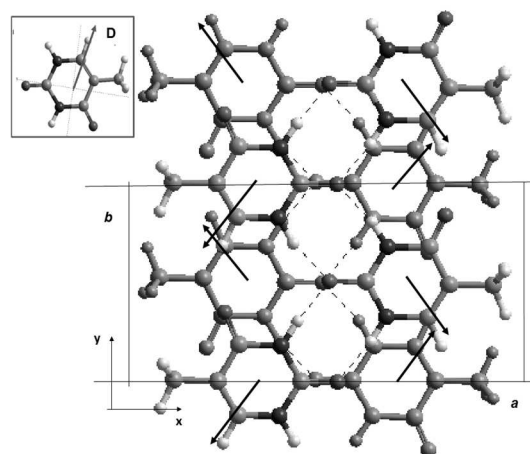


Рис. 4. Молекулярная модель 2-слойной структуры тимина в плоскости XOY. Линии выделяют элементарную ячейку с решеткой параметров a и b . Пунктирные линии - водородные связи. Стрелки указывают на ориентацию отдельных диполей молекул тимина. Второй (низ) слой отмечен зеленым цветом. Расстояние между слоями в направлении OZ (c -оси) является $\sim 3.4 \text{ Å}$. Цвета атомов: кислорода - красным, азота - синим, углерода - голубой, Водородные - серый. На вставке показан Дипольный момент одной молекулы тимина $\sim 4.5 \text{ D}$ (Дебай).

Таким образом, получаем главное направление поляризации для этого оптимизированного тимин-блока, состоящего из 4 молекул тимина, лежащих в одной плоскости (слое) с вектором поляризации направленным вдоль оси OY: $P = P_y \approx 11.4 \text{ мкК/см}^2$ в объеме $V = 422.14 \text{ Å}^3$, и скачком $\Delta P_x \approx 1.2 \text{ мкК/см}^2$ по оси OX при поле $\Delta E_x \approx 5.14 \text{ МВ/см}$.

Моделирование свойств моноклинного упорядоченного гидроксиапатита

А.В. Быстрова^(1,2), Ю. Д. Дехтяр⁽¹⁾, Е.В. Парамонова⁽²⁾, В.С.Быстров⁽²⁾

Институт биомедицинской техники и нанотехнологий, Рижский технический университет, Рига, Латвия⁽¹⁾,

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия⁽²⁾

aniria2003@mail.ru

The results are based on the first principal modeling and calculations for hydroxyapatite (HAP) nanostructures, especially, in ordered monoclinic phase. HAP structures were studied using Local Density Approximation (LDA) method using AIMPRO code in combination with molecular modeling by HyperChem. Computed data show that monoclinic and hexagonal phases can co-exist, especially in their ordered (along OH groups) states, and manifested piezoelectric properties. Obtained data for calculated piezoelectric coefficient $d_{yy} \sim d_{33} \sim 15.7$ pm/V corresponding to recently observed experimental data. Fitted from our computed data elastic constant $C_{33} = \sim 170.06$ GPa is in accordance with known values.

1 Введение

Сообщения о наблюдении явления пьезоэлектричества в гидроксиапатите (ГАП) появилось недавно в ряде работ [1-5]. Известно, что обычно ГАП существует в гексагональной фазе, которая является центросимметричной и не может проявлять пьезоэлектрический эффект [4]. Но, как было показано в [1, 5], в некоторых случаях ГАП гексагональной фазы может быть упорядочен по отношению ориентаций гидроксильных OH-групп в одном направлении вдоль структур OH-каналов. Похожая ситуация реализуется и в моноклинной фазе ГАП, особенно для упорядоченной структуры по отношению к ориентации OH-групп в одном направлении. В этом случае структура ГАП является нецентросимметричной и может демонстрировать пьезоэлектрические свойства. Этот эффект очень важен для медицинских применений, особенно, для ГАП покрытий имплантатов, так как благодаря электромеханической связи электрические заряды должны возникать на ГАП поверхности. А результаты биологических тестов показывают, что наиболее эффективно адгезия живых клеток (остеобластов) наблюдается именно на такой электрически заряженной поверхности ГАП [6].

В данной работе мы вычисляем пьезоэлектрический коэффициент для такой упорядоченной моноклинной структуры НАР, используя методы теории функционала плотности

(ТФП) в приближении локальной плотности (local density approximation - LDA) в AIMPRO кодах [7] в сочетании с молекулярными моделями по квантово-химическим расчетам в полу-эмпирическом PM3 приближении (в рабочей среде HyperChem [8]).

2 Моделирование, расчеты и обсуждение

Для этих расчетов мы используем стандартные валентные конфигурации для атомов, из которых состоит элементарная ячейка ГАП: для водорода (1s1), для фосфора (3s2_3p3) и кислорода (2s2_2p4). Для атомов кальция модели мы используем здесь модель «Ca2» с 2 электронами (4s2) оболочки. Ограничения для кинетической энергии для объемных расчетов оценивались (по нашим предварительным расчетам с разной точностью) на уровне, равном 300 а.е. Стандартная сетка Monkhorst-Pack к-точек $2 \times 2 \times 4$ для интегрирования по зоне Бриллюэна с гексагональной и моноклинной элементарными ячейками была определена для наших случаев как лучшая. Исходная структура элементарной ячейки гексагональной решетки ГАП состоит из 44 атомов, в то время как для моноклинной ГАП структуры ячейка состоит из 88 атомов, так как решетка ячейки удваивается в этом случае вдоль моноклинной оси b.

Во всех расчетах мы выполняем полную релаксацию ячейки, в том числе изменение объема и подгонку позиций атомов и формы ячейки (общая оптимизация структуры). При вычислении упругих постоянных, мы проводим только релаксацию положений ионов в напряженных ячейках. Оптимизированные данные, полученные для каждой структуры ГАП, были выведены (файлы с оптимизированными и фиксированными координатами для всех атомов в элементарной ячейке в атомных и декартовых единицах) и преобразованы в дальнейшем в другой, специальный для HyperChem (*.hin) формат (с использованием программы Babel). Затем эти файлы данных атомных координат были введены в HyperChem для молекулярного моделирования и расчетов их физических свойств. Обычно мы используем несколько вычислительных методов из стандартного пакета HyperChem: подходы молекулярной механики (ММ, BIO CHARMM), а также методы полуэмпирические квантовой механики (КМ,

PM3, ZINDO) и различные методы ТФП. Но наиболее предпочтительно приближение PM3. Недавно полученные данные показывают, что структуры ГАП могут сосуществовать в разных фазах — гексагональной и моноклинной [1, 5]. Особый интерес в настоящее время представляет упорядоченная моноклинная структура, которая может обладать пьезоэлектрическими свойствами. Исходная модель гексагональной элементарной ячейки, (Рис. 1), варианты ориентаций ОН-групп (Рис. 2) используются затем для построения молекулярной модели моноклинной упорядоченной ГАП (Рис. 3).

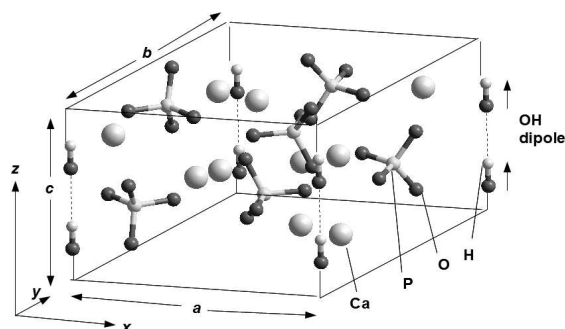


Рис. 1. Элементарная ячейка гексагонального ГАП.

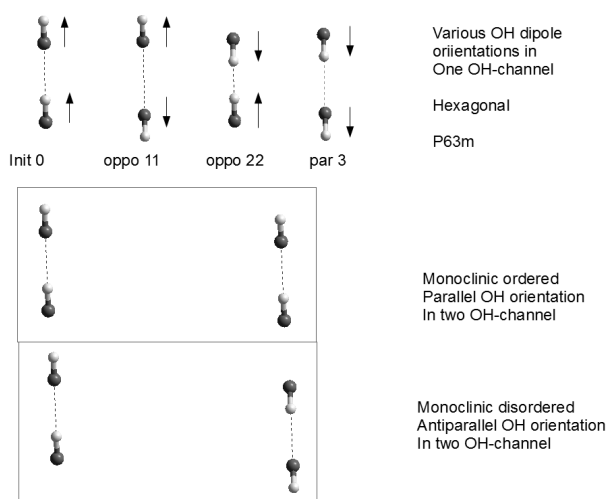


Рис. 2. Ориентации ОН групп

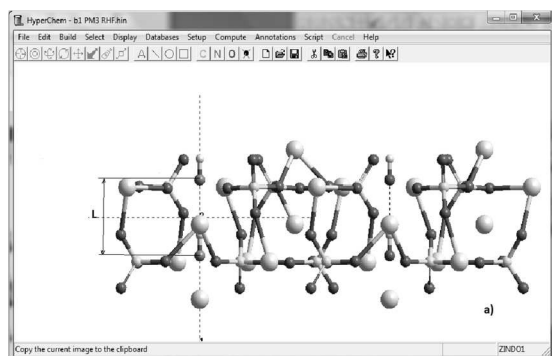


Рис. 3. Ячейка упорядоченной моноклинной фазы ГАП.

Прежде всего мы рассчитали упругую константу на направление оси **b**. Для этого мы используем прямые расчеты в AIMPRO код с изменениями

решетки параметра **b**, с шагом 0,5%. Полная энергии ячейки ГАП в зависимости от изменения объема показана на рис. 4. Фиттинг данных по полиному 2-й степени из рис. 4 дает значение упругой постоянной $C_{33} \sim 170,06$ ГПа. Это значение близко с данными других авторов [9].

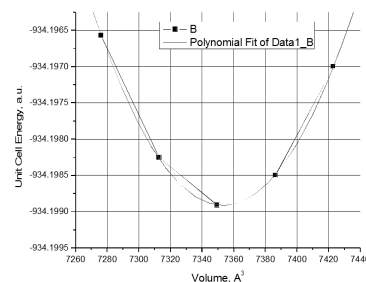


Рис. 4. Зависимость полной энергии ячейки от объема.

Дальнейшие комбинированные расчеты изменения ячейки вдоль оси **b** (в AIMPRO) и расчеты изменения дипольного момента (и, соответственно, поляризации) в молекулярной модели (в PM3, HyperChem) позволили получить пьезоэлектрический коэффициент чистой моноклинной упорядоченной фазы ГАП $D_{yy} \sim d_{33} \sim 15.7$ пм/В, в то время как экспериментально полученный эффективный пьезоэлектрический коэффициент $d_{33eff} \sim 8$ пм/В, который значительно изменяется от зерна к зерну [4].

3 Заключение

Полученный слабый пьезоэлектрический контраст (наблюдаемый в [4]) регистрируется только от полярных зерен (упорядоченных моноклинных фаз ГАП) и усредняется с сигналами других неполярных зерен (неупорядоченных гексагональных фаз ГАП). Поэтому формируемый результирующий сигнал и оказывается в 2 раза меньше, как следовало ожидать.

Список литературы

- [1] V. S. Bystrov, et al, *Ferroelectrics*, **449**, 92-101 (2013).
- [2] S. B. Lang, et al., *J. Appl. Phys.* **98**, 123703 (2011).
- [3] S. A. M. Tofail, et al, *J. Appl. Phys.*, **105**, 064103 (2009).
- [4] S. B. Lang, et al, *Sci. Rep.* **3**, 2215; DOI:10.1038/srep02215 (2013).
- [5] V. S. Bystrov, et al, *J. Phys D: Appl. Phys.* In print (2014).
- [6] Dekhtyar Yu, Bystrov V, Khilusov I, et al., 2011 *The Society for Biomaterials 2011 Annual Meeting* (Orlando, Florida, USA, April 13-16, 2011) <http://2011.biomaterials.org/> <http://aimpro.ncl.ac.uk/>
- [7] *HyperChem. Tools for Molecular modeling* (release 7, 8) (Hypercube, Inc, Gainesville, 2002).
- [8] E. Menéndez-Proupin, et. al., *J. Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4**, 1011 (2011).

Моделирование структуры и свойств гексагонального льда

В.В. Быстрова⁽¹⁾, Е.В.Парамонова⁽²⁾, В.С. Быстров⁽²⁾

Географический факультет Московского государственного университета им.

М.В.Ломоносова, Ленинские горы, Москва, Россия⁽¹⁾,

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия⁽²⁾

vvbystrova@mail.ru

The structure and properties of hexagonal ice under mechanical stress are reviewed in this presentation. The several computational approaches for ice modeling with combined first principal and molecular modeling methods are discussed. In this work computational modelling were performed using combined method with LDA first principle calculations of atomic optimized crystal structures in AIMPRO code on Linux cluster and with molecular semi-empirical PM3 calculations by HyperChem 8.0.

1 Введение

Исследование структуры и свойств льда в различных условиях является важнейшей задачей как для биологии и понимания происхождения жизни на Земле, так и для изучения геологических и глобальных экологических процессов. Особый интерес имеет исследование свойств льда при механических статических и динамических нагрузках как для общих наук о Земле, так и для практики освоения арктических территорий России. Компьютерное моделирование является здесь одним из важнейших инструментов в проведении этих исследований.

2 Моделирование, расчеты и обсуждение

На Земле лёд представлен в основном в гексагональной кристаллической модификации Ih, в котором каждая молекула воды окружена четырьмя ближайшими к ней молекулами, находящимися на одинаковых расстояниях (2,76 Å) [1] и размещённых в вершинах правильного тетраэдра (Рис. 1а).

Важным для получения адекватных и корректных результатов при моделировании является правильный выбор основной элементарной кристаллической ячейки. В структуре льда Ih атомы кислорода расположены в гексагональной решетке типа вюрцита (пространственная группа P6₃mc). Вюрцит (wurtzite, вюртцит) - кристаллическая структура, названная в честь французского химика Ш. А. Вюрца, минерала типа вюрцитных (например, цинковая обманка), представляет кристаллическую структуру для

различных бинарных соединений и является примером гексагональной сингонии.

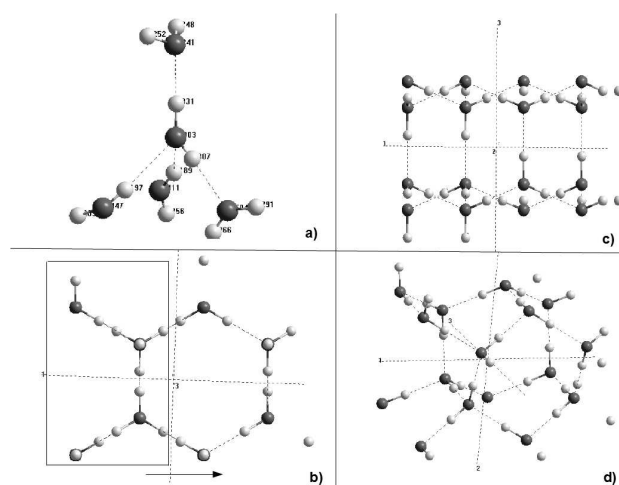


Рис.1. Структурные элементы льда Ih : а) тетраэдрическая структура, б) основная элементарная ячейка в проекции на плоскость XY (в рамке выделена минимальная гексагональная ячейка из 4 молекул воды; стрелкой показано направление трансляции этой ячейки), с) ромбоэдрическая ячейка из 16 молекул воды с проекции на плоскость XZ, д) та же ячейка в изопроекции.

В этой структуре каждый атом кислорода тетраэдрически координирован (согласован). Атомы водорода занимают узлы между соседними атомами кислорода в случайном порядке (неупорядоченной мода), но при условии соблюдения «правил льда». Это означает, что каждый атом кислорода ковалентно связан с двумя атомами водорода, но с дополнительным ограничением, состоящим в том, что только один атом водорода может лежать между двумя соседними атомами кислорода. Основная или базовая, состоящая из 4-х молекул воды (Рис. 1б, выделены в рамке), элементарная ячейка сама по себе является гексагональной, и любое число этих базовых блоков, могут быть включены в большую по размерам ячейку (Рис. 1б, направление трансляции показано стрелкой), позволяющую создавать больше вариантов случайных ориентаций атома водорода. В частности, два из этих блоков могут быть объединены так, чтобы они образовали 8-членную ячейку, которая уже имеет общую орторомбической симметрию.

Такие орторомбические элементарные ячейки более выгодны в компьютерном моделировании, поэтому мы и рассматриваем это как наш основной строительный блок. Таким образом, выбранная нами для расчетов основная суперячейка состоит из уже 16 молекул в орторомбической элементарной ячейки (Рис. 1 с, d). Этот относительно небольшая ячейка вполне подходящая для необходимых вычислительных ограничений при квантовомеханических расчетах из первых принципов. Отменим также, что вюрцит структура нецентросимметричная (т.е., в ней нет инверсионной симметрии). В связи с этим, вюрцитные кристаллы могут и, как правило, имеют такие свойства, как пьезоэлектричество и пирозлектричество, которыми центросимметричные кристаллы не обладают, что очень важно для многих процессов геологии и жизни.

Моделирование структуры и свойств льда при различных условиях позволяет выявить особенности этих процессов. Моделированию льда посвящено много работ. Однако особенности механических свойств при различных деформациях, пока еще изучены крайне недостаточно.

В данной работе мы применяем моделирование различными методами, заложенными в программный пакет HyperChem [2], а также используем линейное приближение теории функционала плотности (LDA DFT) в программе AIMPRO [3]. Полученные данные моделирования и расчетов из первых принципов в сочетании с методами молекулярного моделирования позволили нам получить оптимизированные структурные характеристики и рассчитать механические параметры (эластические константы). На Рис. 2 показан пример расчета модуля объемного сжатия B при релаксации атомов в полученной нами оптимизированной кристаллической ромбоэдрической структуре льда с параметрами элементарной ячейки $a = 8.279 \text{ \AA}$, $b = 7.151 \text{ \AA}$, $c = 6.724 \text{ \AA}$ (эти данные близки к [1]).

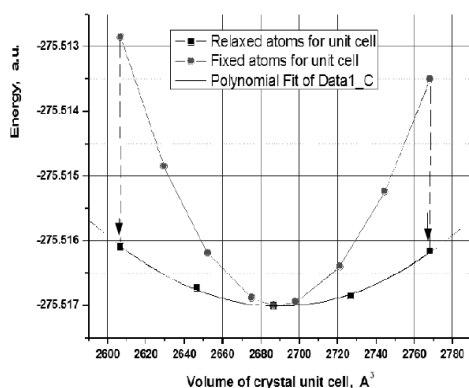


Рис.2. Зависимость полной энергии элементарной ячейки от изменения ее объема при всестороннем сжатии.

Полученное значение для релаксированной структуры $B \sim 17 - 19 \text{ GPa}$ близко согласуется с данными 9 – 12 GPa по разным направлениям в [1]. Более подробно результаты представлены в Табл. 1.

Известно, что основные эластические константы представляют собой компоненты матрицы, которые связаны определенными соотношениями, зависящими от группы симметрии. В нашем случае основными константами являются C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{33} , C_{44} , которые связаны с B соотношением $B = 2(C_{11} + C_{12} + 2C_{13} + C_{33})/9$.

Таблица 1. Эластические константы льда Ih

Эластич. Констан., GPa	Наши данные	Из [4]	Из [5]
C_{11}	23 - 24	13.84	13.913
C_{12}	17 - 20	7.07	7.026
C_{13}	13 - 15	5.81	5.801
C_{33}	20 - 26	14.99	15.059
C_{44}		3.19	3.011
B	17 - 19	12 ± 30% по данным из [1]	

3 Заключение

Как видно из данных Табл.1, рассчитанные нами константы имеют как правило значения несколько выше экспериментальных. Но общий характер соотношений оказывается правильным. Это может быть объяснено тем, что в наших расчетах используется идеализированная модель льда. В дальнейшей работе необходимо ввести и учесть влияние различных дефектов, присутствующих в реальных образцах льда, а также его неоднородность и поликристалличность [5]. Данные результаты необходимы для изучения и прогнозирования динамики метаморфических процессов различных форм льда, в т.ч. морского и подземного льда. Данные результаты необходимы для изучения и прогнозирования динамики метаморфических процессов различных форм льда, в т.ч. морского и подземного льда.

Список литературы

- [1] Schulson E. M. The structure and mechanical behavior of Ice. , *J. O. M.*, Vol. 51(2), pp.21-27 (1999).
- [2] HyperChem. Tools for Molecular Modeling (release 7, 8). Gainesville: Hypercube, Inc. (2002). <http://www.hyper.com/?tabid=360>
- [3] <http://aimpro.ncl.ac.uk/>
Berryman J. G. *J. Mechanical and Physics of Solids*. UCRL-JRNL-206669 (2004).
- [4] Gammon P. H., Kieft H., Clouter M. J., Denner W. W. , *J. Glaciology*, Vol. 29, No. 103, pp. 433-360 (1983)

Моделирование последовательного электронного транспорта для задачи секвенирования ДНК с помощью графеновых контактов

О.Г. Исаева, В.Л. Катков, В.А. Осипов

ЛТФ ОИЯИ

В рамках модели последовательного туннелирования изучен электронный транспорт через нуклеотиды ДНК, расположенные в нанощели графена с краями кресельного типа. Исследовано влияние поворотов и смещений нуклеотидов в плоскости графеновых электродов по мере повторяющегося протягивания ДНК через нанощель в ходе процесса расшифровки. Также выполнен учет

эффектов кулоновской блокады. Показано, что измерение поперечного туннельного тока в сочетании с определением среднеквадратичного отклонения величин тока в режиме последовательного электронного транспорта позволяет идентифицировать нуклеотиды, в то время как кулоновская блокада осложняет расшифровку ДНК.

Дрейф спиральных волн в модели левого желудочка сердца человека¹

С.Ф.Правдин^(1,2,3), Х.Диркс⁽³⁾, А.В.Панфилов⁽³⁾

Институт математики и механики УрО РАН⁽¹⁾,
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН⁽²⁾, Гентский университет, Бельгия⁽³⁾
sergey.pravdin@ugent.be

Drift of scroll wave filaments in a model of the human heart left ventricle was studied. We show how the drift trajectory and velocity depend on the anisotropy, the wall thickness and wall curvature and compare it with theoretical predictions.

1 Введение

Аритмии сердца в ряде случаев сопровождаются появлением спиральных волн электрического возбуждения в миокарде. Такие волны являются самоподдерживающимися, и они нарушают нормальное проведение электрических импульсов от водителя ритма к клеткам рабочего миокарда. Каждая спиральная волна на плоскости или другой поверхности вращается вокруг некоторой точки, её начала. Соответственно, спиральная волна в пространстве вращается вокруг некоторой кривой, называемой филаментом. Динамика филаментов представляет собой отдельную тему исследований в современной биофизике. Также она важна и для медицины, так как разные типы филаментов характерны для разных видов аритмий. Например, переход относительно малоопасной пароксизмальной тахикардии в жизнеугрожающую фибрилляцию желудочков сопровождается характерными изменениями в поведении филаментов.

В настоящей работе мы численно исследуем траектории филаментов на осесимметричной аналитической модели [4] формы и хода волокон в левом желудочке (ЛЖ) сердца. Условия эксперимента соответствуют высокой возбудимости миокарда и положительному натяжению филамента [2]. Согласно теории спиральных волн [3, 6], филамент в таких условиях должен дрейфовать в область наименьшей толщины стенки желудочка, а его длина должна стремиться к минимуму. Мы сравниваем предсказания теории с результатами эксперимента.

2 Методы

В работе [5] было показано, как на основе вышеупомянутой модели ЛЖ можно проводить расчёт электрофизиологической активности миокарда желудочка. В данной работе мы использовали модель Алиева—Панфилова [1] потенциала действия в кардиомиоците:

$$u' = \operatorname{div}(D \operatorname{grad} u) - k u (u - a) (u - 1) - u v, \\ v' = \varepsilon(u) (k u - v),$$

где $\varepsilon(u)=1$, если $u < a$, и $\varepsilon(u)=0.1$ иначе; $k=8$; $a=0.03$. Задачу решали в специальной системе координат [4] (γ, ψ, φ) , где $\gamma \in [0.1, 0.9]$, $\psi \in [0, \pi/2]$, $\varphi \in [0, 2\pi]$. Модель ЛЖ с таким отрезком изменения координаты γ имеет углы наклона волокон на эпи- и эндокарде, близкие к физиологическим. Протокол стимуляции, при котором возникала спиральная волна, предусматривал начальные условия вида $u(\gamma, \psi, \varphi, t=0)=1$ в области $\psi < 0.2\pi$, $0 < \varphi < 0.74$; $u(t=0)=0$ иначе; $v(\gamma, \psi, \varphi, t=0)=k$ в области $\psi < 0.2\pi$, $0.74 < \varphi < 1.47$; $v(t=0)=0$ иначе. Матрица диффузии D (3×3) имела элементы

$$D_{ij} = D_a \delta_{ij} + (D_f - D_a) v_i v_j,$$

где $i, j = 1, 2, 3$; D_f и D_a – коэффициенты диффузии соотв. вдоль и поперёк волокон; δ – символ Кронекера; $v=(v_1, v_2, v_3)$ – единичный вектор направления волокна. Коэффициент диффузии D_f был постоянным (12), а коэффициент диффузии D_a мы изменяли от 1.33 (сильная анизотропия) до 12 (изотропия). Мы рассмотрели две формы желудочка (физиологическую и сферическую). Толщина стенки ЛЖ на основании была постоянной (12 мм), а на верхушке (h) менялась от 6 до 18 мм.

Мы отслеживали форму и дрейф филаментов.

3 Результаты моделирования

Во всех случаях филамент имел форму, близкую к отрезку прямой, практически не изгибался, не делился на части, но и не исчезал. Таким образом, спиральная волна стабильно вращалась, не пропадала, явление брейк-апа не

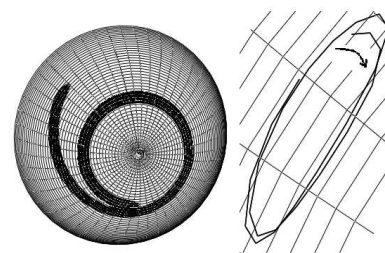


Рис. 1. Траектория средней точки филамента в среднем слое ЛЖ. Вид снизу и сбоку. Слева – общий вид, справа – увеличенное начало траектории, стрелка показывает направление движения. Окружности имеют уравнения $\psi=\text{const}$.

¹ Работа поддержана грантом 12-М-14-2009 Президиума УрО РАН, грантом 01SF1511 Гентского университета, FWO-Flanders, Программой повышения конкурентоспособности ведущих университетов РФ (постановление Правительства РФ № 211 от 16 марта 2013 г.), грантом Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ НШ-4538.2014.1, Программой поддержки фундаментальных исследований РАН № 1, РФФИ (проект 13-01-96048) и Правительством Свердловской области. Работа проведена с использованием кластеров «Уран» ИММ УрО РАН (Екатеринбург) и «Stevin» Гентского университета (Бельгия).

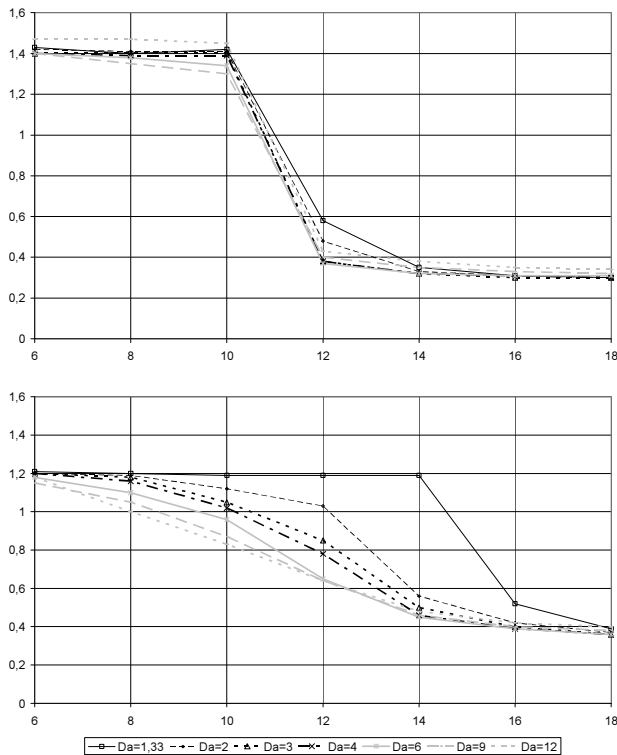


Рис. 2. Положение окружности дрейфа филамента в левом желудочке. Ось абсцисс – толщина h стенки на верхушке, мм. Ось ординат – специальная координата ψ (0 – основание; 1,57 – верхушка ЛЖ). Сверху – случай ЛЖ сферической формы, снизу – нормальной.

наблюдалось. Такое поведение филамента соответствует пароксизмальной тахикардии, не склонной к переходу в фибрилляцию.

Типичная траектория середины филамента представлена на рис. 1. Его движение представляет собой сумму вращения по эллипсу (ядру волны) относительно небольшого размера и движения вдоль некоторой кривой, чья кривизна существенно меньше кривизны ядра. Движение вдоль этой кривой обычно состояло из двух фаз, а сама кривая, соответственно, из двух частей. В первую фазу филамент дрейфовал к своему циклу, а во вторую – вращался по этому циклу – окружности $\psi = \psi^*$, параллельной плоскости основания ЛЖ.

В ЛЖ сферической формы (рис. 2, 3, сверху) филамент дрейфовал в область основания или верхушки в зависимости от того, где тоньше стенка желудочка. Соответственно, при более тонком основании он двигался на базу ЛЖ, а при более тонкой верхушке – в область верхушки. Это его поведение практически не зависело от отношения коэффициентов анизотропии. Линейная скорость вращения вдоль цикла также довольно слабо зависела от анизотропии. Тем не менее, эта скорость сильно зависела от толщины h на верхушке: при тонкой верхушке скорость была небольшой положительной, при толстой верхушке она была отрицательной и линейно зависела от h .

В том случае, когда ЛЖ имел форму, близкую к физиологической (рис. 2, 3, снизу), дрейф филаментов уже сильно зависел и от анизотропии, и от толщины стенки миокарда. При относительно малой анизотропии график $\psi^*(h)$ имел вид уже не ступеньки, а плавной

кривой, что является следствием переменной кривизны стенки желудочка и анизотропии.

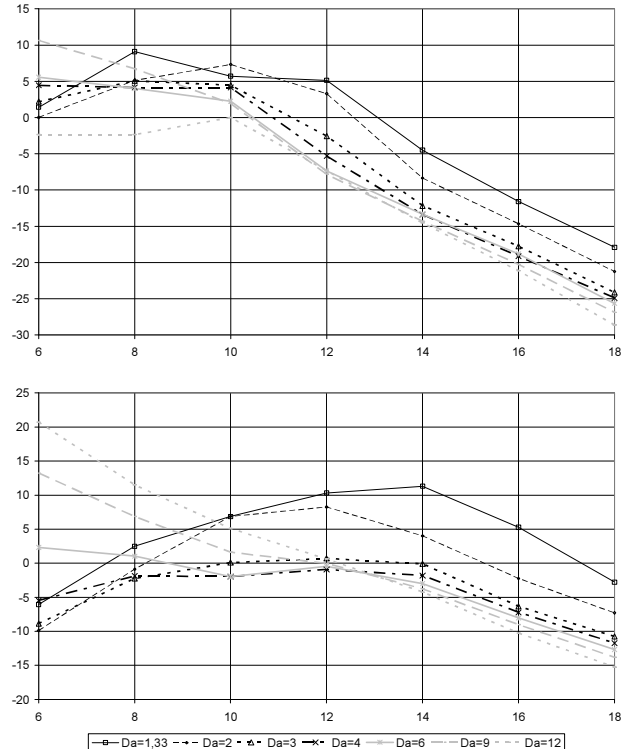


Рис. 3. Линейная скорость дрейфа филамента в левом желудочке. Ось абсцисс – толщина h стенки на верхушке, мм. Ось ординат – скорость дрейфа, мм/с. Сверху – случай ЛЖ сферической формы, снизу – нормальной.

Мы разработали новую теорию дрейфа спиральных волн на основе теории возмущений, изложенной в [3, 6], и сопоставили поведение филаментов, полученное в численных экспериментах, с теорией. Оказалось, что проведённые эксперименты подтверждают выводы теории о зависимости дрейфа филаментов как от кривизны и толщины стенки сердца, так и от анизотропии.

Список литературы

- [1] R.R. Aliev, A.V. Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. In *Chaos, Solitons and Fractals*, volume 7(3), pages 293-301, 1996.
- [2] V.N. Biktashev et al. Tension of Organizing Filaments of Scroll Waves. In *Phil. Trans. Roy. Soc. London, ser A*, volume 347, pages 611-630, 1994.
- [3] H. Dierckx. Dynamics of wave fronts and filaments in anisotropic cardiac tissue. PhD thesis in Physics, Ghent University, 2010.
- [4] S.F. Pravdin et al. Mathematical Model of the Anatomy and Fibre Orientation Field of the Left Ventricle of the Heart. In *Biomedical Engineering Online*, volume 54(12), 21 p., 2013.
- [5] S.F. Pravdin et al. Electrical Wave Propagation in an Anisotropic Model of the Left Ventricle Based on Analytical Description of Cardiac Architecture. In *PLoS ONE*, volume 9(5), pages e93617, 2014.
- [6] H. Verschelde, H. Dierckx, O. Bernus. Covariant stringlike dynamics of scroll wave filaments in anisotropic cardiac tissue. In *Phys Rev Lett.*, volume 99(16), pages 168104, 2007.

Дипольная электрокардиотопография и расслоение процесса реполяризации желудочков сердца

Э.А.И.Айду, В.Г.Трунов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
aidu@iitp.ru

Repolarization of the heart ventricles is represented as sequentially completing myocardial layers. Partial dipole moments of these layers, their completion time and shape of the action potential descending part determine the evolution of the resultant dipole moment of the ventricles electric field during repolarization. Partial dipole moments of the layers are computed from vectorcardiograms and then presented as repolarization isochronous maps on a spherical quasiepicardium (dipole electrocardiotopography, DECARTO) for diagnostic analysis of the repolarization heterogeneity and assessment of risks of life-threatening arrhythmias.

1 Введение

В многочисленных исследованиях установлена связь неоднородности процесса реполяризации в миокарде с уязвимостью к возникновению угрожающих жизни аритмий [2]. Также в многочисленных исследованиях установлено сильно выраженное изменение морфологии реполяризационной части ЭКГ (Т-волны) в ответ на изменение биохимических процессов в миокарде желудочков сердца [5]. Предложен целый ряд диагностически полезных характеристик формы Т-волны (например, [3]).

Эффективным диагностическим инструментом является дипольная электрокардиотопография (ДЭКARTO) [6], позволяющая визуализировать электрофизиологические процессы в сердце на сферическом квазиэпикарде. Дэкартограммы – это в основном карты процесса деполяризации. Цель данной работы заключается в разработке методов визуализации процесса реполяризации и диагностического анализа его пространственно-временных неоднородностей.

2 ВКГ и потенциал действия

Неоднородность процесса реполяризации – это в первую очередь неоднородность распределения длительности потенциала действия (ПД). Крутой передний фронт ПД (его длительность составляет 1-2 мс) облегчает вычисление движения фронта волны возбуждения (деполяризации) и построение распределения моментов начала ПД по векторкардиограмме (ВКГ). Существенно сложнее обстоит дело с определением распределения моментов

окончания ПД. ВКГ при реполяризации определяется распределением дипольных моментов слоев с различными значениями моментов окончания ПД.

ВКГ – это результат измерения трех пространственных компонент вектора дипольного момента $\mathbf{d}$ электрического поля сердца, который в каждый момент времени t может быть представлен интегралом от плотности источников тока по всей области миокарда $\mathcal{M}$. Для бидоменной модели возбудимой среды плотность источников тока определяется градиентом трансмембранного потенциала [4].

Расслоение процесса деполяризации

Дипольный момент при деполяризации:

$$\mathbf{d}(t) = -\sigma_i \int_{\mathcal{M}} \nabla U(t - \tau(\mathbf{r}), \kappa) d\mathbf{r}; \mathbf{r} \in \mathcal{M} \quad (1)$$

где σ_i – проводимость внутриклеточной среды, $U(t - \tau(\mathbf{r}), \kappa)$ – ПД в точке $\mathbf{r}$ миокарда, т.е. изменение трансмембранного потенциала во времени; $\tau(\mathbf{r})$ – распределение моментов начала активации; κ – характеристика крутизны фронта потенциала действия.

Разобьем миокард на слои с одинаковыми моментами активации τ . Тогда, если κ одинаково для всех точек одного слоя, то при подходящем выборе системы криволинейных координат дипольный момент при деполяризации представим в таком виде:

$$\mathbf{d}(t) = -\sigma_i \int_{\mathcal{I}_{QRS}} \frac{\partial U(t - \tau, \kappa)}{\partial \tau} \mathbf{g}(\tau) d\tau; t, \tau \in \mathcal{I}_{QRS}. \quad (2)$$

где $\mathcal{I}_{QRS}$ – весь интервал деполяризации желудочков (QRS комплекс на ЭКГ); $\mathbf{g}(\tau)$, дипольный момент слоя τ (при единичном градиенте трансмембранного потенциала поперек слоя). В левой части рис.1 условно показаны ПД слоев и 3 компоненты ВКГ на интервале QRS, соответствующие деполяризации желудочков.

Длительность возрастающей части ПД относительно мала с точки зрения электрокардиографии, ПД в (2) пропорционален функции Хэвисайда:

$$\mathbf{d}(t) = a\sigma_i \int_{\mathcal{I}_{QRS}} \delta(t - \tau) \mathbf{g}(\tau) d\tau = a\sigma_i \mathbf{g}(t) \quad (3)$$

Из (3) следует, что в каждый момент времени ВКГ с точностью до постоянного множителя равна дипольному моменту $\mathbf{g}(t)$ слоя, представляющего

собой фронт волны деполяризации в момент времени t . В ДЭКАРТО это используется для построения различных карт на сферическом квазиэпикарде, которые дают наглядное представление о пространственно-временной динамике активации желудочков сердца.

Расслоение процесса реполяризации

Равенства (1) и (2) остаются верными и при анализе реполяризации после замены времени τ включения ПД на время θ выключения, временного интервала деполяризации I_{QRS} на временной интервал реполяризации желудочков I_{ST} , и при κ , определяющем теперь форму нисходящей части ПД:

$$d(t) = -\sigma_i \int_{I_{ST}} \frac{\partial U(t-\theta, \kappa)}{\partial \theta} g(\theta) d\theta; t, \theta \in I_{ST} \quad (4)$$

Нисходящая часть ПД занимает значительный период времени относительно длительности ПД и все слои вносят свой вклад в дипольный момент при реполяризации желудочков. В правой части рис.1 условно показаны ПД слоев и 3 компоненты ВКГ на интервале ST, соответствующие реполяризации желудочков.

Суммарный дипольный момент является конволюцией двух функций – дипольного момента t -слоя $g(t)$ и производной ПД $u(t, \kappa)$:

$$d(t) = \sigma_i \int_{I_T} u(t-\theta, \kappa) g(\theta) d\theta = u * g; \quad (4)$$

$$u(t, \kappa) = \frac{\partial U(t, \kappa)}{\partial t}; t, \theta \in I_T$$

Алгоритм расслоения

Разработан алгоритм деконволюции реполяризационной части ВКГ. Алгоритм использует нелинейный метод наименьших квадратов [1] для определения сплайн аппроксимации парциальных дипольных моментов слоев и параметров, определяющих форму нисходящей части ПД в его аналитическом представлении. Так как деконволюция является некорректной задачей, применяются методы регуляризации.

3 Заключение

Процесс реполяризации желудочков сердца представлен в виде серии последовательно и постепенно угасающих двойных электрических слоев источников тока. Парциальные дипольные моменты этих слоев вычисляются по реполяризационной части ВКГ и представляются в виде карт реполяризации на сферическом квазиэпикарде аналогично представлению процесса деполяризации в ДЭКАРТО.

Подобное представление полезно при диагностическом анализе неоднородности характеристик потенциала действия в миокарде желудочков и оценке уязвимости к возникновению угрожающих жизни аритмий.

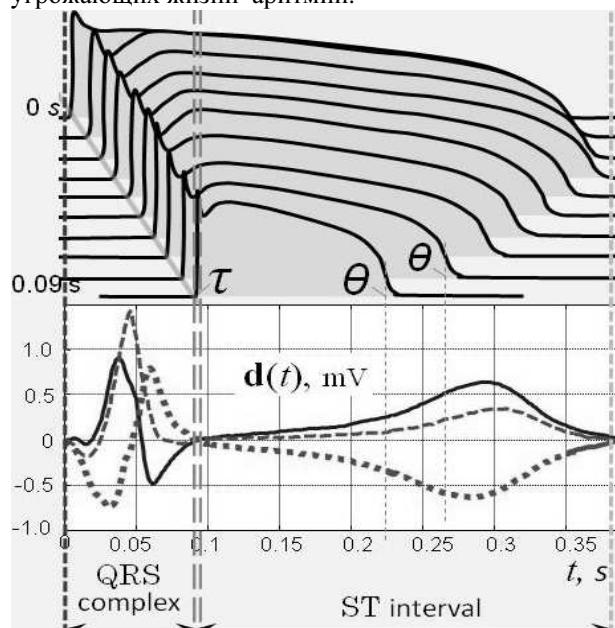


Рис. 1. ПД последовательно включающихся на интервале QRS и последовательно выключающихся на интервале ST слоев миокарда (вверху) и три компоненты получающейся в результате ВКГ (внизу).

Список литературы

- [1] Coleman TF, Li Y. An Interior, Trust Region Approach for Nonlinear Minimization Subject to Bounds. SIAM Journal on Optimization, 6: 418–445, 1996.
- [2] De Ambroggi L. Heterogeneities of ventricular repolarization and vulnerability to arrhythmia. How to detect them with noninvasive methods? Cardiologia, 44 (4): 355–360, 1999.
- [3] Graff C, Andersen MP, Xue JQ, Hardahl TB, et al. Identifying drug-induced repolarization abnormalities from distinct ECG patterns in congenital long QT syndrome: a study of sotalol effects on T-wave morphology. Drug Saf., 32 (7): 599–611, 2009.
- [4] Miller WT, Geselovitz DB. Simulation studies of the electrocardiogram. 1. The normal heart. Circulation Research, 43: 301–315, 1978.
- [5] Rosen MR, Plotnikov AN. The pharmacology of cardiac memory. Pharmacology & Therapeutics, 94 (1–2): 63–75, 2002.
- [6] Титомир Л.И., Кнеппо П., Трунов В.Г., Айду Э.А.-И. Биофизические основы электрокардиографических методов. – М.: Физматлит, 2009. – 224 с. ISBN 978-5-9221-1162-1.

Возможности анализа структурных параметров левого и правого желудочков сердца кроликов при сезонной адаптации.

А.К.Зотов, Т.Ю. Зотова, В.А. Фролов

Российский университет дружбы народов, Москва

Zotovat@mail.ru

1 Введение

Для живых систем наиболее естественными изменениями внешней среды в норме являются сезонные изменения. Анализ сезонных изменений функции (гемодинамических параметров) сердечно-сосудистой системы кроликов показал, что она осуществляет достаточно жесткий гомеостатический контроль не только за средними величинами и коэффициентами вариации, но и над относительной энтропией вероятностных распределений этих параметров и, следовательно, над их вероятностными распределениями [1]. Поэтому представляет несомненный интерес изучение адаптивного ответа структурных параметров левого и правого желудочков сердца кроликов и его связи с гомеостазом функциональных гемодинамических параметров при сезонных изменениях.

2 Материалы и методы

Экспериментальные материалы получены на кафедре общей патологии и патологической физиологии РУДН и используются в данном исследовании ретроспективно. Каждый сезон 22 числа соответствующего месяца в 18 часов производились полутонкие срезы левого и правого желудочков сердца кроликов, затем после соответствующего препарирования при микроскопии с помощью морфометрической сетки в тридцати полях зрения каждого среза-препарата подсчитывалось в объёмных % (в об%) значения структурных параметров коллагена, ядер и капилляров. В работе [2] на основе полученных морфометрических материалов проведены описательные сравнительные исследования сезонных изменений параметров структуры миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков сердца интактных кроликов. В данном докладе эти исследования будут дополнены статистическим анализом адаптационных изменений этих структурных параметров и их вероятностных распределений при сезонных изменениях. Для этой цели был проведен дескриптивный статистический анализ вышеупомянутых морфометрических материалов. Для всех сезонов были вычислены средние арифметические $M \pm m$, коэффициенты вариации V значений таких параметров структуры миокарда сердца кроликов, как количество коллагена, количество ядер, количество капилляров в ЛЖ и ПЖ. Кроме того, для оценки и сравнения сезонной вариабельности вероятностных распределений значений этих параметров были вычислены коэффициенты асимметрии As и эксцесса Ex [3]. В случае достоверности отличий As и Ex от нуля асимметрия и эксцесс вероятностных распределений значений параметров может указывать на влияние сезонного фактора на работу структуры миокарда сердца кроликов.

Анализ достоверности отличий вероятностных распределений значений структурных параметров был проведен с помощью непараметрического q -критерия, основанного на статистиках Смирнова [4].

3 Результаты исследований

Полученные результаты для структурных параметров количество (в об%) коллагена, ядер и капилляров демонстрируют выраженные сезонные отличия. Так весной, летом и осенью количество коллагена значительно больше в

ПЖ, чем в ЛЖ и только зимой оно в ПЖ и ЛЖ примерно одинаково, для параметра количество ядер весной, осенью и зимой количество ядер в ПЖ больше, чем в ЛЖ и только летом количество ядер в ЛЖ и ПЖ примерно одинаково и, наконец, для параметра количество капилляров летом и осенью количество капилляров значительно больше, весной, незначительно больше в ПЖ, чем в ЛЖ и только зимой количество капилляров в ЛЖ и ПЖ примерно одинаково. При этом средние величины $M \pm m$ параметра количество коллагена сильно варьируются от сезона к сезону как для ПЖ, так и для ЛЖ. Это свидетельствует о том, что количество коллагена – чисто адаптационный параметр, не являющийся объектом гомеостатического регулирования. Средние величины $M \pm m$ количества ядер не так сильно варьируются от сезона к сезону как средние величины количества коллагена. Тем не менее, можно также утверждать, что параметр количество ядер является адаптационным и не является объектом гомеостатического регулирования. Средние величины $M \pm m$ параметра количество капилляров сильно варьируются от сезона к сезону как для ЛЖ, так и для ПЖ, т.е. находятся не в гомеостатических рамках.

Коэффициенты вариации V параметра количество коллагена для всех сезонов очень большие (близкие к 1), что свидетельствует об очень высокой лабильности параметра коллагена как для ЛЖ, так и для ПЖ, причем параметры коллагена ЛЖ и ПЖ приблизительно одинаково лабильны. Последнее указывает на наличие механизма адаптационных ответов параметра коллагена, при котором как ПЖ, так и ЛЖ имеют при сезонных изменениях одинаково высокую способность к адаптации. В дальнейшем этот механизм адаптационных ответов параметра посредством изменения вариабельности его значений мы будем называть первым механизмом адаптационных ответов параметра. Коэффициенты вариации V параметра количество ядер для всех сезонов очень большие с узкими интервалами изменений, что указывает на очень высокую и приблизительно одинаковую, как для ЛЖ, так и для ПЖ лабильность параметра количество ядер. Это подтверждает существование первого механизма адаптивных ответов параметра ядер, при котором как ПЖ, так и ЛЖ демонстрируют одинаково высокую способность к адаптации при сезонных изменениях. Коэффициенты вариации V параметра количество капилляров для всех сезонов очень большие, что указывает на очень высокую лабильность параметра количество капилляров как для ЛЖ, так и для ПЖ, причем параметр количество капилляров более лабилен для ЛЖ, чем для ПЖ летом и осенью и приблизительно одинаково лабилен весной и зимой. Это является подтверждением существования первого механизма адаптивных ответов параметра количество капилляров, при котором летом и осенью количество капилляров ЛЖ имеет более высокую способность к адаптации, чем ПЖ, а весной и осенью количество капилляров ЛЖ и ПЖ обладают одинаково высокой способностью к адаптации.

Коэффициенты асимметрии параметра количество коллагена ПЖ достоверны для всех сезонов на 5% уровне значимости, а для ЛЖ – лишь летом и зимой.

.Коэффициенты асимметрии того же параметра ПЖ достоверно отличны от нуля летом, осенью и зимой на 5%уровне значимости, а для ЛЖ – лишь весной. Коэффициенты эксцесса параметра количество ядер ПЖ достоверно отличны от нуля осенью и зимой на 5%уровне значимости, а для ЛЖ – весной и летом. Это позволяет утверждать о существовании второго механизма адаптивных ответов на уровне параметра количество ядер, суть которого в достоверной изменчивости вероятностных распределений параметра. При этом ПЖ по сравнению с ЛЖ демонстрирует более выраженную способность к адаптации осенью и зимой. Коэффициенты асимметрии параметра количество капилляров ПЖ достоверны весной и летом на 5%уровне значимости, а для ЛЖ – осенью и зимой. Коэффициенты эксцесса параметра количество капилляров ПЖ достоверно отличны от нуля весной на 5%уровне значимости, а для ЛЖ – весной и летом. Это свидетельствует о реализации второго механизма адаптационных ответов параметра количество капилляров с большей чувствительностью к изменению количества капилляров ПЖ и большей способностью к адаптации весной и летом и для количества капилляров ЛЖ – осенью и зимой.

Необходимо отметить, что из достоверности разности средних значений параметров, вообще говоря, не следует достоверность различия их вероятностных распределений [3]. Поэтому с помощью непараметрического q -критерия, основанного на статистиках Смирнова [4] для всех сезонов был проведен анализ достоверности отличий вероятностных распределений значений одноименных параметров ПЖ и ЛЖ. Значения критерия q табл. 1 показывают вероятность отличия вероятностных распределений одноименных параметров ПЖ и ЛЖ равную $1 - \frac{q\%}{100\%}$, т.е. чем ближе

значение критерия q к нулю, тем вероятность отличия ближе к 1. Достоверность отличий вероятностных распределений значений морфологических параметров при прочих равных условиях также может указывать на влияние сезонного фактора на работу структуры миокарда сердца кроликов.

Таблица 1 Достоверность отличий вероятностных распределений значений одноименных параметров ПЖ и ЛЖ

Параметры	Критерий q			
	ВЕСНА	ЛЕТО	ОСЕНЬ	ЗИМА
Коллаген ПЖ - ЛЖ	0,25%	0,0013%	7,01%	23,9%
Ядра ПЖ-ЛЖ	0,0024%	7,09%	1,56%	0,65%
Капилляры ПЖ-ЛЖ	80,8%	0%	0%	95,8%

Данные табл. 1 демонстрируют достоверность отличий вероятностных распределений одноименных параметров ПЖ и ЛЖ в 8 случаях из 12, по крайней мере, на 7,09% уровне значимости, и в 6 случаях из 12, по крайней мере, на 1,56% уровне значимости. Это свидетельствует о четко выраженных отличиях вероятностных распределений значений одноименных параметров ПЖ и ЛЖ для количества коллагена весной, летом и осенью, для количества ядер во все сезоны и для количества капилляров летом и осенью, что на наш взгляд обеспечивает функциональную асимметрию в работе левых и правых отделов сердца.

По всем трем рассматриваемым структурным параметрам имеется выраженная сезонная динамика значений параметров и эта сезонная динамика различна для ПЖ и ЛЖ. С помощью кластерного анализа эту сезонную динамику можно сделать еще более наглядной, введя евклидовы расстояния между тройками параметров количества коллагена, капилляров и ядер ЛЖ и ПЖ - точками фазового пространства параметров, в качестве меры отличия левого желудочка, от правого в связи с сезонными

изменениями. Данные об евклидовых расстояниях между ЛЖ и ПЖ по всем сезонам, приведены в табл. 2.

Таблица 2 Сезонные евклидовы расстояния между тройками одноименных параметров ЛЖ и ПЖ

Весна	Лето	Осень	Зима	Среднее за год
2,24	11,81	9,36	0,29	5,92

Они наглядно (исключая зимний сезон) подтверждают наличие четко выраженной сезонной динамики отличий структур ПЖ и ЛЖ миокарда сердца кролика. Стирание сезонных отличий зимой обусловлено сильной геомагнитной бурей происшедшей с 21 по 23 декабря.

Кроме четко выраженной сезонной динамики значений параметров полученные данные показывают, что по всем трем рассматриваемым параметрам имеется четко выраженная сезонная динамика их вероятностных распределений, которая также различна для ПЖ и ЛЖ. Так число значимо отличных от нуля коэффициентов асимметрии по всем сезонам для параметров ПЖ почти в 2 раза больше числа значимо отличных от нуля коэффициентов асимметрии для параметра ЛЖ при одинаковых объемах выборок и 5% уровне значимости. Это свидетельствует о большей чувствительности к сезонным изменениям вероятностных распределений параметров ПЖ по сравнению с ЛЖ и больших адаптационных возможностях ПЖ. Для всех трех рассматриваемых параметров в 75% случаев существует достоверное отличие (табл. 1) между вероятностными распределениями значений одноименных параметров ПЖ и ЛЖ, по крайней мере, на 7,1% уровне значимости.

Проведенный нами статистический анализ основных структурных параметров ЛЖ и ПЖ миокарда сердца кроликов при сезонных изменениях позволил:

1. выявить как в ЛЖ, так и в ПЖ выраженную структурную сезонную изменчивость не только значений параметров количество коллагена, ядер и капилляров, но и их вероятностных распределений, что визуализирует утверждение о стабильности гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы кроликов за счет лабильности структурных параметров миокарда сердца кроликов;
2. установить, что существует два механизма адаптивных ответов структурных параметров миокарда сердца кроликов к воздействию сезонного фактора. Первый осуществляется за счет вариабельности значений параметров, анализируемых с помощью коэффициента вариации, второй - за счет изменения характера вероятностных распределений значений этих параметров, анализируемых с помощью коэффициентов асимметрии, эксцесса и q - критерия достоверности отличия вероятностных распределений;
3. выявить функциональную асимметрию в адаптивных ответах не только на основе значений самих структурных параметров ЛЖ и ПЖ миокарда сердца кроликов, но и их вероятностных распределений, с более мощными структурными адаптационными возможностями у ПЖ.

Список литературы

- [1] Фролов В.А., Зотов А.К., Зотова Т.Ю. Сезонная адаптация сердечно-сосудистой системы кроликов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2008., 145(5), 512 – 515.
- [2] Казанская Т.А., Фролов В.А. Правый желудочек сердца. М.: Изд-во РУДН, 1995. 199.
- [3] Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980, 293.
- [4] Зотов А.К., Зотова Т.Ю., Черномордик О.М. Анализ отличий вероятностных распределений значений параметров гемодинамики сердечно-сосудистой системы кроликов на примере их сезонных изменений. *Материалы IV международной конференции «Математическая биология и биоинформатика»*, Пуццо, 2012, 88-89.

О вогнутых автоволнах

М.Е. Мазуров, И.М. Калюжный

Московский Государственный Университет Экономики, Статистики Информатики
mazurov37@mail.ru

Concave sustained waves - a new class of autowaves, outdoor experimentally V.K.Vanagon in 2001, first investigated theoretically O.V. Mornew etc. in 2003. Open these authors concave sustained waves are the phase autowaves in active media. In this paper, a new class of convex waves that are triggered by autowaves able to transfer energy from the periphery of the active medium to the center. These concave waves are of great practical importance.

Установлено, что вогнутые автоволны находят широкое применение в биологии, гидродинамике, физике, метеорологии, космологии. Они являются одним из существенных механизмов самоорганизации. Экспериментально вогнутые волны впервые были обнаружены В.К. Ванагом в химических реакциях в обращенной микроэмульсии аэрозоля [1]. Пионерские работы по теоретическому исследованию вогнутых волн принадлежат О.А. Морневу, М.И. Цыганову, Асланиди, М.А. Цыганову [2].

В 2001 году был открыт принципиально новый тип спиралей – антиспирали. Если обычные спиральные волны всегда распространяются от ядра спирали наружу, то в антиспиралях волны движутся к центру. Установлено, что антиспирали - антиволны это фазовые волны, в то время как обычные спиральные волны это как правило, импульсные - триггерные волны. Внешне антиспирали мало чем отличаются от обычных спиралей. Но если взглянуть на их динамику, то отличие становится очевидным. Волны как бы самозарождаются на границе «водораздела» между двумя бассейнами соседних спиралей и движутся к их центрам, в то время как в случае обычных спиральных волн волны аннигилируют на границе «водораздела» при их столкновении. Очень часто спиральные и концентрические волны наблюдаются одновременно. Это относится как к обычным волнам, так и к антиволнам.

В дальнейшем было установлено, что антиспиральные и антиконцентрические волны обусловлены волновой неустойчивостью. Поведение антиспиральных волн характерно для фазовых волн и невозможно для триггерных волн. Поэтому волны в антиспиралях - это фазовые волны, возникающие в осциллирующей среде. Как пишет В.К.Ванаг, в антиспиральных волнах он увидел то, чего не может быть. Понимание увиденного пришло позже и оказалось связанным с отрицательной дисперсией в волновой неустойчивости[1].

О.А. Морневым и др. в численных экспериментах с системой реакционно-диффузионных уравнений Фитцхью – Нагумо, описывающей двумерные возбудимые среды, найдены и исследованы необычные решения, соответствующие вогнутой спиральной волне, стационарно вращающейся вокруг кругового препятствия в среде конечных размеров. Такая волна реализуется в области параметров солитоноподобного режима и возникает в ходе взаимодействия периферийных участков «затравочной» спиральной волны, имеющей выпуклый фронт, с эховолнами, приходящими от внешних границ среды. Найденные решения противоречат интуиции и являются численным контрпримером к известным теориям, запрещающими существование устойчиво движущихся волн возбуждения с вогнутыми перед ними фронтами. Тем не менее, вогнутая спиральная волна - устойчивый объект: будучи преобразована в обычную спиральную волну с выпуклым фронтом путем подавления эхо на внешних границах среды, она вновь восстанавливается при воссоздании условий эха. Наряду с однорукавной вогнутой спиральной волной получены решения, описывающие многорукавные волны этого типа; поэтому вогнутость их фронтов является грубым свойством.



Рис. 1. Использование вогнутых автоволн в биологии

Рассмотрим примеры реализации вогнутых автоволн в биологии. Было собрано несколько примеров, когда вогнутые автоволны эффективно используются животными, человеком, растениями в различных случаях адаптации к окружающей среде, что иллюстрируется рис. 1. Вогнутая автоволна в гидродинамике иллюстрируется рис. 2, где показана штормовая морская волна.



Рис. 2. Вогнутая морская волна

Для исследования нелинейных спиральных волн используется система из двух нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных. В данной работе были использованы уравнения Фитцхью – Нагумо

$$\frac{\partial u}{\partial t} = C\varepsilon^{-1} \left(u - \frac{u^3}{3} - v \right) + \Delta u, \quad \frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(u + \beta - \gamma v),$$

где: Δu – оператор Лапласа; параметры $\varepsilon = 0.03$, $\beta = 0.7$, $\gamma = 0.8$. Эти уравнения, как известно, являются наиболее подходящими для концептуального исследования спиральных волн. Рассмотрим исходные данные для образования вогнутой автоволны в модели Фитцхью – Нагумо [3]. Активная среда для образования триггерной вогнутой автоволны должна быть неоднородной, состоящей из отдельных полос, в которых скорости распространения различны. Скорость распространения автоволны в выделенных полосах убывает от периферии к центру. Исходные геометрические данные для образования вогнутой спиральной автоволны в модели Фитцхью – Нагумо схематически показаны на рис. 3.

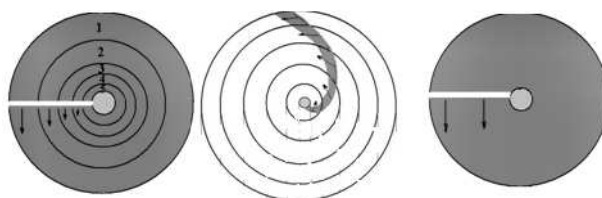


Рис. 3. Схема образования вогнутой автоволны в неоднородной кольцевой активной среде

Результаты вычислительного эксперимента по созданию вогнутой волны в кольцеобразной неоднородной активной среде иллюстрируется рис. 4.

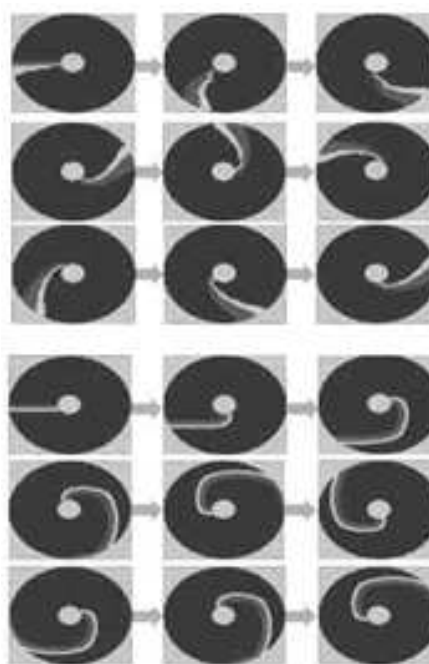


Рис. 4. Сверху – вогнутая автоволна, вращающаяся против часовой стрелки, снизу – обычная спиральная автоволна с тем же направлением вращения

На рис. 4 сверху показана вогнутая спиральная автоволна, снизу – обычная автоволна. Существенным моментом для образования вогнутой автоволны в рассматриваемой среде является пространственная синхронизация автоволн, движущихся в отдельных кольцах. При отсутствии синхронизации вогнутая волна не образуется. В отличие от фазовых вогнутых волн в автоколебательной активной среде триггерные вогнутые спиральные волны являются переносчиками энергии от периферии к центру. Это позволяет реализовать значительное количество приложений вогнутых волн.

Список литературы

- [1] Vanag V.K., Epstein I.R. Inwardly Rotating Spiral Waves in Reaction-Diffusion System// Science. 2001. 294, 835
- [2] Морнев О.А., Цыганов И.М., Асланиди О.В., Цыганов М.А. За границами теории Курамото – Зельдовича: устойчиво вращающиеся вогнутые спиральные волны и их связь с феноменом эхо// Письма в ЖЭТФ. 2003. Т. 77. № 6. С. 319-325
- [3] Mazurov M.E. About the evolution models of active media// International conference Instabilities and Control of Excitable Networks. 2014. С. 28-31

Причины пейсмекерной активности с точки зрения биосинергетики

А.В. Москаленко

Институт математических проблем биологии РАН
cardio@avmoskalenko.ru

Causes of pacemaker activity from the standpoint of biosynergetics are discussed. The conventional explanation, which was produced in the framework of classical physiology, has been criticized.

1 Биосинергетика как альтернатива механистическому подходу в биологии

1.1 Классическая физиология

Как было уже отмечено ранее [1, 5]: «вытеснив прежние представления об особой "живой субстанции", в течение всего 20-го века физиологический язык всецело господствовал среди специалистов, чей труд был связан с биологическими объектами. Но, в сущности, это господство явилось лишь манифестацией проникновения в науки о живой материи механистического подхода».

1.2 Биофизика активных сред

К концу 20 века накопилось довольно много результатов наблюдений и экспериментов, которые плохо укладывались в рамки ограничений, установленных физиологическим языком. Постепенно возникло понимание того, что такие явления, как возбудимость, проводимость, ответ по типу "всё или ничего", рефрактерность и т.п. присущи вовсе не только исключительно биологическим объектам, но свойственны также и неживой природе. Обобщение накопленного научного знания повлекло разработку нового, более универсального языка — языка биофизического, который позволил не только воспроизвести описание всего того, что уже было описано ранее в рамках физиологии, но он также позволил в единых терминах представить широкий круг экспериментального материала, с описанием которого язык физиологов уже плохо справлялся [1, 5]. Так постепенно получила своё развитие теория активных сред [1—7].

1.2 Биосинергетика

Обобщение сведений, накопленных в рамках физиологии возбудимых тканей и биофизики активных сред, а также сопоставление их с новейшими представлениями, выработанными в рамках синергетики, ведёт к развитию новой отрасли науки, *кардиофизики*, — как части биосинергетики [1, 2, 5].

В данной работе, на примере исследования пейсмекерной активности, продемонстрирована роль биосинергетики в разоблачении укоренившихся научных заблуждений.

2 Причины пейсмекерной активности

2.1 Классические представления о пейсмейкере

Пейсмекер (англ. *pacemaker*, задающий ритм, водитель ритма) — очаг спонтанно возникающего возбуждения, которое, распространяясь, навязывает свой ритм какой-либо функциональной системе или органу. Естественный пейсмекер — группа специализированных нервных и мышечных клеток, обладающая способностью к самовозбуждению (в физиологии такую способность принято называть термином «автоматия»). Классическим примером является автоматия синусового узла сердца.

За время существования физиологии как науки, об автоматии возбудимых биологических тканей сложились устойчивые представления, которые в классической литературе были резюмированы следующими словами [8]: «Автоматическая активность является следствием постепенного роста мембранного потенциала во время диастолы до порогового уровня, когда происходит генерирование потенциала действия. Как полагают, диастолическая деполяризация связана с выходящим пейсмекерным током, переносимым ионами калия, который постепенно уменьшается, позволяя фоновому входящему току Na^+ деполяризовать клеточную мембрану. Согласно предложенному недавно альтернативному механизму, входящий пейсмекерный ток ионов натрия (I_f) со временем возрастает, тогда как выходящий ток K^+ остается неизменным. Автоматизм является нормальным свойством синусового узла, некоторых предсердных волокон, АВ-соединения и волокон системы Гис — Пуркинье».

Из приведённого описания видно, что представители физиологии в качестве причины склонны указывать достижение порогового уровня мембранного потенциала в результате диастолической деполяризации клеточной мембраны, которую пытаются объяснить при помощи гипотез о входящих либо выходящих мембранных токах, которые в свою очередь считаются обусловленными механическими движениями ионов и ионных каналов клеточной мембраны.

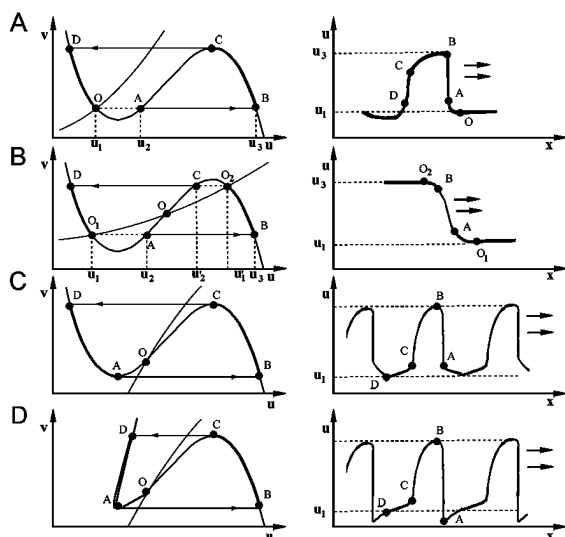
2.2 Пейсмекер в рамках теории активных сред

Базовой моделью активных сред с восстановлением является система двух уравнений [3]:

$$\varepsilon \cdot u_t = f_1(u, v) + D_1 \Delta u$$

$$v_t = f_2(u, v) + D_2 \Delta v,$$

где $\varepsilon \ll 1$ — малый параметр. Для химических систем отличны от нуля оба коэффициента диффузии D_1 и D_2 ; для возбудимых биологических мембран $D_2 = 0$. Смысл переменных для биологических мембран: u — трансмембранный потенциал, v — проводимость медленной компоненты мембранного тока. И хотя для точного описания конкретной активной среды может потребоваться намного больше уравнений (так, например, современная модель миокарда человека состоит более чем из двадцати уравнений), наиболее важные базовые свойства автоволновых процессов достаточно хорошо описываются уже в рамках базовой модели активных сред. Важной особенностью возбудимых сред является достаточно сложное *нелинейное* поведение отдельного элемента, описываемым как раз нелинейным свободным членом в системах математических уравнений — функцией $f_1(u, v)$, которая, как правило, имеет N-образный вид (см. рис.). Особенности фазового портрета этой системы позволяют выделить три типа элементов возбудимой среды: *бистабильный*, *возбудимый* и *автоколебательный*, — которым соответствуют типы составленных из этих элементов активных сред¹.



2.3 Биосинергетическое рассмотрение пейсмекера

Конкретный вид функции $f_1(u, v)$ в общем случае может быть произвольным, т.к. особых ограничений для неё неизвестно. В частности, в случаях, соответствующих фазовому портрету, показанному на рис. D, возникновению потенциала действия будет предшествовать гиперполяризация мембраны (сегмент DA). Неизвестно ограничений, запрещающих сконструировать биологическую мембрану, соответствующую такому фазовому портрету.

3 Выводы

Как это вполне очевидно из приведённых выше рассуждений, пейсмекерная активность возникает

вовсе не по причине, а лишь на фоне спонтанной деполяризации клеточной мембраны. Более того, из выше изложенного также явствует, что пейсмекерная активность может возникать и на фоне спонтанной гиперполяризации мембраны, — и следует ожидать, что экспериментальные подтверждения этому теоретическому предсказанию будут найдены в скором времени.

Истинной причиной спонтанной активности пеймекера, похоже, следует считать рождение предельного цикла на «невидимом плане», наблюдать которое возможно, например, в фазовом пространстве соответствующей исследуемому объекту математической модели.

Предложенный биосинергетический подход устраняет кажущееся противоречие двух высказанных в рамках классической физиологии гипотез о мембранных токах, непосредственно предшествующих генерированию потенциала действия при пеймекерной активности. Из приведённых рассуждений явствует, что возможны оба сценария фоновой деполяризации мембраны (как по отдельности, так и одновременно), в зависимости от конкретного состояния фазового портрета конкретной системы.

Список литературы

- [1] A. Moskalenko. Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. In: W. Aronow, ed. *Cardiac Arrhythmias — Mechanisms, Pathophysiology, & Treatment*. Croatia: InTech; 2014; pp 1-44. ISBN 978-953-51-1221-1
- [2] A. Moskalenko. Tachycardia as “Shadow Play”. In: Takumi Yamada, ed. *Tachycardia*. Croatia: InTech; 2012; pp 97-122. ISBN 978-953-51-0413-1
- [3] Автоволновые процессы в системах с диффузией. Сборник научных трудов. Горький: Институт прикладной физики АН СССР 1981.
- [4] Ю.Е. Елькин. Автоволновые процессы. *Математическая биология и биоинформатика*. 2006; 1(1): 27-40.
- [5] Ю.Е. Елькин, А.В. Москаленко. Базовые механизмы аритмий сердца. В кн.: *Клиническая аритмология*. Под ред. А.В. Ардашева, М.: ИД Медпрактика-М, 2009, с. 45-74; ISBN 978-5-98803-198-7
- [6] А.Ю. Лоскутов., А.С. Михайлов. *Введение в синергетику*. М.: Наука, 1990.
- [7] Пригожин И. *От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках*. Пер. с англ. / Под ред., с предисл. и послесл. Ю.Л. Климентовича. М.: УРСС, 2002.
- [8] Н. Эль-Шериф. Преждевременное возбуждение желудочков: современные представления о механизмах и клиническом значении. В кн.: *Аритмии сердца*. В 3 томах. Пер. с англ. Под ред. В. Дж. Мандела. М.: Медицина 1996. Том 2, стр. 305.

¹ Более детально см., например, в [1-5].

Статистические модели трансмембранного потенциала миокарда в компьютерной диагностической системе «Кардиовид»

В.Г. Полосин, О.Н. Бодин, С.А. Балахонова
Пензенский государственный институт
polosin-v@sura.ru

The paper contains a statistical model for the transmembrane potential of the myocardium based on the charge distribution and the distribution of ionic currents. Based on the analysis of information and quantum measurement shows the relationship of statistical models with the change of the depolarizing charge within myocardium.

We discuss the choice of a model based on the establishment of justice hypotheses distribution of information measured quantum.

Введение

Электрокардиография – наиболее распространенный и доступный метод инструментального исследования сердечно-сосудистой системы, основанный на регистрации биопотенциалов электрического поля с помощью электродов на торсе пациента [[7]]. В целях повышения разрешающей способности при выявлении места повреждения миокарда разработана компьютерная диагностическая система (КДС) «Кардиовид», в которой анализ электрокардиосигнала (ЭКС) на основе применения концептуальных моделей электрической активности сердца [[1], [2], [3], [5]] позволяет исследовать электрическую активность для 816 опорных точек (областей поверхности) сердца пациента [[10], [12]]. Для этого через интервалы времени, равные 0,001с, записываются результаты измерения потенциалов на отведениях, и решается обратная задача с использованием деофантовых приближений [[9], [14], [12]]. После проведения решения системы линейных алгебраических уравнений с применением сингулярного разложения или регуляризации Тихонова по изменению дипольного момента в опорной точке делается вывод о её состоянии [[12]].

Однако применение концептуальных моделей к анализу результатов оценки изменения дипольных моментов в опорных точках позволяет только подтвердить место повреждения миокарда, не детализируя при этом причины нарушения его функциональности.

Статистические модели для трансмембранного потенциала миокарда

В последнее время в связи с развитием методов разделения смесей распределений на составляющие наблюдается возросший интерес к статистическим моделям для описания объекта [[11], [4]]. Методы аппроксимации состояния, в основе которых положены статистические модели, позволяют значительно расширить диагностические возможности КДС «Кардиовид» так как содержат описание важных для функционирования миокарда величин.

Авторами предлагаются статистические модели для трансмембранного потенциала (ТМП) миокарда, позволяющие выделить и оценить составляющие ТМП миокарда на основе описания распределения изменения дипольного момента в опорной точке. По способу описания модели следует разделить на два взаимодополняющих типа статистических моделей направленных на описание зарядов и описание токов соответственно.

Статистическая модель распределения зарядов

Рассматривая мембрану как плоскую структуру неизменной толщины, запишем взаимосвязь между количеством избыточного заряда на её поверхности q в i -й опорной точке и усреднённым значением потенциала u для любого момента времени t [2]:

$$q(t) = \varepsilon_0 \varepsilon \frac{s}{d} \cdot u(t), \quad (1)$$

где s и d – площадь и толщина мембраны в опорной точке, ε – диэлектрическая проницаемость мембраны, ε_0 – электрическая постоянная.

Выражение (1) позволяет перейти от распределения потенциала на поверхности мембраны миокарда к рассмотрению распределения избыточного заряда по её поверхности. Для построения концептуальной модели описания трансмембранного потенциала на основе статистической модели зарядов удобно использовать смесь экспоненциального и логистического распределений.

Поделив значения потенциала в каждый i -й момент времени на коэффициент приведения B_u , равный площади под кривой потенциала, получим изменение во времени приведённой функции одновременно справедливой как для описания потенциала действия u , так и для изменения избыточного заряда q :

$$f_q(t) = \frac{u(t)}{B_u} = \frac{q(t)}{B_q}, \quad (2)$$

где B_u и B_q – коэффициенты приведения, равные площади под кривой потенциала действия и разности избыточного заряда, соответственно.

Для описания распределения зарядов внутри системы определим значение информационно измерительного кванта (ИИК) [4], задающего дискретность пространства для исследования функции потенциала действия:

$$\gamma = \Delta u \cdot \Delta t. \quad (3)$$

Здесь Δu и Δt – аддитивная погрешность измерения напряжения и минимальная дискретизация времени измерения для электрокардиографа.

Плотность смеси распределения ИИК $f_q(t)$ для статистической модели распределения зарядов имеет вид:

$$f_q(t) = (K_1 \cdot f_{eq}(t) + (1 - K_1) \cdot f_{Lq}(t)) \quad (4)$$

где K_1 – весовой коэффициент смеси; $f_e(t)$ и $f_L(t)$ – экспоненциальная и логистическая составляющие плотности распределения ИИК в зависимости от времени.

Полученная аппроксимация показывает хорошее совпадение между реальной функцией для трансмембранного потенциала и его статистической моделью распределения зарядов при использовании двух составляющих. Значение приведённой погрешности моделирования не превысило 4 %.

Статистическая модель распределения ионных токов

Особенность статистической модели состоит в том, что в ней рассматриваются приращения количества информационных квантов, обнаруживаемых для двух интервалов времени. Для описания трансмембранного потенциала действия вводится функция распределения $F_I(t)$, связанная с распределением во времени избыточного поляризующего зарядов внутри клеток с помощью выражения (1). Эта функция характеризует процесс накопления изменений потенциала действия во времени. Распределение вероятности сопоставимых дискретностей (т.е. количество ИИК, характеризующее различие двух результатов измерения, наблюдаемых на минимально различимом временном интервале Δt) связано с потенциалом действия выражением:

$$F_I(t) = 1 - \frac{u(t)}{\Delta B_u} = 1 - \frac{q(t)}{\Delta B_q}, \quad (7)$$

где ΔB_u и ΔB_q – коэффициенты приведения, равные максимальным изменениям потенциала действия и заряда деполяризации.

Из выражения (7) следует, что распределение $F_I(t)$ отражает количество деполяризующего заряда, изменение которого во времени содержит информацию о распространении усреднённого ионного тока через мембрану во время рефрактерной фазы миокарда. Преобразовав выражение (7) относительно заряда $q(t)$ и взяв от полученного выражение производную по времени, получим связь усреднённого ионного тока, протекающего через мембрану, и функцией плотности $F_I(t)$ распределения дискретностей изменения потенциала сопоставляемых с помощью ИИК действия, вида:

$$I = \frac{d}{dt} q(t) = \Delta \text{ИИК}_q (1 - f_I(t)), \quad (8)$$

где $f_I(t)$ – функция плотности дискретных изменений потенциала, сопоставляемых с помощью ИИК:

$$f_I(t) = \frac{d}{dt} F_I(t). \quad (9)$$

Важная особенность статистических моделей распределений ионных токов состоит в том, что эти модели позволяют получить по аппроксимации распределения зарядов функциональные зависимости для ионных токов, о характере протекания которых можно судить по параметрам полученных распределений, таких как форма, масштаб, смещение, положение, весовые соотношения составляющих ЭКС.

Заключение

Результаты, полученные для зарядовых моделей, могут быть использованы при описании статистических моделей распределений ионных токов. Проверка справедливости выдвигаемых гипотез распределений показала, что критерию справедливости для обеих составляющих удовлетворяет аппроксимация гистограммы с помощью смеси плотностей двухпараметрического и трёхпараметрического распределений Вейбулла – Гнеденко. Хорошее соответствие статистической модели Вейбулла – Гнеденко выборке распределения изменений электрической активности в опорных точках миокарда позволяет сделать вывод об адекватности модели при описании механизмов, активизирующих протекание ионных токов калия на конечном этапе развития потенциала действия.

Список литературы

- [1] R.R. Aliev, A.V. Panfilov. A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos Solutions and Fractals*, volume 7 (3), pages 293–301. 1996.
- [2] R. Suckley, V.N. Biktashev. "30 years on: a comparison of asymptotics of heart and nerve excitability"
- [3] E.C. Zeeman. "Differential equations for the heartbeat and nerve impulses" Mathematical Institute, University of Warwick, Coventry. 1972
- [4] Enhanced dictionary-based SAR amplitude distribution estimation and its validation with very high-resolution data / V. Krylov, C. Moser, S.B. Serpico, J. Zerubia // *IEEE Geoscience and Remote Sensing Letters*, volume. 8(1), pages 148 – 152, 2011.
- [5] Р.Р. Алиев. Концептуальные и детальные математические модели электрической активности миокарда. Автореферат дис. На соискание учёной степени д.ф.-м.н., Пушкино – 2007.
- [6] В.А. Антонов, А.М. Черныш, В.И. Пасечник, С.А. Вознесенский, Е.К. Козлова. Биофизика. / М.: Гуманит. Изд. центр ВЛАДОС, 1999.
- [7] В.Н. Орлов. Руководство по электрокардиологии. – М.: Медицина, 1983.
- [8] Е.П. Осадчий, М.П. Берестень. Информационно-измерительный квант. *Датчики и системы*, №1, с.19–21. 1999.
- [9] Дж. В. С. Класселс. Введение в теорию деофантовых приближений. Издательство иностранной литературы, М., 1961.
- [10] Компьютерная диагностическая система «Кардиовид» / О.Н. Бодин, И.О. Жулев, Д.С. Логинов, Е.А. Гладкова, А.В. Кузьмин, Н.Ю. Митрохина, И.В. Строкова, В.В. Прошкин // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2008610570 от 31.01.2008.
- [11] В.Ю. Королёв, А.Д. Назаров. Разделение смесей вероятностных распределений при помощи сеточных методов моментов и максимального правдоподобия. *Автоматика и телемеханика*, №3, с.98–116. 2010.
- [12] Н.Ю. Митрохина, О.Н. Бодин. Регуляризация решения обратной задачи электрокардиографии в компьютерной диагностической системе «Кардиовид». *Мехатроника*. №11. 2008.
- [13] Пат. 2269290 Российская Федерация. Устройство для регистрации электрокардиосигналов / О.Н. Бодин, Е.Г. Адамов, А.В. Агапов, Н.Ю. Безделова // Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2006. – №4.
- [14] Пат. 2360597 Российская Федерация. Способ определения электрической активности сердца / Бодин О. Н., Гладкова Е. А., Кузьмин А. В., Митрохина Н. Ю., Мулюкина Л. А. .
- [15] В.Г. Полосин, П.П. Першенков. Информационный способ установления справедливости гипотез несимметричных распределений. *Измерительная техника*, выпуск №12. с.8–10, 2013.

Сопряжение разных методов моделирования в моделях процессов фотосинтеза²

Г.Ю. Ризниченко, Д.М. Устинин, Т.Ю. Плюснина, И.Б. Коваленко, С.С. Хрущев, А.Б. Рубин

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
riznich@biophys.msu.ru

Multi-scaled organization of biological systems necessitates the simulation of various processes occurring in it by using different mathematical apparatus. The goal of modeling is to integrate the physical and biological understanding of the individual processes, combined into an overall picture in the computer model, and respond to the specific questions, including questions about the qualitative aspects of the behavior of the system. Problems of combining the different modeling techniques are discussed with reference to the description of the energy conversion in the photosynthetic membrane [1-5].

In the model of the photosynthetic membrane [5,2] several methods are combined. Master equations are used to describe the state probabilities of multienzyme complexes, multi-particle Brownian dynamics method – for description of the interaction of mobile carriers and multienzyme complexes, partial differential equations – to describe the evolution of the electrochemical potential. The problem of the ability to switch metabolic paths of photosynthetic system under stress presents an example of the joint application of the qualitative theory of differential equations, flux balance analysis method and kinetic approach [3]. The problems of coupling models describing electron transport and related processes in the photosynthetic membrane with hydrodynamics methods for solving optimization mode of biofotoreactor are discussed.

1 Проблемы детального моделирования биологических систем

В ранних работах по моделированию биологических процессов в основном представлены качественные модели малой размерности, параметры которых имели феноменологический смысл. Феноменологический подход в науке – это подход, по которому создается теория для наблюдаемых явлений, в которой не рассматриваются реально происходящие процессы более "низкого" уровня (эти процессы могут быть просто неизвестны). Такая теория вполне может

быть полезной, если она дает правильное описание явлений. Однако, как правило, такие модели не удовлетворяли специалистов-биологов, поскольку не включали важные детали моделируемых процессов, хотя и могли дать ответ на вопросы о качественном типе поведения системы, например, прояснить условия возникновения колебаний, квазистохастических процессов и неоднородных пространственно-временных режимов в системе.

Современные возможности компьютеров позволяют детально описывать процессы в подсистемах, при этом параметры системы – константы элементарных реакций, имеют вполне конкретный биохимический смысл, хотя зачастую их величины для реакций в растворе и в нативной системе могут значительно отличаться. Для описания процессов в разных подсистемах биологических систем разработан разный математический аппарат, моделирование сопряжения этих процессов в реальной системе требует решения задачи сопряжения математических описаний (например, непрерывных и дискретных уравнений, методов молекулярной и квантовой механики и проч.). Эта проблема требует индивидуального решения для каждой моделируемой системы.

Еще одна важная задача – вопрос качественного исследования, когда необходимо установить возможность и условия возникновения разного типа режимов (наличие колебательных, квазистохастических, разного типа пространственно-временных режимов). Проведение корректного бифуркационного анализа для сложных многокомпонентных систем с большим числом параметров представляет значительные трудности. В этом случае полезно построить упрощенную модель и решать задачи бифуркационного анализа на этой упрощенной модели. Параметры такой модели, как правило, имеют гораздо менее ясный физический смысл, чем параметры детальной модели. И перенос результатов исследования с редуцированной на полную модель представляет собой самостоятельную задачу. Ее удастся решить в случае, когда можно провести редукцию системы согласно теореме Тихонова о системах с малым параметром [2].

²Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (14-04-00326 и 14-04-00302).

2 Сопряжение разных модельных подходов при моделировании процессов в фотосинтетической мембране

Рассмотрим примеры перечисленных выше задач на примере моделей первичных процессов фотосинтеза [1-5]. Основная сложность состоит в том, что разные стадии процесса фотосинтеза происходят с разными характерными временами и в разных пространственных масштабах. При моделировании целостной системы первичных процессов фотосинтеза необходимо сопряжение разных математических способов описания различных стадий процесса. В работе [5] перенос электрона внутри комплексов описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений, переменными в которых являются вероятности состояний комплекса. Перенос электрона мобильными переносчиками моделируется методом броуновской динамики, где каждая молекула переносчика и каждый белковый комплекс моделируется как объект в трехмерном пространстве. Диффузия протонов описывается системой дифференциальных уравнений в частных производных относительно концентраций протонов в люмене и строме. Решение уравнений диффузии протонов осуществляется сеточными методами или методом частиц. Комплексы АТФ-синтазы также моделируются как отдельные объекты со своими внутренними состояниями. Сопряжение различных способов математического описания в рамках единой модели и эффективная реализация разработанных методов на современных компьютерах с использованием методов параллельных вычислений и графических процессоров [1,4,5] позволяет воспроизводить на модели данные о динамике переменных, регистрируемых в различных экспериментах, и таким образом проверять гипотезы о механизмах организации многоступенчатой системы преобразования энергии при фотосинтезе.

3. Переключение потоков электронов при стрессе

Примером использования имитационного моделирования и качественного анализа служит задача выяснения механизма переключения потоков электронов между фотосинтетической цепью и цепью хлоропластного дыхания [3]. Показано, что такое переключение может быть обусловлено нелинейной организацией фотосистемы II, в частности присоединением двух протонов к комплексу пула хинонов. Предложена кинетическая модель,

описывающая восстановление пула пластохинонов в ходе электронного транспорта с фотосистемы II и потоком электронов с окислительно-восстановительных эквивалентов NAD(P)H, образующихся в центральном метаболизме. Проведена редукция системы в соответствии с иерархией характерных времен протекающих в ней процессов. Качественный анализ редуцированной системы показал, что при увеличении потока электронов с NAD(P)H, может происходить скачкообразное переключение системы в новый режим функционирования. Результаты вычислительных экспериментов на модели, включающей кинетическое описание фотосинтетического электронного транспорта и потоковые модели метаболических сетей, подтверждают наблюдаемые в эксперименте процессы резкого переключения режимов.

Сочетание различных методов моделирования необходимо при моделировании процессов в сложных многокомпонентных биологических системах

Список литературы

- [1] Riznichenko G.Yu., I.B. Kovalenko, A.M. Abaturova, A.N. Diakonova, D.M. Ustinin, E.A. Grachev, A.B. Rubin. New direct dynamic models of protein interactions coupled to photosynthetic electron transport reactions. *Biophysical Reviews*, volume 2(3), pages 101-110, 2010.
- [2] Rubin A.B., Riznichenko G.Yu. *Mathematical biophysics*. Springer, 2013.
- [3] Плюснина Т.Ю., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Регуляция электрон-транспортных путей в клетках *Chlamydomonas reinhardtii* в условиях стресса. *Физиология растений*, том 60(4), с. 549–560, 2013.
- [4] Ризниченко Г.Ю., Беляева Н.Е., Коваленко И.Б., Дьяконова А.Н., Абатурова А.М., Князева О.С., Устинин Д.М., Хрущев С.С., Рубин А.Б. Кинетические и многочастичные модели фотосинтетического электронного транспорта. В *Современные проблемы фотосинтеза под ред. С.И.Аллахвердова, А.Б.Рубина, В.А.Шувалова*, том 2, Изд. ИКИ, с. 41-100. 2014.
- [5] Устинин Д.М., Коваленко И.Б., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Сопряжение различных методов компьютерного моделирования в комплексной модели фотосинтетической мембраны. *Компьютерные исследования и моделирование*, том 5(1), с. 65-81, 2013.

Фрактальный отложенный эффект как будущее оновительной медицины

А.М. Тараненко

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
Taranenko1@rambler.ru

В биомедицине фундаментальную роль играет изучение так называемых дизэнергетических клеток в тканях - падения энергетической клетки, вызывающее нарушение (а) белков, (б) ДНК, (в) органелл клетки (миофибрилл, митохондрий, мембран) или (г) гибель клетки. Такие процессы лежат в основе многих возрастных заболеваний человека, в частности, сердечно-сосудистых. Реально энергетика клетки описывается нелинейными уравнениями, содержащими почти что полный спектр сложных нелинейных колебаний (Тараненко, Сельков; Шульмайстер). Можно показать, что параметр энергоуровня клетки как функция времени в таких уравнениях имеет спектр $1/f$ шума. По Перу Баку это лавинные, фрактальные системы. Роль числа Рейнольдса (для турбулентной жидкости в физике) в биологии, в клетке играет отношение параметра затрат на энергетическую клетку (катаболизм), B_1 к параметру анаболизма B_2 , структурного усложнения клетки, повышающего ее живучесть $B_{12} = B_1/B_2$. В работе показано, что управление через параметр B_{12} интенсивностью (амплитудой) фрактальных процессов и коэффициентом неустойчивости странных аттракторов $K_{Ляп}$ — обеспечивает снижение дизэнергетической клетки. Что дает возможные новые стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Ввиду того, что лавинные процессы Пера Бака накапливаются со временем и носят отложенный характер, основной нелинейный эффект улучшения здоровья носит отложенный характер. Клинически ему близок так называемый эффект прекондиционирования (тренинга) людей с ишемической болезнью сердца на перенесение гипоксии не реже чем раз в неделю — медленно), иногда применяющийся в новейшей медицине. Проверка модели в клинике (с проф., д.м.н. А.Э. Горбуновым) дала положительные результаты. Воздействием на предсказанные моделью параметры удается понизить класс тяжести заболеваний, и провести реабилитацию миокарда.

1 Классические расстройства энергетики кардиомиоцитов при тахикардии, аритмии, мерцательной аритмии и фибрилляции

Ритмограмма сердца может ухудшаться при конфликтах и физических перегрузках. При конфликте энергетическая недостаточность отделов коры головного мозга, отвечающих за эмоциональное возбуждение вызывает через гормональную систему учащение ритма сердца (тахикардию). Перегрузка кардиомиоцитов кальцием. Нарушение миофибрилл, нарушение баланса жирных кислот и углеводов в энергетике клеток может привести к снижению мышечной сократимости клетки и сократимости

сердца в целом (недостаточность). При частом повторении таких эпизодов может произойти гибель клеток (некроз или апоптоз). На их месте образуются рубцы из соединительной ткани (фиброз). Это может нарушить проведение импульса в сердечной ткани. Могут возникнуть дополнительные источники ритма (типа «эхо») наряду с главным источником ритма в синусе. Это приводит к аритмии, многочастотным или хаотическим колебаниям. При мерцательной аритмии и фибрилляции хаос становится еще более выраженным (по показателю Ляпунова). Это приводит к развитию болезни от функционального класса ФК I (тахикардия) к ФК II (небольшое количество источников «эхо»), и ФК III (очень много источников «эхо» или ревербераторы, и режимы хаос на их базе). Этот механизм хаоса на размножении ревербераторов был показано нами экспериментально [1], и затем эти идеи были поддержаны авторами моделей сердца [2] со ссылкой на нашу работу.

2 Связь проводимости и энергетики кардиомиоцита

Проводимость кардиомиоцита это одна из его функций, требующих энергозатрат. В свою очередь, повышение возбуждения кардиомиоцита тренирует энергетическую эту клетку. Растет ее энергопродукция (параметр B_1 в модели) и ее структурные перестройки (параметр B_2). Как показывает прямое изучение нами модели энергетических качелей Селькова [3]-[4]. При большой энергопродукции B_1 могут возникать снижения частоты (это показывает прямое изучение поведения модели с ростом параметра B_{12}). Здесь модель хорошо описывает то, что у здорового человека тренировка не увеличивает в опасную сторону пульс человека (тахикардия), а может даже «оздоровительно» несколько понижать его. При дальнейшем росте энергонагрузки модель дает многочастотные, квазипериодические ритмы и хаос, химическую турбулентность по математическому механизму странного аттрактора. Сбои энергетики переходят в сбои проводимости. При нарушении проводимости сердечной мышцы, как известно, развиваются серьезные перебои работы сердца, которые приводят к снижению его функции, гибели участков сердечной ткани или к внезапной смерти. Таким образом вид нелинейных колебаний и их нелинейные характеристики для физиологического и медицинского коррелята этих режимов имеют важнейшее значение.

3 Фрактальные эффекты в нелинейной модели энергетики кардиомиоцита

Фрактальные явления Пер Бак описывает на примере лавин, развивающихся на склонах кучи песка, регулярно пополняемой источником просыпающегося песка сверху. Можно ли остановить катящуюся с горы лавину снега? Для этого нужно построить плотину на ее пути. Времени на это обычно нет. Поэтому срабатывает другой способ, можно стрелять из пушек в район схода лавины, и она сама построит себе плотину. Примерно такая метафора может описать метод, предложенный нами [5] для борьбы с хаосом в сердце. Изменение параметра B_2 , структурной перестройки клетки приводящей к защите клетки (в области биохимии клетки это достигается применением цитозащитных антиоксидантов, препаратов защиты от избытка жирных кислот, препаратами изменения воспалительных процессов в сосудах при перегрузке сердца работой, препаратами изменения тонуса сосудов, уровня простагландинов, уровня цитокинов) как бы возникает антилавина, купирующая неблагоприятное развитие хаотизации поведения энергетики и проводимости клетки. Этот же параметр может уменьшить и показатель Ляпунова для неблагоприятных турбулентных процессов в сердце. Понижается и амплитудность фрактальности, опасность неблагоприятных лавинных фрактальных эффектов в клетке. Лечение этими методами требует достаточного времени. От недель до месяцев или 2-3 лет [7]. Зато оно дает устойчивые результаты и отсутствие рецидива болезни, как при других методах.

Список литературы

- [1]. Тараненко А.М. Моделирование пространственно-временных характеристик активных биологических сред. В: ВИНТИ, деп. 1.02.89, N 1798-B89 Пушкино, 1989, 54 с.
- [2]. K.I. Agladze, V.I. Krinsky, A.M. Pertsov. Chaos in the non-stirred Belousov–Zhabotinsky reaction is induced by interaction of waves and stationary dissipative structures. *Nature*, v. 308, 1984, pp. 834 – 835.
- [3]. Сельков Е. Е., Тараненко А. М., Эффект депонирования без депо. *Биофизика*, 1991, 36(5), 850-854.
- [4]. Тараненко А.М., Сельков Е.Е. Анализ математической модели клеточных часов, описывающей механизм подавления паразитной рециркуляции субстратов. *Биофизика*, 1994, 39(3), 479-484.
- [5]. Пер Бак. Как работает природа. Теория самоорганизованной критичности. Издательство: Либроком. 2013 г. 276 стр.
- [6]. Тараненко А. М. Использование теоретических методов для коррекции кардиосклероза медленным управлением динамическим хаосом. *Естественные и технические науки*. 2013. № 2. С. 118-122.
- [7]. Горбунов А.Э., Тараненко А.М. Влияние пептидных регуляторов и энзимотерапии на динамику биохимических показателей метаболизма у пациентов с инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета. *Патогенез*. №1, 2008, с. 64-68.

Модификация метода Штрассера анализа кривой индукции флуоресценции³

С.С. Хрущев, Т.Ю. Плюснина, Г.Ю. Ризниченко

Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

styx@biophys.msu.ru

One of the methods for studying the efficiency of the photosynthetic apparatus is the analysis of fluorescence induction curve. Reto Strasser proposed a method for the analysis of induction curves, JIP-test, based on the quantitative characteristics of the different phases of the curve [1]. The method has been gaining popularity and is included in the automatic processing of induction curves using commercially available devices. However, the method has some drawbacks due to the fact that the characteristics of induction curves are tied to specific moments of time, while the location of the different phases of the induction curve can vary depending on biological species and experiment conditions. The objective of this work was to develop a more accurate method for determining the characteristics of the induction curve based on the mathematical analysis of the curve itself.

1 Кривые индукции флуоресценции для анализа эффективности фотосинтетического аппарата

Одним из основных биофизических методов, позволяющих оценивать эффективность первичных реакций фотосинтеза, является измерение индукции флуоресценции. Анализ экспериментальных кривых индукции флуоресценции широко используются исследователями для оценки активности фотосинтетического аппарата и влияния на него внешних факторов, например, при экологическом мониторинге.

Кривая индукции флуоресценции, построенная в логарифмическом масштабе по времени, как правило, представляет собой трехфазную кривую, называемую, в соответствии с отображаемыми фазами, OJIP (рис. 1). Интенсивность флуоресценции изменяется от некоего исходного уровня F_0 (после темновой адаптации растения) до максимального уровня F_M (при насыщающей интенсивности света). Фазы кривой OJ, JI и IP примерно соответствуют временам 0–2.5 мс, 0.3–20 мс и 20–300 мс и отражают этапы восстановления первичного хинона Q_A . Максимальный уровень F_M соответствует полному восстановлению Q_A . По характеру фаз кривой можно

судить, насколько эффективен электронный транспорт в начальных стадиях процессов фотосинтеза.

Рето Штрассером был разработан метод анализа индукционных кривых, позволяющий оценивать величину электронного потока на разных этапах переноса электрона в электрон транспортной цепи [1]. Метод основан на изучении выделенных фаз индукционной кривой. Основными параметрами индукционной кривой, используемыми для расчетов, являются: начальное значение уровня флуоресценции F_0 (отражает количество открытых реакционных центров в начальный момент времени), угол наклона кривой M_0 в начальный момент времени (отражает максимальную скорость восстановления первичного хинона Q_A), амплитуда фазы OJ F_J (отражает квазиравновесие между процессами восстановления и окисления Q_A), максимальный уровень F_M (отражает полное восстановление Q_A). Перечисленные параметры входят в многочисленные формулы для оценки эффективности электронного транспорта. Расчет таких формул по индукционным кривым является автоматической процедурой для многих промышленно выпускаемых приборов, таких как, например, M-PEA-2 и Aqua-Pen.

2 Модификация метода Штрассера

Несмотря на широкое использование метода Штрассера, у него существуют определенные недостатки, связанные с неточностью вычисления параметров. Определение параметров индукционной кривой ограничено как возможностями приборов, так и самим подходом, основанном на привязке фаз индукционной кривой к конкретным моментам времени. Так, в методе Штрассера значение F_0 в зависимости от разрешения прибора, определяется как $F(t)$ при 20 мкс или 50 мкс. Значение M_0 определяется, соответственно, как угол наклона кривой в точке $t = 20$ мкс ($t = 50$ мкс) из треугольника, достраиваемого на начальном участке кривой. F_J рассчитывается как значение $F(t)$ при 2 мс.

Математические методы анализа позволяют корректно выявлять особенности различных кривых. В задачу данной работы входило модифицировать метод Штрассера, сделать его более универсальным, таким образом, чтобы параметры кривой не были привязаны к конкретным моментам времени, а

³ The work is supported by grants RFBR 14-04-00326 and 14-04-00302

оценивались бы математическими методами, исходя из особенностей самой кривой. Поскольку F_0 подразумевает измерение флуоресценции в начальный момент времени, (что невозможно сделать с помощью прибора) для его определения мы аппроксимируем кривую до пересечения с осью ординат. Для определения M_0 (угла наклона кривой к оси абсцисс) рассчитывается точная производная в нулевой точке пересечения индукционной кривой с осью ординат. Более сложной процедурой является поиск параметра F_J , характеризующего момент замедления роста кривой $F(t)$ (квазистационарное состояние для Q_A). Сложность заключается как в формализации задачи (определении точки квазиравновесия), так и в том, что экспериментальная кривая представляет собой набор данных, осложненных шумом. Поэтому на первом этапе осуществлялся поиск функции, хорошо аппроксимирующей экспериментальные данные. Такой функцией может быть, например, сумма трех экспонент с разными характерными временами [2]. Мы рассмотрели более общую форму, представленную уравнением (1):

$$F(t) = F_0 + \int_0^{\infty} A(\tau)(1 - e^{-t/\tau}) d\tau, \quad (1)$$

где $A(\tau)$ имеет смысл спектральной плотности нарастания интенсивности флуоресценции. При численных расчетах используется дискретный аналог уравнения (1):

$$F(t) = F_0 + \sum_n A_n (1 - e^{-t/\tau_n}), \quad (2)$$

где характерные времена τ_n берутся на фиксированной логарифмической сетке.

Уравнение (2) может быть использовано для оценки амплитуд отдельных фаз индукции флуоресценции по экспериментально полученным кривым. Для решения этой задачи было написано программное обеспечение на языке Python. Аппроксимация функции (2) производится методом наименьших квадратов с дополнительным условием неотрицательности амплитуд A_n . На полученной спектрограмме выделяются области, соответствующие фазам J и I индукционной кривой, и амплитуды этих фаз получаются суммированием соответствующих амплитуд A_n . В том случае, если спектрограмма не содержит явно выраженных пиков, делается вывод о необходимости проведения повторного измерения кривой индукции флуоресценции при другой интенсивности возбуждающего света.

На рисунке 1 приведен пример обработки описанным методом экспериментальных данных по световой индукции флуоресценции в суспензии микроводорослей *Chlorella sp.* Экспериментальные

данные были получены с помощью разработанного на кафедре биофизики Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова прибора «МЕГА-25» [3]. Видно, что фаза OJ индукции флуоресценции имеет характерные времена, распределенные в диапазоне от 50 до 200 микросекунд.

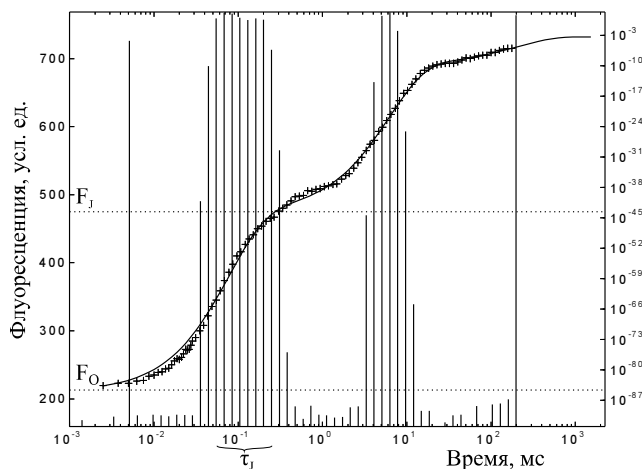


Рис.1. Кривая индукции флуоресценции для суспензии клеток микроводорослей *Chlorella sp.* (символы +) и ее аппроксимация по формуле (2) при $N = 64$ (сплошная линия). Пунктирными горизонтальными линиями показаны минимальная интенсивность флуоресценции F_0 и интенсивность флуоресценции в фазе J F_J . Вертикальными прямыми (по правой оси ординат) показаны амплитуды A_n

Предложенный в данной работе подход позволит точнее определять характеристики индукционных кривых в JIP-тесте для расчетов энергетических потоков первичных процессов фотосинтеза.

Список литературы

- [1] Strasser, B.J., Strasser, R.J., 1995. Measuring fast fluorescence transients to address environmental questions: the JIP-test. In: Mathis, P. (Ed.), *Photosynthesis: from Light to Biosphere*, Vol. V. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 977–980.
- [2] Т.Ю. Плюснина, Е.Н. Воронова, В.Н. Гольцев, С.И. Погосян, О.В. Яковлева, Г.Ю. Ризниченко, А.Б. Рубин. Редуцированная модель фотосистемы II для оценки характеристик фотосинтетического аппарата по данным индукции флуоресценции. Компьютерные исследования и моделирование, 4(4):943–958, 2012.
- [3] Погосян С.И., Гальчук С.В., Казимирко Ю.В., Конюхов И.В., Рубин А.Б. Применение флуориметра «МЕГА-25» для определения количества фитопланктона и оценки состояния его фотосинтетического аппарата // Вода: химия и экология. 2009. № 6. С. 34-40.

Кластер-анализ аминокислот на основе их пространственных контактов с нуклеотидами в ДНК-белковых комплексах

А.А. Анашкина⁽¹⁾, Е.Н. Кузнецов⁽²⁾, Н.Г. Есипова⁽¹⁾, В.Г. Туманян⁽¹⁾

ИМБ РАН⁽¹⁾, ИПУ РАН⁽²⁾
nastya@eimb.ru

We classified amino acids on the basis of protein-DNA contacts geometry and statistics. Crisp classification methods showed the existence of clustering invariants of amino acids at the lowest level of association. It was shown by fuzzy classification methods that six classes are optimal for protein-DNA recognition task.

1 Введение

1.1 Существующая проблема

Проблема специфичности взаимодействия ДНК-белок лежит в основе понимания механизмов экспрессии генов, а, следовательно, механизмов реализации генетической информации на различных уровнях строения биообъектов.

1.2 Постановка задачи

Аминокислотные остатки в составе белков, взаимодействующих с ДНК, образуют пространственные контакты с нуклеиновыми основаниями и сахарофосфатным остовом ДНК. Для поиска способов реализации белок-нуклеинового узнавания мы решили создать классификацию аминокислот на основе анализа геометрических характеристик структур комплексов белок-ДНК.

2 Разбиение Вороного-Делоне

Разбиение Вороного-Делоне разделяет пространство в структуре макромолекулы или комплекса между атомами [1]. В трехмерном пространстве область Вороного для атома является выпуклым многогранником (полиэдром). Область внутри многогранника лежит ближе к данному атому, чем к любому другому. Таким образом, контакт между двумя атомами определяется существованием общей грани полиэдра Вороного и характеризуется площадью данной грани. Контакт между аминокислотой и нуклеотидом определяется как совокупность контактов между их атомами. Площадь такого контакта определяется как сумма площадей граней составляющих его атомных контактов.

С помощью программы, реализующей трехмерное разбиение Вороного-Делоне для координат атомов структур в формате PDB исследовали 1937 структур комплексов белок-ДНК. Для этих структур была получена информация об атомных контактах, их

площадах, и расстояниях между контактирующими атомами. Программа для построения разбиения написана на языке C++, её исходный код доступен по запросу авторам статьи через электронную почту.

3 Модели случайно и неслучайно контактирующих химических единиц (аминокислот/нуклеотидов)

Для полноценной интерпретации полученных данных нам необходимо опираться на статистическую модель контактирующих аминокислот/нуклеотидов для того, чтобы оценить и выявить отклонения от случайных явлений. В приближении, что всю совокупность контактов между аминокислотами и нуклеотидами можно рассматривать как совокупность случайных и неслучайных контактов, а также рассматривая область взаимодействия между аминокислотой и нуклеотидом как поверхность, состоящую из граней атомных контактов, мы оценили распределение площади контакта на поверхности белок-ДНК интерфейса.

3.1 Случайные контакты

Предположим, что два круга с радиусом r бросают на некоторую квадратную область со стороной R случайным образом, и каждый раз фиксируют площадь перекрывания кругов. Найдем плотность

вероятности $\frac{dP}{dS}$ от площади пересечения S в

параметрическом виде:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dP}{dS} &= \frac{\pi L}{r(R-2r)^2 \sqrt{1 - \frac{L^2}{4r^2}}} \\ S(L) &= 2(r^2 \arcsin(\sqrt{1 - \frac{L^2}{4r^2}}) - \frac{Lr}{2} \sqrt{1 - \frac{L^2}{4r^2}}) \end{aligned} \right.,$$

где L – расстояние между центрами кругов.

3.2 Неслучайные контакты

Логично предположить, что специфические контакты обладают некоторой, отличной от нуля средней площадью контакта, обусловленной физико-химической природой взаимодействия остатков. Предположим, что специфические взаимодействия стремятся образовать максимально большой возможный контакт. В этом случае распределение расстояний между центрами кругов подчиняется

нормальному распределению, напоминая задачу о стрельбе по мишени. Выразим распределение площадей неслучайных контактов также в параметрическом виде:

$$\begin{cases} f(L) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(L-a)^2}{2\sigma^2}} \\ S(L) = 2(r^2 \arcsin(\sqrt{1 - \frac{L^2}{4r^2}}) - \frac{Lr}{2} \sqrt{1 - \frac{L^2}{4r^2}}) \end{cases}$$

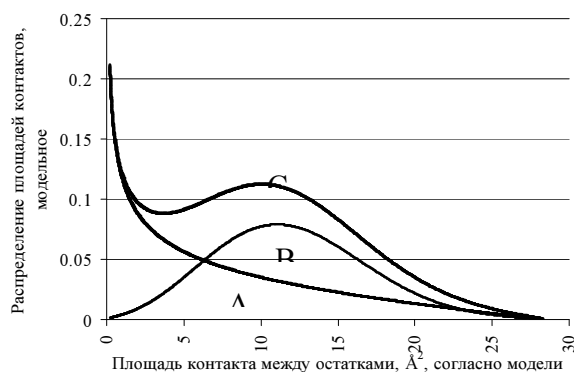


Рис. 1. Графики моделируют распределения площадей случайных (A) и специфических (B) контактов. (A) График распределения площади случайных контактов. (B) График распределения площади специфических контактов. (C) Сумма графиков (A) и (B). Параметры, использованные в данном случае: $R=20$, $r=3$, $a=3$, $\sigma=1$.

Была проанализирована гистограмма площади контакта между аминокислотами и нуклеотидами в 1937 белок-ДНК комплексах. Коэффициент корреляции между значениями гистограммы и модельной аппроксимацией составил 0,998. Параметры модели в этом случае были: $a=5.0$, $r=3.86$, $\sigma=1.79$, $R=20$. Соотношение площадей под распределениями A и B оказалось 0.349:0.651, т.е. можно сделать вывод, что неслучайные контакты составляют 34,9% от общего числа контактов.

4 Определение сходства аминокислотных остатков путем анализа матриц контактов и площадей контактов

Измерение близости между аминокислотами мы проводили на основе сравнения соответствующих строк в матрице контактов. В качестве меры близости (сходства) строк были использованы девять мер расстояния: D1–D4, D7–D10, D12 [2]. Далее анализ расстояний между соответствующими строками матрицы контактов проводили при помощи различных методов кластеризации.

Иерархические методы кластеризации включали метод ближней связи, дальней связи и метод средней связи. Неиерархические методы включали метод средних и метод Уорда с заданным числом классов от четырех до семи и с разными критериями кластеризации: Trace(W), Trace(W)/Median и Wilks' Lambda, где W – внутрикластерная ковариационная матрица [3].

5 Вариационный подход к задаче классификации аминокислотных остатков

Проведенный выше классификационный анализ аминокислот методами четкой классификации, с нашей точки зрения, не полностью описывает все многообразие их свойств. Общий вариационный подход к задаче классификационного анализа формулируется при помощи четырех основных категорий: классифицируемое множество объектов, класс допустимых классификаций, способ описания класса и функционал качества разбиения.

Критерий качества классификации в соответствии с методом обобщенного среднего строится следующим образом:

$$F(H, T) = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^N S(i, a_k) \varphi(h_{ik})$$

где принадлежность объекта i всем классам задается вектором $H_i = \{h_{i1}, \dots, h_{iK}\}$ [4]. Выбор функции φ и ограничения, накладываемые на функцию принадлежности объекта к классу h_{ik} , определяет конкретный тип размытости классификации.

5 Заключение

Впервые в данной работе в качестве исходной информации для классификации аминокислот используются данные о пространственных контактах между аминокислотными остатками и нуклеотидами в структурах комплексов белок-ДНК с учетом площади контакта. При помощи математической модели показано, что около 30% всех контактов между аминокислотами и нуклеотидами являются неслучайными. На основе классических методов кластер-анализа (иерархических, типа k-средних, и других) и с применением различных мер близости построены классификации аминокислотных остатков и проанализированы их свойства и выявлены инварианты кластеризации аминокислот. Показано, что применение размытой классификации позволяет более адекватно описывать разные аспекты белок-нуклеинового взаимодействия.

Список литературы

- [1] Anashkina A., Kuznetsov E., Esipova N., Tumanyan V. Comprehensive statistical analysis of residues interaction specificity at protein-protein interfaces // *Proteins*. — 2007. — Jun 1. — Т. 67, № 4. — С. 1060–77.
- [2] Раушенбах Г. В. Меры близости и сходства. /Анализ нечисловой информации в социологических исследованиях. — Москва: Наука, 1985. — С. 169–203.
- [3] Миркин Б. Г. Методы кластер-анализа для поддержки принятия решений: обзор. — Москва: ВШЭ, 2011. — 88 с.
- [4] Бауман Е. В., Блудян Н. О. Методы нахождения глобальных экстремумов функционалов в задаче классификационного анализа данных // *Труды Института проблем управления РАН*. — 2001. — Т. XIII.

Разбиение Вороного-Делоне выявляет типы контактов между атомами в разных молекулярных структурах⁴

А.А. Анашкина⁽¹⁾, Е.Н. Кузнецов⁽²⁾, Н.Г. Есипова⁽¹⁾, В.Г. Туманян⁽¹⁾

ИМБ РАН⁽¹⁾, ИПУ РАН⁽²⁾
nastya@eimb.ru

Voronoi-Delaunay tessellation reveals both contacts between atoms in 3D space of protein structure and some characteristics of these contacts as contact area and distance. Depending on the type of atoms involved in the contact there are different areas on the two-dimensional histogram “area/distance”.

1 Разбиение Вороного-Делоне

Разбиение Вороного-Делоне разделяет пространство между атомами в структуре макромолекулы или комплекса [1]. В трехмерном пространстве область Вороного для атома является выпуклым многогранником (полиэдром). Область внутри многогранника лежит ближе к данному атому, чем к любому другому. Таким образом, контакт между двумя атомами определяется существованием общей грани полиэдра Вороного и характеризуется площадью данной грани. Контакт между аминокислотой и аминокислотой определяется как совокупность контактов между их атомами. Площадь такого контакта определяется как сумма площадей граней составляющих его атомных контактов.

С помощью программы, реализующей трехмерное разбиение Вороного-Делоне для координат атомов структур в формате PDB, исследовали разные выборки структур белков, а также комплексов белок-белок. Для этих структур была получена информация об атомных контактах, их площадях, и расстояниях между контактирующими атомами. Мы исключили из рассмотрения атомы водорода в структурах, вследствие неоднозначности их расположения в пространстве. Программа для построения разбиения написана на языке C++, её исходный код доступен по запросу авторам статьи через электронную почту.

2 Двумерная гистограмма контактов «площадь/расстояние»

Все вычисленные с помощью разбиения Вороного-Делоне контакты между атомами в структурах комплексов далее анализировались по величине площади и контакта и расстояния между контактирующими атомами. С шагом 0.1 от 1.0 до 6.0 Å для расстояния и 0.1 от 0 до 10 Å² для площади контакта была построена двумерная гистограмма.

Далее производилась нормировка всех чисел в гистограмме на общее число рассмотренных контактов (рис.1, 2).

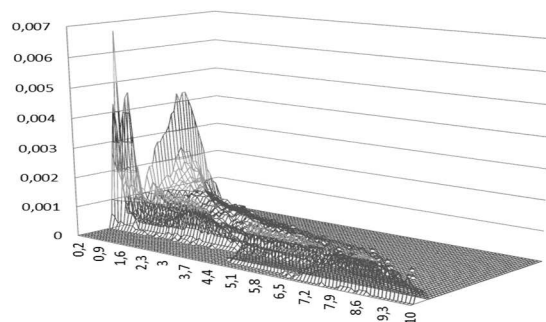


Рисунок 4. Двумерная нормированная гистограмма контактов по величине расстояния между атомами и площади межатомных контактов. Данные получены на выборке из 23 белковых структур. По оси X – величина площади контакта, по оси Y – расстояние между атомами, по оси Z – частота встречаемости контакта.

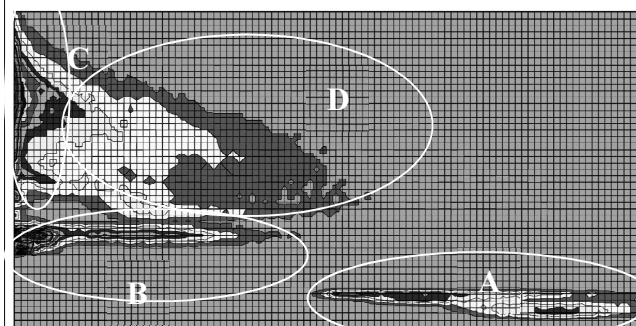


Рисунок 5. Двумерная нормированная гистограмма контактов по величине расстояния между атомами и площади межатомных контактов. Плоское отображение рис.1. Овалами выделены кластеры, соответствующие разным типам взаимодействий.

На рисунках 1 и 2 видно, что контакты образуют кластеры. Условно гистограмму можно разбить на четыре зоны. Так, в правом нижнем углу (зона А) два близко расположенных кластера соответствуют длине химической связи 1.2-1.6 Å и имеют большой характерный размер площади контакта 4.5-10.2 Å².

⁴ Работа поддержана грантом Президиума РАН “Молекулярная и клеточная биология”, а также грантами РФФИ 12-04-01776-А и 12-04-01776-а.

В зоне **В** расположены контакты с характерным расстоянием 2.2-2.6 Å. Внутри этой зоны различимы два кластера. Один из них имеет характерный размер площади контакта 1.2-4.0 Å². Второй имеет характерный размер 0.0-1.1 Å² и максимум в области контактов самого маленького размера.

В зоне **С** расположены контакты с маленькими площадями контактов (до 1.0 Å²) и расстояниями в диапазоне от 3.0 до 5.5 Å.

В зоне **Д** расположены контакты с расстояниями в диапазоне от 3.0 до 5.5 Å и площадями контактов от 1.0 до 8.0 Å².

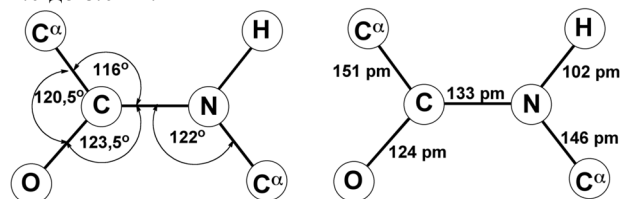


Рисунок 6. Расстояния и углы в пептидной связи белка.

Если учесть, что расстояния между атомами, участвующими в образовании химических связей, лежат в диапазоне 1.2-1.6 Å (см. рис.3), то контакты в зоне **А** соответствуют парам атомов, связанных ковалентной связью.

Зона **В** соответствует контактам между парами атомов, формирующих сильную водородную связь (см. таблицу 1) или дисульфидную связь (S-S мостик). Причем кластер с небольшими площадями контактов соответствует, по нашим данным, парным и множественным водородным связям, когда возникает «сетка» водородных связей.

Зоны **С** и **Д** образованы контактами, соответствующими слабым водородным и ван дер Ваальсовым взаимодействиям. В нашем представлении, зона **С** соответствует случайным контактам, образующимся путем пространственного сближения соответствующих атомов вследствие неслучайных контактов.

Таблица 2. Типы взаимодействий, их характерное расстояние и энергия, традиционно рассматриваемые в структуре белка

Тип взаимодействия	Энергия взаимодействия, ккал/моль	Характерное расстояние, Å
Ван дер Ваальсовы взаимодействия	0,01- 0,1	3.0-4.0
Водородные связи:		
слабые	0,1 - 1,0	3.0 – 3.5
средние	5.0-15.0	2.7-3.0

сильные	20.0	2.2-2.5
Ковалентная связь	40 - 200	1.0 – 2.0

3 Исследованные выборки белковых структур

Нами были исследованы несколько выборок белковых структур, в частности:

- выборка “ALPHA”: 348 структур с характеристикой SCOP «All alpha»;
- выборка “BETHA”: 57 структур с более 80% содержанием бета-структур;
- выборка “Best”: 143 структуры с разрешением лучше 0.9 Å;
- выборка “Native”: 23 структуры, к которым в литературе найдено 27 декоев (модельных, фальшивых структур, полученных методом «протаскивания» последовательности белка сквозь структуру существующего)
- выборка вышеупомянутых декоев “Decoys” из 27 модельных структур
- выборка “Large decoys” из 1199 модельных структур, полученных в результате эксперимента CASP для белка 1bg8 цепи А.

4 Результаты и обсуждение

Было показано, что существуют отличия в двумерных гистограммах «площадь/расстояние» между альфа- и бета- структурными белками. Показано, что, основная доля отличия между нативными и модельными белками лежит в зоне **В**, т.е. в искусственных структурах нарушается связность сетки водородных связей. Введя меру различия между двумерными гистограммами как расстояние Хэмминга (манхэттенское расстояние или «сити-блок») и рассматривая двумерные гистограммы для отдельных типов контактов, мы показали, что в наибольшей степени отличаются контакты между концами боковых радикалов аминокислот в нативных и фальшивых структурах. Это означает, что плохо предсказываются конформации боковых радикалов.

Перспективным представляется применение теории распознавания образов для дифференциации двумерных гистограмм контактов, с целью разделения нативных структур и декоев.

Также планируется применить разбиение Вороного-Делоне к структурам ДНК и белок-ДНК комплексов, и определить характерные локализации контактов разных типов.

Список литературы

- [1] Anashkina A., Kuznetsov E., Esipova N., Tumanyan V. Comprehensive statistical analysis of residues interaction specificity at protein-protein interfaces // Proteins. — 2007. — Jun 1. — Т. 67, № 4. — С. 1060–77.
- [2] Jeffrey, George A., An introduction to hydrogen bonding, Oxford University Press, 1997.

Декомпозиция структуры паттерна скрытой профильной периодичности в последовательностях ДНК

В.А.Кутыркин⁽¹⁾, М.Б.Чалей⁽²⁾

МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва⁽¹⁾, ИМПБ РАН, Пущино⁽²⁾
vkutyркиn@yandex.ru

Methods of random periodicity pattern decomposition are proposed for coding DNA sequences with latent profile periodicity. Specific properties observed in such sequences due to the triplet genetic code allowed significantly increase effectiveness of the decomposition.

1 Возможность декомпозиции паттерна скрытой профильной периодичности

Ранее было введено понятие скрытой профильной периодичности (профильности) в последовательностях ДНК [1]. Для распознавания наличия профильности в ДНК был разработан специальный спектрально-статистический подход [2,3]. Согласно этому подходу, последовательность ДНК рассматривается как реализация случайной строки, составленной из независимых случайных букв, каждая из которых задаётся вероятностным распределением четырёх букв алфавита ДНК, соответствующих четырём нуклеотидам (нукл.): А – аденину, Т – тимину, G – гуанину, С – цитозину. Такая случайная строка называется периодичной, если её можно представить в виде последовательного повторения некоторой подстроки, называемой паттерном периодичности. Если вся строка периодична, то она называется случайным тандемным повтором, определяемым таким паттерном. В этом случае паттерн, состоящий из строки случайных букв, определяет мульти-полиномиальную схему из N независимых испытаний, где N – длина случайного тандемного повтора и его реализаций (последовательностей ДНК). Если паттерн схематически представлен в виде строки $P=C_1...C_L$,

где $C_1,...,C_L$ – случайные буквы, то случайный тандемный повтор имеет вид $P...PC_1...C_M$, где $0 \leq M < L$. Следовательно, паттерн в виде заданной строки случайных букв определяет профиль мульти-полиномиальной схемы из N независимых испытаний. Таким образом, мульти-полиномиальная схема получена соответствующим сцеплением полиномиальных схем, каждая из которых определяется одной из случайных букв в составе паттерна.

Разработанный спектрально-статистический подход [2,3] позволяет оценить не только период скрытой профильной периодичности последовательностей ДНК, но и её случайный паттерн. При таком подходе статистическим материалом является анализируемая

последовательность ДНК, т.е. только одна реализация случайной строки. Поэтому, при формальном использовании спектрально-статистического подхода, в качестве оценки длины периода скрытой профильной периодичности может быть получен обертоном искомого периода и соответствующий ему паттерн периодичности. На практике, длина этого паттерна задаёт размер алфавита случайных букв тандемного повтора, реализацией которого предположительно является анализируемая последовательность ДНК. При более детальном анализе статистического материала можно улучшить оценку длины паттерна, тем самым сокращая размер алфавита случайного тандемного повтора. Оценка паттерна периодичности получается в виде профильной матрицы [2,3], в столбцах которой стоят вероятностные распределения соответствующих случайных букв этого паттерна. На практике, как правило, столбцы профильной матрицы оценки паттерна периодичности попарно различны, т.е. длина паттерна совпадает с размером алфавита случайных букв тандемного повтора. Но среди этих столбцов (на заданном уровне значимости) могут встречаться статистически неразличимые. Отождествив эти столбцы с одной случайной буквой, распределение которой получено усреднением этих столбцов, можно сократить размер алфавита случайного тандемного повтора. В результате получится декомпозиция паттерна скрытой профильной периодичности, ведущая к оптимизации оценки паттерна скрытой профильной периодичности анализируемой последовательности ДНК.

В предлагаемой работе исследуются случайные паттерны последовательностей ДНК кодирующих районов из генома человека, в которых наблюдается скрытая профильная периодичность. Как было показано ранее, в большинстве последовательностей кодирующих районов ДНК (CDS) наблюдается скрытая профильная периодичность, которая в некоторых случаях коррелирует с известными структурно-функциональными свойствами кодируемых белков [4]. Характерные свойства CDS, найденные в работах [2-4], позволяют значительно упростить процесс декомпозиции их паттернов периодичности. Методы, упрощающие декомпозицию паттернов скрытой периодичности в CDS, предлагаются в представляемой работе.

2 Пример декомпозиции паттерна скрытой профильной периодичности

Рассмотрим декомпозицию паттерна скрытой профильной периодичности для CDS гена

аполипопротеина А-II человека. Согласно спектрально-статистическому подходу [2,3], спектр отклонения от однородности на рис. 1а выявляет неоднородность этой последовательности. Её характеристический спектр на рис. 1б указывает на формальную оценку размера случайного паттерна скрытой профильности в 9 нуклеотидов. Однако, спектр отклонения от 3-профильности позволяет снизить эту оценку до 3 нукл., что не противоречит характеристическому спектру на рис. 1б., т.к. амплитуда пика на 9 нукл. незначительно отличается от других пиков на тест-периодах, кратных 3.

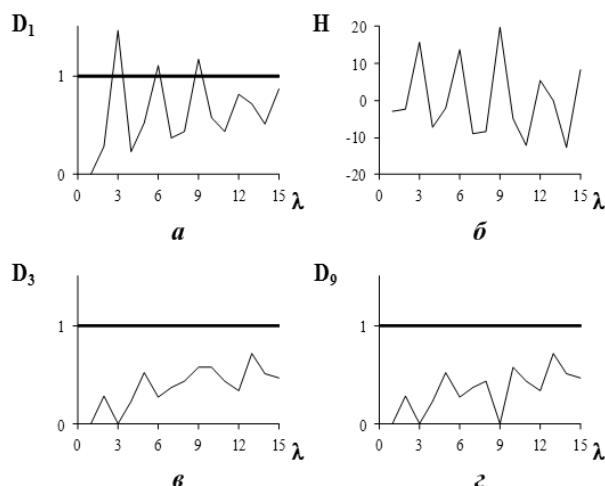


Рис. 1. Спектры D_L отклонения от L-профильности (а — $L=1$, в — $L=3$, г — $L=9$) и характеристический спектр (б) кодирующего района гена аполипопротеина А-II (KEGG, hsa:336, 303 нукл.).

Последовательное разбиение рассматриваемой CDS-последовательности на триплеты индуцирует три подпоследовательности, каждая из которых образована нуклеотидами, соответствующими трём позициям такого разбиения на триплеты. В этих трёх подпоследовательностях рассматриваемой CDS-последовательности, согласно рис. 2(а–в), выявляется однородность, т.е. скрытая периодичность в одну случайную букву. Оценки профильных матриц паттернов периодичности, состоящих из одного столбца, для этих трёх подпоследовательностей, соответствующих первой, второй и третьей позициям триплетов, приведены на рис. 2г. Фактически, эти три столбца образуют матрицу случайного паттерна 3-профильной периодичности полной CDS-последовательности. Графическая визуализация столбцов этой матрицы показана на рис. 2д, где можно видеть сходство графического представления случайных букв в первой и третьей позициях паттерна периодичности анализируемой CDS-последовательности. Согласно критерию Пирсона (на уровне значимости 5%), эти случайные буквы статистически неотличимы. Поэтому они отождествляются с одной случайной буквой C_1 ,

имеющей усреднённое распределение $(0.23 \ 0.17 \ 0.35 \ 0.26)^T$. Если случайную букву во второй позиции паттерна периодичности анализируемой CDS-последовательности обозначить символом C_2 , то этот паттерн периодичности представится в виде $C_1 C_2 C_1$, т.е. алфавит паттерна скрытой 3-профильности на самом деле состоит из двух букв.

В работе [4] приводятся более сложные примеры декомпозиции паттернов скрытой профильной периодичности в CDS-последовательностях. Показано, что с помощью такой декомпозиции возможно в несколько раз сократить размер алфавита случайного паттерна скрытой профильной периодичности.

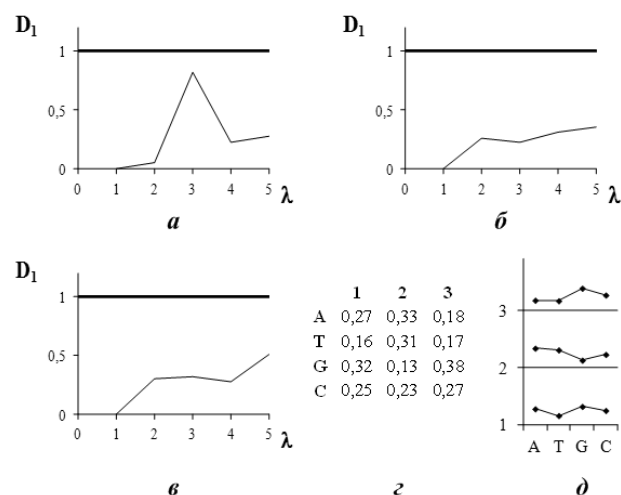


Рис. 2. Спектры D_1 отклонения от 1-профильности (однородности) производных подпоследовательностей, соответствующих позициям триплетов гена аполипопротеина А-II (KEGG, hsa:336, 303 нукл.) (а — первая, б — вторая, в — третья позиция). г — Матрица паттерна 3-профильной периодичности гена аполипопротеина А-II и д — её визуализация по позициям периода.

Список литературы

- [1] M. Chaley, V. Kutyrkin. Model of perfect tandem repeat with random pattern and empirical homogeneity testing poly-criteria for latent periodicity revelation in biological sequences. *Math. Biosci.*, volume 211, pages 186-204, 2008.
- [2] M. Chaley, V. Kutyrkin. Profile-statistical periodicity of DNA coding regions, *DNA Res.*, volume 18, pages 353-362, 2011.
- [3] М.Б. Чалей, В.А. Кутыркин. Распознавание скрытой периодичности в последовательностях ДНК. *Мат. биол. и биоинф.*, том 8, №2, с. 502-512, 2013.
- [4] В. А. Кутыркин, М. Б. Чалей. Распознавание различных уровней в организации кодирования генетической информации. *Вестник МГТУ им. Н.Э.Баумана. Сер. Естественные науки*, спец. выпуск Математическое моделирование, с. 200-215, 2011.

Распознавание скрытой периодичности в последовательностях ДНК

М.Б. Чалей⁽¹⁾, В.А. Кутыркин⁽²⁾

ИМПБ РАН, Пущино⁽¹⁾, МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва⁽²⁾
maramaria@yandex.ru

General principles of latent periodicity recognition in textual strings are considered. These principles are demonstrated by the example of spectral-statistical approach to DNA sequence analysis. Spectral-statistical approach is compared with other methods for revealing the latent periodicity.

1 Общие принципы распознавания скрытой периодичности в текстовых строках

Проблема выявления скрытой периодичности в текстовых строках и, в частности, в последовательностях ДНК подробно рассматривалась в работах [5, 6]. В них особо подчёркивалось, что многие методы поиска скрытой периодичности в ДНК ориентированы на выделение всего лишь необходимых признаков наличия периодичности в анализируемых последовательностях. Например, это могут быть высокие значения амплитуд в Фурье-спектрах, значительный уровень отклонения от однородности или других усреднённых показателей и т. п. Если для выявления скрытой периодичности используются только необходимые признаки, то без достоверного распознавания эталона они не являются достаточными. В таком случае следует называть эти признаки косвенными.

Для достоверного распознавания скрытой периодичности необходимо привести эталон периодической строки, к которому достаточно близка анализируемая последовательность ДНК. Например, близость размытого тандемного повтора к эталону (совершенному тандемному повтору выводимого текстового консенсус-паттерна) в базе TRDB [1, 2] оценивается с помощью небольшого числа (~20%) фиксируемых повреждений (вставок, делеций и замен букв алфавита ДНК) по отношению к эталону. Аналогичный подход используется в базе HeteroGenome [3], где для районов скрытой периодичности, найденных с помощью необходимых, косвенных, признаков, предлагается подтверждение их периодичности на основе визуального анализа последовательности ДНК, представленной столбцом непрерывных подстрок с длиной предполагаемого паттерна.

Ранее в работе [4] был предложен новый тип скрытой периодичности, названный скрытой профильной периодичностью или профильностью. Было показано, что такое новое понятие скрытой периодичности обобщает понятие размытого тандемного повтора. В настоящей работе представлены методы распознавания скрытой профильности в последовательностях ДНК. Для оценки периода скрытой профильности используется

количественный критерий, выступающий в качестве необходимого признака наличия скрытой периодичности в последовательности ДНК. На основе этой оценки и статистической структуры анализируемой последовательности предлагается случайный паттерн периодичности, индуцирующий эталонную случайную строку. Далее предлагаются достаточные признаки наличия скрытой периодичности в анализируемой последовательности ДНК. Эти достаточные признаки основаны, в том числе на статистических критериях, оценивающих близость анализируемой последовательности к эталонной случайной строке. Следовательно, такие методы позволяют рассматривать анализируемую последовательность как реализацию совершенной случайной периодической строки (эталона).

2 Спектрально-статистический подход к распознаванию скрытой периодичности в последовательностях ДНК

2.1 Модель эталона скрытой профильной периодичности

В основе модели скрытой профильности рассматривается мульти-полиномиальная схема испытаний. Эта схема индуцируется упорядоченным набором из последовательных полиномиальных схем с четырьмя исходами (4 буквы алфавита ДНК). Следовательно, в каждом испытании реализуется случайная буква, которая описывается вероятностным распределением букв алфавита ДНК. В первом испытании этой мульти-полиномиальной схемы реализуется первая случайная буква (полиномиальная схема), во втором – вторая, ..., в L -ом – L -ая случайная буква (полиномиальная схема). Затем, такая последовательность из набора L испытаний повторяется. На заключительном этапе испытаний может повториться менее L реализаций таких случайных букв. Для всей мульти-полиномиальной схемы описанный выше упорядоченный набор из L полиномиальных схем образует её профиль или паттерн, составленный из независимых случайных букв и называемый далее паттерном профильной периодичности. Эту мульти-полиномиальную схему можно рассматривать как случайную строку из перечисленных независимых случайных букв. Следовательно, эталоном для скрытой профильности является совершенный тандемный повтор, паттерн периодичности которого представлен случайной строкой из L независимых случайных букв. Такой совершенный повтор длиной n , также являющийся

случайной строкой, далее будет называться профильной строкой, для которой используется обозначение $Tdm_L(\pi_0, n)$. В этом обозначении π_0 – матрица размера $4 \times L$, каждый столбец которой определяет набор вероятностей для 4-х букв алфавита ДНК в соответствующей случайной букве (полиномиальной схеме) её паттерна периодичности, являющегося случайной строкой, обозначаемой выражением $Str_L(\pi_0)$.

2.2 Оценка паттерна эталона скрытой профильной периодичности

Пусть str – текстовая строка длины n в алфавите $A = \langle a_1, \dots, a_K \rangle$, анализируемая на наличие скрытой профильности. Для того, чтобы проверить является ли тестируемый период λ периодом скрытой профильной периодичности, используется статистика

$$\psi(\Pi_{str}(\lambda), \Pi_{Tdm_\Lambda}(\lambda), n) = \frac{n}{\lambda} \sum_{j=1}^{\lambda} \sum_{i=1}^K \frac{(\pi_j^{*i} - \pi_j^i)^2}{\pi_j^i}, \quad (1)$$

где $\Pi_{str}(\lambda) = (\pi_j^{*i})_{\lambda}^K$ и $\Pi_{Tdm_\Lambda}(\lambda) = (\pi_j^i)_{\lambda}^K$ – λ -профильные матрицы текстовой строки str и Λ -профильной строки $Tdm_\Lambda = Tdm_\Lambda(\Pi_{str}(\Lambda), n)$, соответственно. Кроме того, вводимая статистика имеет χ^2 -распределение с $(K-1)(\lambda-1)$ степенями свободы при $\frac{n}{\lambda} > 5K$, если строку str можно рассматривать как реализацию строки Tdm_Λ .

Статистика (1) позволяет создать спектр D_1 отклонения строки str от однородности (1-профильности), который на тест-периоде λ принимает значение:

$$D_1(\lambda) = \frac{\psi(\Pi_{str}(\lambda), \Pi_{Tdm_1}(\lambda), n)}{\chi_{crit}^2((K-1)(\lambda-1), \alpha)}, \quad (2)$$

где $Tdm_1 = Tdm_1(\Pi_{str}(1), n)$ и $\chi_{crit}^2(N, \alpha)$ – критическое значение χ_N^2 -распределения на уровне значимости $\alpha = 0.05$.

Если в формуле (2) $D_1 < 1$, то строка str признаётся однородной, т. е. её период профильной периодичности равен 1. В противном случае, строка признаётся неоднородной. Неоднородную строку можно анализировать на наличие в ней скрытой L -профильной периодичности, когда скрытый период $L > 1$. Для получения оценки такого скрытого периода может использоваться характеристический спектр C , принимающий на тест-периоде λ значение:

$$C(\lambda) = \psi(\Pi_{str}(\lambda), \Pi_{Tdm_\Lambda}(\lambda), n) - M(\chi_{(K-1)(\lambda-1)}^2), \quad (3)$$

где $M(\chi_N^2)$ – математическое ожидание χ_N^2 -распределения с N степенями свободы. Для оценки скрытого периода было предложено следующее эффективное правило. Первый тест-период L с ярко выраженным максимальным значением спектра C служит оценкой скрытого периода в строке str .

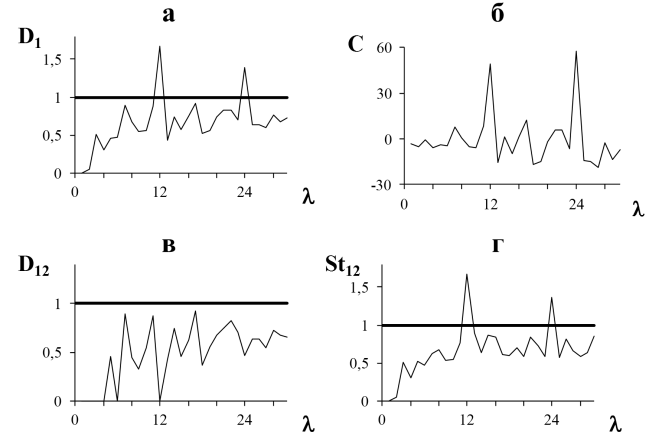


Рис. 1. Спектры последовательности ДНК из генома *A. thaliana*, хромосомы IV (индексы: 4904045 – 4904399). (а) Спектр D_1 отклонения от однородности (1-профильности). (б) Характеристический спектр. (в) Спектр D_L отклонения от L -профильности, где $L=12$. (г) Статистическая реконструкция St_L ($L=12$) спектра D_1 на рис. 1,а.

Пусть L – оценка скрытого периода, полученная указанным выше способом. Тогда с помощью статистики (1) вводится спектр D_L отклонения строки str от L -профильности, принимающий на тест-периоде λ значение:

$$D_L(\lambda) = \frac{\psi(\Pi_{str}(\lambda), \Pi_{Tdm_L}(\lambda), n)}{\chi_{crit}^2((K-1)(\lambda-1), \alpha)}, \quad (4)$$

где $Tdm_L = Tdm_L(\Pi_{str}(L), n)$ и $\chi_{crit}^2(N, \alpha)$ – критическое значение χ_N^2 -распределения на уровне значимости $\alpha = 0.05$. Если $D_L < 1$, то принимается гипотеза о том, что в строке str наблюдается скрытая L -профильность, т. е. её период профильной периодичности равен L . В противном случае, принимается гипотеза об отсутствии скрытой L -профильности в строке str .

На рисунке 1,а показан спектр отклонения от однородности для последовательности ДНК, не являющейся размытым тандемным повтором. Согласно выработанному правилу (см. формулу (2) и текст к ней) эти последовательности признаются неоднородными. Анализ характеристического спектра (рис. 1,б) этой последовательности ДНК позволяет выбрать в качестве оценки периода скрытой

профильной периодичности значение $L = 12$. Спектр отклонения от L -профильности, приведённый на рисунке 1,в, согласно предложенному критерию согласия (см. формулу (4) и текст к ней), подтверждают правильность предложенных оценок периодов скрытой профильности.

2.2 Методы реконструкции спектра отклонения от однородности для подтверждения оценки паттерна эталона скрытой профильной периодичности

Пусть для строки str принята гипотеза о наличии в ней скрытой L -профильности, следовательно, строку str можно рассматривать, как реализацию L -профильной строки $Tdm_L = Tdm_L(\Pi_{str}(L), n)$, так как профильно-матричный спектр строки str , согласно критерию согласия Пирсона (см. формулу (4) и текст к ней), статистически неотличим от профильно-матричного спектра строки Tdm_L . В этом случае паттерн строки Tdm_L служит оценкой паттерна эталона для скрытой L -профильности в строке str .

Поскольку для анализируемой строки str при создании эталона $Tdm_L = Tdm_L(\Pi_{str}(L), n)$ L -профильной периодичности используется критерий согласия, то для оценки полученного паттерна этой скрытой профильной периодичности можно получить дополнительное подтверждение. В работах [4, 5] в качестве такого подтверждения был предложен метод сравнения спектров D_1 (см. (2)) и Th_L отклонения от однородности строк str и Tdm_L , соответственно. Спектр D_1 выбран как наиболее информативный по отношению к статистической структуре строки str . По аналогии с формулой (2) в качестве спектра Th_L отклонения от однородности строки Tdm_L на тест-периоде λ принимается формула:

$$Th_L(\lambda) = \frac{\psi(\Pi_{Tdm_L}(\lambda), \Pi_{Tdm_L}(\lambda), n)}{\chi_{crit}^2((K-1)(\lambda-1), \alpha)}. \quad (5)$$

Фактически, спектр Th_L является теоретической реконструкцией спектра D_1 строки str и, в случае корректности оценки паттерна эталона скрытой периодичности, спектр Th_L имеет наглядное сходство со спектром D_1 . Для подтверждения выявленной скрытой L -профильной периодичности можно использовать и статистическую реконструкцию спектра D_1 анализируемой строки str . В этом случае с помощью выборочной L -профильной матрицы $\Pi_{str}(L)$, используя датчик случайных чисел создаётся строка str^* – статистический аналог строки str . Для строки str^*

вычисляется спектр отклонения от однородности, обозначаемый St_L . При достаточной длине строки str , в случае корректности оценки паттерна эталона скрытой периодичности, спектр St_L имеет наглядное сходство со спектром D_1 (см. рис. 1,а и рис. 1,г).

3 Заключение

В настоящей работе предложены методы распознавания скрытой профильной периодичности в последовательностях ДНК. Понятие скрытой профильной периодичности обобщает понятие размытого тандемного повтора для последовательности ДНК. В отличие от размытого тандемного повтора в качестве паттерна скрытой L -профильной периодичности предлагается не текстовой консенсус-паттерн, а случайная строка $Str_L(\pi_0)$, состоящая из L независимых случайных букв. Профильная матрица π_0 этой случайной строки однозначно определяет этот паттерн $Str_L(\pi_0)$ и поэтому называется его матрицей. Например, для рассмотренных в предыдущем разделе последовательности ДНК *A. thaliana* (см. рис. 1), не являющейся размытым тандемным повтором, была найдена оценка паттерна скрытой профильной периодичности, матрица которого показана на рис. 2.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.17	0.13	0.27	0.23	0.37	0.53	0.53	0.59	0.34	0.24	0.28	0.14
T	0.47	0.47	0.47	0.40	0.20	0.13	0.30	0.28	0.48	0.66	0.59	0.69
G	0.23	0.33	0.20	0.23	0.37	0.13	0.07	0.07	0.03	0.03	0.07	0.03
C	0.13	0.07	0.07	0.13	0.07	0.20	0.10	0.07	0.14	0.07	0.07	0.14

Рис. 2. Оценка матрицы паттерна скрытой профильной периодичности, выявленной в последовательности ДНК *A. thaliana*, хромосомы IV (индексы: 4904045 – 4904399).

Список литературы

- [1] Tandem Repeats Database Web site, 2014. <http://tandem.bu.edu>
- [2] G. Benson. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucl. Acids Res.*, volume 27, pages 573-580, 1999.
- [3] M. Chaley, V. Kutyrkin, G. Tulbasheva, E. Teplukhina, N. Nazipova. HeteroGenome: database of genome periodicity. *Database*, pages 1–18, doi: 10.1093/database/bau040, 2014.
- [4] M. Chaley, V. Kutyrkin. Profile-Statistical Periodicity of DNA Coding Regions. *DNA Res.*, volume 18, pages 353-362, 2011.
- [5] М.Б. Чалей, В.А. Кутыркин. Распознавание скрытой периодичности в последовательностях ДНК. *Мат. биол. и биоинф.*, том 8, №2, с. 502-512, 2013.
- [6] В.А. Кутыркин, М.Б. Чалей. Спектрально-статистический подход к распознаванию скрытой профильной периодичности в последовательностях ДНК. *Мат. биол. и биоинф.*, том 9, №1, с. 33-62, 2014.

Исследование участков скрытой периодичности в геномах эукариотических организмов

М.Б.Чалей, Е.И.Теплухина, Г.Э.Тюльбашева, Н.Н.Назипова

Институт математических проблем биологии РАН

maramaria@yandex.ru, nnn@impb.psn.ru

Analysis of the data from the first release of HeteroGenome database, collecting the revealed regions of latent periodicity in the genomes of a number of eukaryotic organisms, is presented. Tandem repeats with different conservation of a pattern copies, including the highly diverged repeats, were identified in a number of eukaryotic genomes. An analysis of quantitative and qualitative content (corresponding to the divergence levels) of the latent periodicity regions over all the chromosomes of the considered organisms revealed the characteristic types of periodicity in a genome of each organism. A repertoire of period lengths were revealed in the genomes. HeteroGenome offers some additional possibilities for its' data analysis and is available at URL: http://www.jcbi.ru/lp_base/.

В данной работе был проведен количественный и качественный анализ данных о районах скрытой периодичности в геномах эукариот, которые на настоящий момент секвенированы полностью. Для поиска таких районов был применён спектрально-статистический подход [1], с помощью которого можно выделять чрезвычайно размытые тандемные повторы, для которых средняя степень дивергенции копий паттерна составляет ~50%. Результаты поиска районов скрытой периодичности в полных геномах модельных организмов *S. cerevisiae*, *A. thaliana*, *C. elegans* и *D. melanogaster* вошли в базу данных HeteroGenome (http://www.jcbi.ru/lp_base/) [2].

Комплекс программ, созданный для поиска районов скрытой периодичности, одинаково хорошо выявляет как микросателлиты с длиной паттерна от 2 нукл., так и минисателлиты с паттерном ~ 10 – 100 нукл. наряду с мегасателлитами, имеющими паттерн длиной от 100 до 2000 нукл. Минимальное количество копий в выявляемых размытых тандемных повторах – две.

В исследовании эволюции и функционального значения районов скрытой периодичности в геноме немаловажным количественным показателем является доля таких районов от длины полного генома (табл. 1). Неизбыточные данные о районах достоверной неоднородности в базе HeteroGenome позволяют достаточно точно оценить, какой процент анализируемых геномов модельных организмов занимают тандемные повторы (включая сильно размытые повторы). Большую часть таких районов периодичности составляют микро- и минисателлиты. Сравнив процентные доли районов скрытой

периодичности между хромосомами каждого организма, можно сказать, что с ростом длины хромосомы процент покрытия имеет тенденцию к некоторой стабильности.

Таблица 1. Доля районов неоднородности (скрытой периодичности) в геномах анализируемых модельных организмов

	Длина генома, нукл.	Общая длина выявленных районов, нукл.	Доля районов неоднородн., %
<i>S. cer.</i>	12070900	419909	3.5
<i>A. tha.</i>	119146348	4247672	3.6
<i>C. ele.</i>	100269917	6692629	6.7
<i>D. mel.</i>	120381546	5108483	4.2

Отдельно для групп микро- (длина периода от 2 до 10 нукл.), мини- (от 11 до 100 нукл.) и мегасателлитов (от 101 до 2000 нукл.) определен процент от длины каждой хромосомы, занимаемый тандемными повторами разной степени размытости.

Согласно данным базы HeteroGenome для каждой хромосомы четырёх вышеперечисленных организмов были построены гистограммы распределения выявленных районов скрытой периодичности в соответствии с уровнем сохранности периодической структуры.

С этой целью каждая хромосома разбивалась на последовательные фрагменты равной длины, соответствующей 0,5% от длины всей хромосомы. Для каждого фрагмента определялась суммарная длина (в нуклеотидах) районов скрытой периодичности, выявленных в его границах. Такая длина, нормированная на длину всей хромосомы, и умноженная на 100%, рассматривалась как часть общей доли скрытой периодичности хромосомы, заключённой в рассматриваемом фрагменте. Кроме того, для каждой хромосомы были получены распределения плотности районов скрытой периодичности по трём классам периодичности, т.е. для микро-, мини- и мегасателлитам. Рис. 1

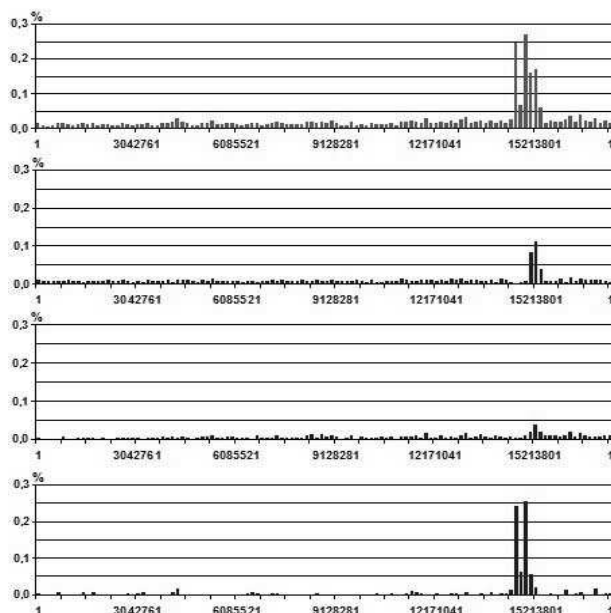


Рис. 1. Разложение общего распределения плотности районов скрытой периодичности, выявленных на хромосоме I из генома *A. thaliana* (верхняя гистограмма), по трём классам периодичности (микро-, мини-, и мегасателлиты).

Таблица 2. Общее количество нуклеотидов из групп HeteroGenome, находящихся в составе генов, экзонов и интронов

Организм	число нуклеотидов из групп HeteroGenome / число соответствующих функциональных нуклеотидов в геноме		
	гены	экзоны	интроны
<i>S. cer.</i>	354459 / 8829668, (4%)	352781 / 8737430, (4%)	448 / 64756, (0,7%)
<i>A. tha.</i>	2037728 / 70751773, (3%)	1601059 / 40167753, (4%)	296614 / 19355644, (1,5%)
<i>C. ele.</i>	3816463 / 60377579, (6,3%)	1479515 / 27267246, (5,4%)	402554 / 32373603, (10%)
<i>D. mel.</i>	3786123 / 79344223, (4,8%)	3410523 / 28271547, (12%)	4419548 / 49121309, (9%)

демонстрирует распределение плотности районов скрытой периодичности на хромосоме I из генома *A. thaliana*.

Распределения плотности районов скрытой периодичности на хромосомах демонстрируют их хромосомоспецифичность. По-видимому, картина распределения районов периодичности является уникальной характеристикой каждой хромосомы и отражает паттерн пространственного позиционирования транскрипционно активной ДНК.

Используя графический интерфейс Sequence Viewer (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/sviewer>), для любого района неоднородности в базе HeteroGenome можно получить сведения о пересечении с аннотированными последовательностями исследуемого генома.

Анализ распределения данных базы между функциональными (аннотированными в GenBank) и нефункциональными последовательностями ДНК генома показал, что больше половины районов скрытой периодичности выявлено в генах, кодирующих белки. В таблице 2 приведены данные по участкам периодичности, попадающим в гены, в скобках приводится процентная доля от общей длины генов, экзонов и интронов в геноме.

Полученные значения длин паттернов скрытой периодичности были проанализированы по частоте встречаемости на каждой хромосоме для каждого организма. Геном каждого организма имеет специфический репертуар (ряд значений длин паттернов скрытой периодичности), однако внутри генома репертуар всех хромосом практически совпадает. Некоторые организмы имеют небогатые репертуары с четко определяемыми значениями характерных длин периодов, как, например, для дрожжей (*S. cerevisiae*) и мухи (*D. melanogaster*) практически все характерные длины периодов кратны трем. Для двух других организмов наблюдается большое разнообразие значений длин периодов. Предположительно, оно является следствием активно идущих процессов рекомбинации и дупликации в геноме.

Работа была выполнена при поддержке гранта № 12-07-00530 Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Список литературы

- [1] Chaley, M.B., Nazipova, N.N. and Kutyrkin, V.A. Statistical methods for detecting latent periodicity patterns in biological sequences: the case of small-size samples. *Pattern Recogn. Image Anal.* 2009. Vol. 19. P. 358–367.
- [2] M. Chaley, V. Kutyrkin, G. Tulbasheva, E. Teplukhina, N. Nazipova. *HeteroGenome: database of genome periodicity. Database.* 2014, Vol. 2014. P. 1–18. doi: 10.1093/database/bau040.

Спектрально-аналитический метод распознавания повторов в геномах и белках

А.Н. Панкратов

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия
pan@impb.ru

Proposed and elaborated method for recognition of repeats is an effective tool for studying both the nucleotide and amino acid sequences, as well as their spatial structures. Its effectiveness may be due to both new opportunities when approximating a formalized description of the structures, as well as high performance as compared with the methods of discrete mathematics.

1 Введение

Спектрально-аналитический подход является комбинированным численно-аналитическим методом решения информационных задач, основанным на представлении функций отрезками ортогональных рядов с последующей обработкой в пространстве коэффициентов разложения.

Его применение к задаче поиска повторов в биоинформационных последовательностях показано в работах [1-3]. Адаптация метода к задачам биоинформатики потребовала обобщения ее некоторых идей с применением принципов спектрально-аналитического подхода.

В докладе рассматриваются основные идеи, относящиеся к обоснованию метода, а также результаты их применения к задачам биоинформатики.

2 Спектрально-аналитический метод

Метод основан на спектральном анализе функций, составляющих описание объекта, в качестве которых использовались следующие характеристические кривые: GC- и GA- состав для ДНК, кривизна и кручение для пространственной кривой, свойство гидрофобности каждого остатка аминокислотной последовательности, торсионные углы φ и ψ вдоль основной цепи пространственной укладки белковой молекулы.

При выборе характеристических кривых важны следующие свойства:

- 1) полнота и адекватность описания;
- 2) плавность изменения характеристики.

Полнота описания означает, что исходная последовательность может быть восстановлена по характеристическим кривым. Например, в случае анализа первичной последовательности ДНК полным описанием служит пара кривых GC-, GA-содержания, т.к. было доказано, что нуклеотидная последовательность однозначно восстанавливается по ним при наличии начальных данных. В случае анализа

пространственной структуры белка полным описанием служит пара кривых кривизны и кручения, составляющих натуральное уравнение кривой, описывающей ход основной цепи макромолекулы в пространстве.

Второе свойство требуется для того, чтобы повторы оценивать по форме изменения характеристик. Его выполнение в случае символьных последовательностей обеспечивается тем, что вычисляются кривые содержания подмножества нуклеотидов в окне заданной длины вдоль последовательности макромолекулы. К этому типу кривых относится хорошо известная и изученная в биоинформатике кривая GC-содержания. При этом размер окна, который является параметром такого описания, вводит фактически понятие масштаба для рассматриваемой символьной последовательности. Было показано, что в общем случае для произвольной символьной последовательности существует базис из $\log_2 M$ кривых содержания, где M – мощность алфавита последовательности. Таким образом, базис кривых содержания символьной последовательности позволяет свести задачу поиска повторов из области дискретной математики в область непрерывного анализа.

Характеристические кривые, которые составляют описание объекта, разбиваются на перекрывающиеся фрагменты длины W с шагом d . После этого производится попарно сравнение всех фрагментов f_i, g_i , рассматриваемых как дискретные функции с нумерацией отсчетов в пределах окна длины W , на основе стандартной метрики:

$$\rho(f, g) = (f - g, f - g) = \frac{1}{W} \sum_{i=1}^W (f_i - g_i)^2$$

Для распознавания повторов используется следующее решающее правило: если $\rho < \varepsilon$, где ε – пороговое значение, то фрагменты считаются похожими, а если $\rho \geq \varepsilon$, фрагменты не похожи.

При наличии нескольких характеристических кривых, составляющих возможно более полное описание объекта, распознавание по ним ведется одновременно. Такой подход улучшает устойчивость распознавания к ошибкам. Это следует из того, что решающее правило срабатывает в районе минимумов метрики ρ , рассматриваемой как функции от номера фрагмента. Таким образом, множество минимумов определяет множество кандидатов на повтор. В случае двух признаков, например, GC- и GA- кривых, двух торсионных углов цепи белка, кривизны и кручения кривой в пространстве, множество повторов берется

как пересечение множеств кандидатов на повтор, полученных по каждому из признаков отдельно.

После проведения этих операций результаты сравнения отображаются на точечной матрице, одна точка на которой, однако, соответствует сравнению двух целых фрагментов, а не просто сайтов последовательности. Точечная матрица является одним из наглядных стандартных представлений результатов сравнения двух последовательностей, позволяющим отобразить выравнивание неточных повторов, а также их взаимное расположение. Обобщенная точечная матрица позволяет получить новые возможности для выравнивания неточных повторов. Например, было показано, что неточный протяженный тандемный повтор может быть отображен совершенным квадратом на точечной матрице. Это достигается за счет правильного подбора соотношения между размерами окна и шага окна аппроксимации. На основе этого важного результата построен полностью автоматизированный метод распознавания тандемных повторов и найдены неизвестные ранее повторы.

Построение точечной матрицы является по определению квадратичным по сложности вычислительным процессом, т.е. зависит от произведения длин анализируемых последовательностей. Поэтому критически важными с самого начала развития метода были вопросы его вычислительной сложности.

Для сокращения вычислений расстояний между фрагментами используется аппроксимация отрезком ортонормированного ряда. Поэтому оценка расстояния осуществляется по формуле:

$$\rho(f, g) = \sum_{i=1}^N (c_i - d_i)^2$$

где c_i, d_i – коэффициенты разложения ряда Фурье, а N – их количество.

Использование спектрального разложения позволяет не только экономно производить оценку расстояния, но также производить преобразования для оценки инвертированных и комплементарных последовательностей в пространстве коэффициентов разложения, что означает одновременное распознавание всех типов повторов без преобразования самой последовательности.

Наконец введенные функциями содержания естественное понятие масштаба при анализе нуклеотидных последовательностей позволяет утверждать, что построение точечной матрицы

фиксированного размера на разных масштабах производится за линейное время в зависимости от длин анализируемых последовательностей.

Подводя итог, можно выделить существенные свойства спектрально-аналитического метода, определяющие его эффективность при распознавании повторов в биоинформатике:

- 1) интегральное оценивание повторов, которое позволяет пропускать локальные особенности сигнала;
- 2) выбор масштаба за счет изменения размеров окна и его шага, что позволяет производить выравнивание неточных повторов;
- 3) использование спектрального разложения сигналов, которое обуславливает значительное сокращение вычислений

4 Заключение

Предложенный и развиваемый метод для распознавания повторов является эффективным средством исследования как нуклеотидных, так и аминокислотных последовательностей, а также их пространственных структур. Его эффективность может быть обусловлена как новыми аппроксимативными возможностями при формализованном описании изучаемых структур, так и высокой производительностью по сравнению с методами дискретной математики.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-07-00924.

Список литературы

- [1] A.N. Pankratov, M.I. Pyatkov, R.K. Tetuev, N.N. Nazipova, F.F. Dedus. Search for extended repeats in genomes based on the spectral-analytical method. In *Mathematical Biology and Bioinformatics*, volume 7(2), pages 476-492, 2012.
- [2] V.R. Rudnev, A.N. Pankratov, L.I. Kulikova, F.F. Dedus, D.A. Tikhonov, A.V. Efimov. Recognition and Stability Analysis of Structural Motifs of α - α -corner Type in Globular Proteins. In *Mathematical Biology and Bioinformatics*, volume 8(2), pages 398-406, 2013.
- [3] M.I. Pyatkov, A.N. Pankratov. SBARS: fast creation of dotplots for DNA sequences on different scales using GA, GC-content. In *Bioinformatics*, volume 30 (14), pages 1765-1766, 2014.

Спектральный метод и его реализация в задаче поиска протяженных повторов в ДНК

М.И. Пятков, А.Н. Панкратов

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия
mpyatkov@gmail.com

Structural analysis of huge DNA fragments, including chromosomes and whole genomes, is one of the main challenges in modern bioinformatics. In this work we present a new spectral method for recognition of long repeats and its program implementation called SBARS. The main idea of our approach is that repeated DNA structures are recognized not within the nucleotide sequence directly but within the function derived from this sequence. This facilitates investigation of large sequences on different scales, search for different types of repeats simultaneously and creation of dot plot with linear time complexity.

1 Введение

Существует множество методов для анализа нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, которые базируются на алгоритмах работы с последовательностью как со строкой символов. Дискретные методы, работающие таким образом, позволяют выявить замены, вставки или делеции отдельных нуклеотидов и особенно эффективны для коротких последовательностей длиной порядка 10^4 нуклеотидов. Однако в настоящее время биологические методы, в частности, методы секвенирования, заметно эволюционировали, что приводит к появлению в открытом доступе большого количества нуклеотидных последовательностей, на порядки отличающихся по длине от 10^4 . При этом возникают задачи обнаружения протяженных повторов, которые плохо поддаются определению классическими методами, поскольку учет каждой мутации при сравнении последовательностей увеличивает временную сложность алгоритма. Таким образом, требуются новые подходы для решения задачи быстрого поиска протяженных повторов в последовательностях, сопоставимых по длине с хромосомой или даже с целым геномом.

Альтернативными подходами к анализу нуклеотидных последовательностей стали спектральные алгоритмы, базирующиеся на быстром преобразовании Фурье, которые, в частности, используются для поиска минисателлитов [1, 2], множественного выравнивания [3] и т.д. Несмотря на высокую эффективность, данные инструменты сфокусированы на поиске коротких повторов и имеют ряд ограничений при поиске протяженных повторов. В данной работе мы предлагаем оригинальный метод для поиска различных типов протяженных повторов

на разных масштабах, который основан на спектральных методах. Особенностью подхода является снижение временной сложности при построении точечных матриц вплоть до линейной.

2 Методы

В основе метода лежит анализ численного представления нуклеотидной последовательности. В качестве такого численного представления используются кривые GC-, GA- содержания нуклеотидов во фрагменте последовательности. Кривые GC-, GA-содержания нуклеотидов получаются методом скользящего окна, которое движется с определенным шагом вдоль нуклеотидной последовательности. Полученные в результате подобной процедуры кривые с помощью другого скользящего окна разбиваются на фрагменты, после чего фрагменты попарно сравниваются. Сравнение происходит путем интегральной оценки расстояния:

$$\rho = \frac{1}{W_1^2 W_2} \sum_{i=1}^{W_2} (f_i - g_i)^2 \leq \varepsilon \leq 1$$

где ρ – пороговое правило, W_1 - скользящее окно по нуклеотидной последовательности, W_2 - скользящее окно по кривым GC-, GA-содержания, f_i и g_i – сравниваемые фрагменты, ε - пороговое значение. Если при сравнении двух фрагментов сумма превышает пороговое значение, то принимается решение о том, что фрагменты отличаются. Результаты сравнения отображаются на точечной матрице, анализ которой позволяет получить координаты повторов.

Совместное использование GC- и GA-кривых позволяет однозначно восстановить нуклеотидную последовательность, повысить качество распознавания и определить различные типы повторов с минимальными вычислительными затратами.

Главной особенностью метода является использование ортогональных полиномов (Лежандра, Чебышева, Фурье) для представления фрагментов GC-, GA-кривых. Все преобразования и оценки производятся над векторами коэффициентов разложения, где каждый вектор коэффициентов соответствует фрагменту GC- или GA-кривых. Поскольку при сравнении фрагментов используются только первые несколько коэффициентов (обычно не более 10), нет нужды вычислять спектр полностью [6].

Другой важной особенностью метода является анализ последовательностей на разных масштабах. Размер точечной матрицы, отображающей результаты, в большей степени зависит от параметров, а не от размера анализируемой нуклеотидной последовательности. В общем случае сложность алгоритма квадратичная, поскольку происходит попарное сравнение всех векторов коэффициентов друг с другом. Однако при увеличении последовательности мы можем пропорционально увеличивать и основные параметры (скользящие окна и размер шага), что приведет к тому, что количество сравниваемых векторов останется неизменным, то есть последовательность увеличится, а размер точечной матрицы останется тем же. Это свойство позволяет с линейной сложностью строить матрицы с различным разрешением даже для протяженных последовательностей.

3 Реализация

Метод полностью реализован в программе SBARS [5], которая представляет собой приложение с графическим интерфейсом пользователя, целью которого является построение точечной матрицы и ее анализ на наличие повторов в заданных последовательностях. Возможность эффективной работы на многоядерных компьютерах является дополнительным преимуществом программы.

Сравнение с аналогами [6] позволяет утверждать, что данный подход имеет существенное преимущество, особенно при сравнении протяженных последовательностей.

4 Заключение

SBARS является эффективным инструментом для определения как диспергированных (прямых, инвертированных), так и tandemных повторов. В основе программы лежит спектральный метод, суть которого заключается в работе с численным

представлением, полученным из нуклеотидной последовательности. Преимущества такого подхода выражаются в возможности построения точечных матриц для последовательностей, сопоставимых по длине с хромосомами человека, поиске протяженных повторов и высокой эффективности при реализации на многоядерных архитектурах. Программа SBARS доступна для загрузки по следующему адресу: <http://mpyatkov.github.io/sbars/>

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №14-07-31306, №14-07-00924.

Список литературы

- [1] L. Du, H. Zhou, H. Yan. OMWSA: detection of DNA repeats using moving window spectral analysis. In *Bioinformatics*, volume 23 (5), pages 631-633, 2007.
- [2] D. Sharma, B. Issac, G.P. Raghava, R. Ramaswamy. Spectral Repeat Finder (SRF): identification of repetitive sequences using Fourier transformation. In *Bioinformatics*, volume 20 (9), pages 1405-1412, 2004.
- [3] K. Katoh, K. Misawa, K. Kuma, T. Miyata. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. In *Nucleic Acids Res.*, volume 30 (14), pages 3059 – 3066, 2002.
- [4] A. Pankratov, M. Pyatkov, R. Tetuev, N. Nazipova, F. Dedus. Search for extended repeats in genomes based on the spectral-analytical method. In *Mathematical Biology and Bioinformatics*, volume 7(2), pages 476-492, 2012.
- [5] M. I. Pyatkov, A. N. Pankratov. SBARS: fast creation of dotplots for DNA sequences on different scales using GA, GC-content. In *Bioinformatics*, volume 30 (14), pages 1765-1766, 2014.
- [6] J. Krumsiek, R. Arnold, T. Rattei. Gepard: a rapid and sensitive tool for creating dotplots on genome scale. In *Bioinformatics*, volume 23 (8), pages 1026–1028, 2007.

Методы биоинформатики для задачи усиления активности искусственных TALE-нуклеаз путем настройки участков non-RVD

Р.К. Тетуев⁽¹⁾, М.М. Ольшеев⁽¹⁾, В. Erman⁽²⁾, С. Atilgan⁽²⁾

ИМПБ РАН, Пущино, Россия ⁽¹⁾,
Sabanci Univ., Istanbul, Turkey ⁽²⁾
ruslan.tetuev@gmail.com

All artificial TALEs build by customizing natural TALE repeats at certain positions: 12, 13 (*RVDs*). Natural TALE repeats are highly conserved at any other position except these three: 4, 11, 32 (*non-RVDs*). They believe *non-RVDs* vary randomly in a way unrelated to *RVDs*, but here we present a method to find statistically significant deviations in natural data, which means they are in some way dependent. So now, we can predict the preferable neighbouring *non-RVDs* for any given *RVD*.

1 Введение

1.1 TALE повторы в живой природе

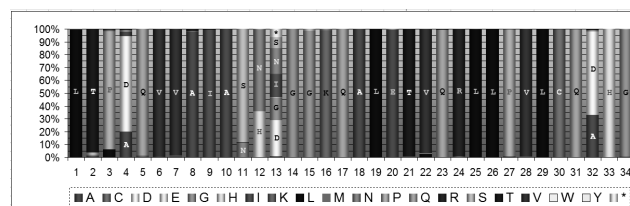
Недавно у бактерий *Xanthomonas* был открыт белок TALE, который способен присоединяться к ДНК растения-хозяина в заданном месте (в зоне промотора) и искусственно вызывать активацию нужного бактерии гена. Замечено, что часть белка, отвечающая за связывание с ДНК, состоит из повторов одного и того же мотива длины ~34 аминокислот, причём в процессе адаптации к разным организмам белок изменялся строго в определённых позициях повторов {12, 13}, названных *RVD* (repeat variable diresidue). Позже обнаружили, что изменяя *RVD*, белок способен «перенастраиваться» к разным участкам ДНК и активировать разные гены. Так повтор

LTPDQVVAIAISHDGGKQALETVQRLLPVLCQDHG предпочитает присоединяться к *C* (цитозину), т.к. *RVD* данного повтора **HD**, но если заменить позиции 12 и 13 на **NI**, то повтор будет «настроен» на связывание с *A* (аденином). Также было открыто, что комбинация **NN** используется белком для связи с *G* (гуанином), а **NG** – с *T* (тиминном) [1]. Раскрытый код белка TALE состоял из большого количества различных *RVD*, но даже этих 4-х комбинаций хватило для «перепрограммирования» белка и создания искусственных TALE.

1.2 Искусственные TALE повторы. Проблемы.

Первые искусственные TALE значительно уступали по степени активности природным, и для объяснения снижения эффективности разработчики конструкторов искусственных TALE (такие, как Addgene: Golden Gate TALEN Kit 2.0) обратили

внимание на все те позиции, которые хотя и в меньшей степени, но тоже изменчивы в естественных условиях:



Как мы видим, выделяются позиции 4, 11, 32 – так называемые *non-RVD*. Разработчики приняли решение закрепить за позицией 11 серин (S), а позиции 4 и 32 «заполнить» одними и теми же аминокислотными остатками, поочерёдно в соответствии с неким жёстко закреплённым мотивом (паттерном). Например, Golden Gate Kit использует паттерны **DEAD** и **DADA** для 4-ой и 32-ой позиций соответственно. Так, если требуется связать TALE с участком ДНК: **ACCTG**, мы получим ряд *RVD*: {**NI**, **HD**, **HD**, **NG**, **NN**} и часть белка:

LTPDQVVAIAISNIGGKQALETVQRLLPVLCQDHG
LTPDQVVAIAISHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHG
LTPAQVVAIAISHDGGKQALETVQRLLPVLCQDHG
LTPDQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHG
LTPDQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQDHG

Причём, если ряд *RVD* изменяется, это совершенно не отразится на *non-RVD*. Такое решение продиктовано большей частью техническими особенностями, нежели эффективностью TALE, но в работе [2] приводится сравнительный анализ различных паттернов и показана в среднем большая активность продуктов Golden Gate.

2 Предсказание эффективных структур

2.1 Гипотеза о особой роли non-RVD

Очевидно, что при различных *RVD* структура TALE повтора меняется по ряду физико-химических свойств и, возможно, *non-RVD* служат «компенсатором» таких изменений. Возможно даже, что длина одного оборота белка TALE вокруг ДНК меняется и, если этот фактор критичен, *non-RVD* устраняют «рассинхронизацию». Несмотря на то, что мы не знаем природу такой связи, мы способны

посредством анализа данных установить как характер, так и степень связи, разумеется, в случае её наличия.

Для проверки нашей гипотезы мы собрали данные по поисковому запросу с сервера www.ncbi.nlm.nih.gov, затем из полученных белков выделили TALE повторы и выполнили их множественное выравнивание. Теперь не трудно подсчитать частоту появления каждого RVD: {HD:26%, NN:18%, NI:16%, NG:14%, NS:8%, N:-7%, ..}

где знак "-" означает отсутствие аминокислотного остатка, gap. Также установим частоты аминокислот на позиции 4: {D:74%, A:20%, E:3%, N:2%, ..}, на позиции 11: {S:89%, N:11%, R:0.2%, C:0.06%, G:0.06%, ..}, и на 32: {D:62%, A:36%, T:1%, E:0.3%, G:0.3%, N:0.3%, ..}.

Далее воспользуемся оценками, которые применялись для построения матриц замен аминокислот (PAM), но немного изменим формулу для уменьшения значимости редких случаев:

$$V_{RVD \times non-RVD} = \frac{E_{RVD \times non-RVD}}{2} \cdot \ln \frac{1 + F_{RVD \times non-RVD}}{1 + E_{RVD \times non-RVD}}$$

где F – фактически наблюдаемое число совместных встреч данных RVD и non-RVD, а E – ожидаемое число таких встреч в предположении случайности подобных комбинаций, т.е.:

$$E_{RVD \times non-RVD} = S \cdot P_{RVD} \cdot P_{non-RVD}$$

где S – число всех рассматриваемых нами повторов TALE, а P – частота появления соответствующего RVD или non-RVD, полученная нами ранее.

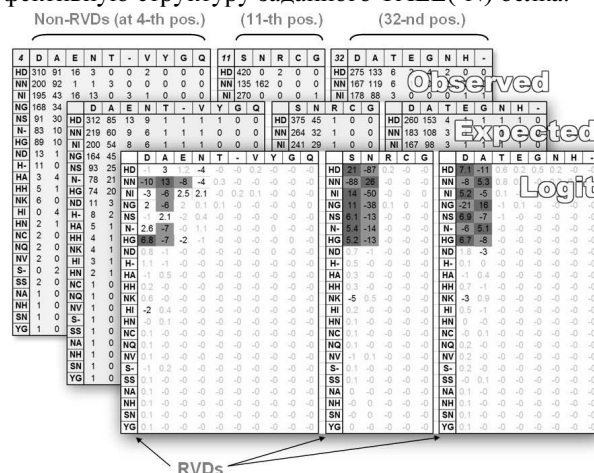
Таким образом, если все табличные значения V будут близки к нулю, то можно считать абсолютно случайным появление любой комбинации RVD:non-RVD. Однако высокие значения укажут на комбинации RVD:non-RVD, которые появляются намного чаще в природе, чем это статистически ожидалось, а значит природа «любит» такое сочетание. Точно так, если V сильно ниже нуля, то наоборот – эта комбинация не приветствуется в естественных условиях, а значит, нам также не следует допускать появления подобных же случаев в искусственном TALE белке.

2.2 Анализ данных и подтверждение гипотезы

Взглянув на табличные значения легко видеть, что гипотеза верна, а значит иногда природа «подгоняет» TALE повторы под общий шаблон, используя non-RVD позиции. Так, например, комбинация аминокислот на позициях 11,12,13 в виде N,N,N статистически мала и ожидалось появление всего 32 таких случаев из 1609, но по факту их оказалось 162, и это значит крайнюю привлекательность именно такой комбинации.

Выбор позиций 4, 11, 32, видимо, обусловлен более выгодным их структурным расположением, а факторы, требующие такой «корректировки», возможно, связаны с физико-химическими

характеристиками. Ответ на эти вопросы ещё предстоит найти, однако уже сегодня, на основе статистического анализа, можно вывести ряд рекомендаций, которые позволят предсказать более эффективную структуру заданного TALE(-N) белка.



3 Практические рекомендации

После анализа данных выделим структуры, которые в природных TALE белках появляются особенно часто, вопреки статистическим ожиданиям. Авторы полагают, что соблюдение следующих семи комбинаций крайне важно также и для искусственных TALE белков:

LTPAQVVAIA**SHD**GGKQALETVQRLLPVLCQ**DH**G
 LTPAQVVAIA**NNN**GGKQALETVQRLLPVLCQ**AH**G
 LTP**EQ**VVAIA**SN**IGGKQALETVQRLLPVLCQ**DH**G
 LTPDQVVAIA**SNG**GGKQALETVQRLLPVLCQ**AH**G
 LTPAQVVAIA**SNS**GGKQALETVQRLLPVLCQ**DH**G
 LTPDQVVAIA**SN**-GGKQALETVQRLLPVLCQ**AH**G
 LTPDQVVAIA**SHG**GGKQALETVQRLLPVLCQ**DH**G

Более экзотические RVD реже применяются для практических целей, но возможно, что и они окажутся полезными для повышения активности белков:

LTPDQVVAIA**SND**GGKQALETVQRLLPVLCQ**DH**G
 LTPDQVVAIA**NNK**GGKQALETVQRLLPVLCQ**AH**G
 LTPAQVVAIA**SHI**GGKQALETVQRLLPVLCQ**DH**G

Работа выполнена при частичной поддержке грантов Sabanci University I.A.CF-12-00971, TUBITAK 2216, РФФИ 11-07-00716-a, 11-07-00519-a.

Список литературы

- [1] Boch J. et al. Breaking the Code of DNA Binding Specificity of TAL-Type III Effectors. *Science*, Vol. 326, no. 5959, pp. 1509-1512, 2009.
- [2] Sakuma T. et al. Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity, *Scientific Reports*, Vol. 3, 3379, 2013.

Поиск элементов структур РНК

Е.Ф.Баулин^(1,2), С.А.Спирин⁽³⁾, М.А.Ройтберг⁽²⁾

Пушкинский Естественно-Научный Институт, Пушкино⁽¹⁾, Институт Математических Проблем Биологии РАН, Москва⁽²⁾, Институт Физико-Химической Биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва⁽³⁾

baulin@lpm.org.ru

We present a database URS (the Universe of RNA Structures) of RNA structures and their elements (e.g. base pairs, loops, stems, pseudoknots) and a search engine allowing one to search such elements and obtain statistics on them. The search engine is available on the web at <http://server3.lpm.org.ru/urs/>

1 База данных

1.1 Материалы и методы

В качестве исходных данных используются документы из Protein Data Bank (PDB,[1]). На данный момент в базе данных содержится информация о 2988 РНК-содержащих структурах. Поскольку отдельный документ из PDB может содержать несколько моделей одной структуры, все документы были предварительно разделены на отдельные модели (суммарное число моделей – 9437).

Для разметки спариваний между основаниями в РНК была использована программа DSSR из пакета X3DNA [5]. Преимущество данной программы перед аналогами состоит в том, что она является наиболее современной, а также предоставляет наиболее детальную информацию о вторичной структуре РНК.

Для обработки исходных данных используется оригинальный пакет программ, производящий разметку элементов вторичной структуры РНК, таких как нити, крылья, петли, спирали и псевдоузлы.

1.2 Возможности

На данный момент база данных URS DB состоит из 51 таблицы. Все таблицы можно условно разделить на 4 группы, а именно: таблицы исходных данных PDB (документы, цепи, основания, атомы), таблицы результатов работы DSSR (спаривания между основаниями, динуклеотидные шаги, спирали, петли, третичные мотивы), таблицы разметки элементов вторичной структуры (петли, псевдоузлы, элементарные закрытые участки, мультиплеты и др.), вспомогательные таблицы. Таблицы второй группы (за исключением таблицы спариваний) в работе веб-интерфейса не участвуют, а хранятся для решения технических задач, в частности, для анализа работы программы DSSR и сравнительного анализа. Таблицы четвертой группы постоянно меняются и обновляются в соответствии с ведущейся экспериментальной

работой. На данный момент при работе с веб-интерфейсом среди этих таблиц доступна только таблица спиральных мультиплетов.

1.3 Особенности

Для разметки элементов вторичной структуры РНК используется оригинальный подход, позволяющий описывать как классические структуры, так и структуры, содержащие псевдоузлы. Подход основан на обобщении определения петли, предложенном в работах Мэтьюза-Тернера [7]. Как и в случае Мэтьюза-Тернера, каждая петля соответствует спирали («внешняя спираль» петли) и, наоборот, каждая спираль является внешней спиралью некоторой петли. Главное отличие от определения Мэтьюза-Тернера состоит в том, что петля может содержать «крылья» спиралей, такие спирали образуют псевдоузел с внешней спиралью петли. Это позволяет применять данный подход к псевдоузловым структурам. В случае классических структур РНК петли по Мэтьюзу-Тернеру и по предложенному подходу идентичны. Более подробно см. нашу работу [8].

Для описания и классификации псевдоузлов используется метод, схожий с предложенными в работах [2,3,6]. Основой метода является разложение вторичной структуры на элементарные закрытые участки (ЭЗУ). Каждому псевдоузловому ЭЗУ ставится в соответствие т.н. сигнатура крыльев (пример: H-узел = abAB, kissing hairpins = abAcBC).

Одним из главных отличий описанной базы данных является совмещение детальной информации о вторичной структуре РНК (включая псевдоузлы) с данными о водородных связях между РНК и белком. На данный момент не существует баз, обладающих обоими указанными свойствами.

2 Веб-интерфейс

2.1 Общая информация

Разработанный интерфейс позволяет пользователю формировать выборку интересующих его РНК-содержащих структур, после чего собирать статистику по имеющимся в них структурным элементам. Кроме того пользователю доступны индивидуальные структуры и элементы с подробными данными для детального анализа.

2.2 Формирование выборки структур

Формирование выборки структур происходит согласно запросу к базе данных; запрос состоит из конъюнкции нескольких дизъюнкций элементарных условий. Элементарные условия, доступные пользователю на данный момент, состоят из 4 групп: (1) общая информация о PDB документе, (2) информация о содержащихся макромолекулах, (3) шаблоны структурных элементов, а также (4) информация о содержащихся спариваниях между основаниями в РНК и между атомами РНК и белка. Результатом запроса является список структур, удовлетворяющих введенным параметрам.

2.3 Страница структуры

Для индивидуального анализа интересующей пользователя структуры имеется окно структуры, доступное по клику на ID структуры в списке результатов поиска структур. Данное окно содержит детальную информацию об имеющихся в структуре цепях, спариваниях, петлях, спиралях и псевдоузлах. В будущем этот список будет пополняться. Также в окно встроено 3D-визуализатор молекул Jsmol [4].

2.4 Статистика и поиск элементов

После формирования выборки документов пользователь имеет возможность собирать статистику структурных элементов, содержащихся в выбранных структурах. На данный момент в качестве таких элементов доступны цепи, спаривания, петли, спирали, псевдоузлы, мультиплеты, а также РНК-белковые взаимодействия. По каждому виду элемента доступны фильтры, позволяющие ограничивать элементы необходимыми параметрами, а также полные списки найденных элементов с возможностью вывода детальной информации об отдельном элементе по клику.

3 Результаты

Был проведен анализ имеющихся в базе псевдоузлов. Все псевдоузлы были разбиты на классы согласно предложенному методу. Каждому классу псевдоузлов соответствует определенная сигнатура крыльев. Количественный анализ показал, что наиболее распространены H-узлы (сигнатура abAB, 2762 случаев) и kissing hairpins (сигнатура abAcBC, 526 случаев). Всего в базе имеется 26 различных классов псевдоузлов. В таблице 1 указаны сигнатуры классов и количество реализаций этих сигнатур в базе данных.

Таблица 1

Сигнатура	Количество
abAB	2762
abAcBC	526
abAcdeDfgFEChBHiGI	289

abAcdeBEfDFC	16
abcdCADB	15
abAcBdCD	13
abAcdeDfgFEChijlKBKHiGLJ	12
abAcdeCeBEfDF	11
abAcdefEghGFDiBiJHJC	9
abAcdBDeCE	8
abcBdefECDAF	7
abcABC	4
abcdCefAFDEB	3
abcBdeDCAfEF	2
abcBdeDAEC	2
abcdeDfgEGhFBCAH	2
abAcdeDfBFCE	1
abAcdeDfBFgEGC	1
abcdCABeDE	1
abcACdBD	1
abcdeDBCAfghiEIGHF	1
abcBdefEghGFDijkJCLImHMAnoNK O	1
abcBdefgFhiHGEjCjKIKIADL	1
abcBdeAEfgDGChFH	1
abcdCeBEafDF	1
abcdBCAD	1

Список литературы

- [1] Berman H. M. et al. // *Nucleic acids research*. – 2000. – Т. 28. – №. 1. – С. 235-242.
- [2] Bon M. et al. Topological classification of RNA structures // *Journal of molecular biology*. – 2008. – Т. 379. – №. 4. – С. 900-911.
- [3] Condon A. et al. Classifying RNA pseudoknotted structures // *Theoretical Computer Science*. – 2004. – Т. 320. – №. 1. – С. 35-50.
- [4] Hanson R. M. et al. JSmol and the Next-Generation Web-Based Representation of 3D Molecular Structure as Applied to Proteopedia // *Israel Journal of Chemistry*. – 2013. – Т. 53. – №. 3-4. – С. 207-216.
- [5] Lu X. J., Olson W. K., Bussemaker H. J. // *Nucleic acids research*. – 2010. – Т. 38. – №. 14. – С. 4868-4876.
- [6] Reidys C. M. et al. Topology and prediction of RNA pseudoknots // *Bioinformatics*. – 2011. – Т. 27. – №. 8. – С. 1076-1085.
- [7] Zuker M., Mathews D. H., Turner D. H. Algorithms and thermodynamics for RNA secondary structure prediction: a practical guide // *RNA biochemistry and biotechnology*. – Springer Netherlands, 1999. – С. 11-43.
- [8] Баулин Е. Ф., Астахова Т. В., Ройтберг М. А. Классификация элементов вторичной структуры РНК // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2012. – Т. 7. – №. 2. – С. 567-571.

Структурный анализ фрагментов хромосомы 5В генома пшеницы

В.Д. Гусев⁽¹⁾, Л.А. Мирошниченко⁽¹⁾, Е.М. Сергеева⁽²⁾, Е. А. Салина⁽²⁾

г. Новосибирск, Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН⁽¹⁾,

г. Новосибирск, Институт цитологии и генетики СО РАН⁽²⁾

luba@math.nsc.ru

The structural anomalies revealed during the analysis of data of a partial sequencing of wheat chromosome 5B are described.

информация может быть получена и при кластеризации множества ридов по степени похожести.

1 Введение

В работе [1] с участием авторов настоящего сообщения проведен структурный анализ фрагментов ДНК, полученных в результате частичного секвенирования хромосомы 5В генома пшеницы *Triticum Aestivum* L. (геномная формула BBAADD) с использованием технологии Roche 454 GS-Junior. Геном пшеницы содержит порядка 17 миллиардов оснований и секвенирован лишь фрагментарно. Хромосома 5В состоит из длинного плеча (5BL, 582 Mb) и короткого (5BS, 291 Mb). Плечо 5BL представлено 110793 фрагментами (ридами), длины которых, за редким исключением, лежат в диапазоне от 50 до 600 оснований. Плечо 5BS представлено 39695 фрагментами. Секвенированные участки плеча 5BL составляют порядка 8% от его длины, а плеча 5BS – порядка 6%. Хотя доля секвенированных участков мала, их анализ позволяет выявить основные семейства повторяющихся последовательностей, представленные в 5В хромосоме, и провести сравнительный анализ этой хромосомы с другими хромосомами генома пшеницы и близких к ней растений.

Данное сообщение имеет своей целью обратить внимание на структурные аномалии, выявляемые при анализе отдельных ридов. Некоторые из них характеризуют геном пшеницы, как таковой. Другие, по-видимому, обусловлены трудноуловимыми (недообъясненными) особенностями использованной технологии секвенирования. Разделение указанных случаев представляет актуальную задачу, решение которой затруднено на данный момент ограниченностью исходного материала и отсутствием референтного генома.

2 Используемые подходы

Структурный анализ отдельных ридов включал в себя выявление аномально длинных tandemных повторов, разнесенных повторов, комплементарных инвертированных повторов, а также поиск фракталоподобных структур и комбинированных, фиксирующих позиционное сближение (и даже наложение) повторов разного типа [2]. Существенное внимание уделялось позиционной привязке выделяемой структуры внутри рида. Полезная

3 Результаты анализа отдельных ридов

3.1 Совершенные периодичности

Эти структуры понимаются нами как tandemно повторяющиеся фрагменты (периоды минимальной длины), неискаженные заменами, вставками, делециями. Периодичности, отличающиеся лишь циклическим сдвигом элементов внутри периода, считаем однотипными. Так, фрагмент (ga)⁶ = gagagagagaga трактуем как периодичность с периодом ag или ga длины 2 (а не 4 и не 6). Далее будем указывать один из возможных вариантов.

Минимальная кратность повторения k равна 2, максимальная не превышает значения D/d , где D и d – длины рида и периода соответственно. Для описания случаев, когда tandemное повторение заканчивается не полным периодом, а его обрывком, будем использовать нецелые кратности, полагая $k = L/d$, где L – длина периодичности. Так, для периодичности (taccg)³tac

($L = 18$, $d = 5$) имеем $k = 18/5 = 3.6$. При анализе ридов фиксировались лишь периодичности с длиной $L \geq 25$ (для указанных выше длин ридов структуры такой длины можно считать неслучайными). Расположение периодичности внутри рида будем характеризовать в троичной системе (начало – середина – конец) рида. Началу соответствует зацепленность структуры с первой десяткой символов рида, концу – с последней. В коротких ридах оба условия могут выполняться одновременно. Остальные случаи относим к категории "середина рида".

Всего в плече 5BL выделено 1480 совершенных периодичностей с длиной 25 и выше. Из них 564 с периодами $d \leq 10$ и 916 – с периодами $d > 10$. Соответственно, для 5BS имеем следующий баланс: всего структур $633 = 308 (d \leq 10) + 325 (d > 10)$.

Периодичностей с длиной периода $d = 1$ и кратностью повторения $k \geq 25$ в представленном материале не обнаружено (скорее всего они отфильтрованы, хотя это не оговорено). В 5BL наиболее часто (в сумме 355 раз) встречаются биграммные периодичности, среди которых по частоте встречаемости лидируют (ag)-периодичности, по длинам – (gt)-периодичности (с большим отрывом от остальных), а (gc)-периодичности отсутствуют.

Последнее (в отличие от случая $d = 1$) мы склонны отнести к структурным особенностям генома. Удивляет же факт позиционного тяготения биграммных периодичностей к концам ридов. Такие случаи составляют для разных типов периодичностей от 50 до 70%, что ставит под сомнение гипотезу о равноценности всех позиций генома в плане возможности появления в них разрыва.

Отмеченные закономерности сохраняются и для короткого плеча, однако отмечается более высокая насыщенность его длинными периодичностями ($d = 2$, $k \geq 100$). Возможно, это объясняется более низким уровнем мутаций в этом плече.

Периодичностей с длиной периода 3 в разы меньше, чем биграммных. Лидируют по частоте встречаемости тандемы вида $(ctt)^n$. Многие допустимые типы не встречаются ни разу, например $(ggt)^n$, $(cgt)^n$ и др. Позиционное тяготение периодичностей с $d = 3$ к концам ридов существенно ослаблено по сравнению со случаем $d = 2$. В качестве значимых отличий 5BL от 5BS отметим наличие в последнем аномально длинных периодичностей типа $(aac)^n$ (максимальная длина $L_{\max} = 302$ для 5BS против 80 у 5BL)

Переходя к периодичностям с длиной периода $d > 3$ ($L \geq 25$), следует ожидать убывания числа выделяемых структур по мере роста d . Несколько неожиданным оказывается немонотонный характер убывания. Наблюдается наличие *локальных максимумов* числа выделяемых структур при длинах периода кратных 3. Маловероятно, что это как-то связано с триплетностью генетического кода, поскольку лишь порядка 2% ридов подборки характеризуют кодирующие участки [1]. Особенно яркая аномалия (171 структура при $d = 12$, из них разных – 86) отмечена в плече 5BL. Большая часть этих структур при, как минимум, двукратном повторении, встречается в 5BL по разу, однако некоторые из них имеют достаточно высокую частоту встречаемости, в частности, структура с периодом $ga(ac)^2(ga)^3$ встретила 24 раза. При 8%-ной покрываемости ридов из подборки плеча 5BL такая цифра выглядит завышенной и, возможно, объясняется какими-то особенностями используемой схемы секвенирования. К такого же рода эффектам можно отнести наличие в подборке кластеров из абсолютно совпавших ридов. Кластер-рекордсмен содержит 29 ридов длины 94нк.

3.2 Комплементарные инвертированные повторы

Таких структур (с ограничением на длину повтора $L \geq 18$) в ридов длинного плеча выявлено 1030, в ридов короткого – 313. Характерные длины повторов – от 18 (заданный порог) до 30, максимальный повтор имеет длину 71. В целом данный тип повторности лишь незначительно уступает повторности в обычном смысле. Возможно, это связано с большим числом мобильных элементов в геноме пшеницы, которые насыщены инвертированными повторами.

Наибольший интерес вызывает позиционная привязка инвертированных повторов. У

значительного числа ридов фрагменты, образующие инвертированный повтор, расположены на концах ридов. В первую очередь это касается относительно коротких ридов ($D \leq 200$). По поводу этого эффекта можно повторить то же самое, что говорилось о позиционной привязке микросателлитов.

Важный подкласс инвертированных повторов составляют фракталоподобные (самоподобные) структуры [2], характеризующиеся тем, что фрагменты, образующие повтор, являются комплементарными палиндромами и позиционно сближены. Яркую аномалию среди подобных структур демонстрирует конструкция шпильчатого типа, где повтор образуют комплементарные палиндромы $gggscgscgscs$, разнесенные друг от друга на 9 – 10 нк. Она встретила 124 раза, что превышает суммарную частоту встречаемости всех фракталоподобных структур с отличной от 10 длиной повтора. Вполне возможно, что здесь мы имеем дело с какой-то регуляторной структурой.

3.3 Составные структуры

Они представлены позиционно сближенными (возможно, налагающимися) повторами разного типа. Наибольший интерес вызывают "компаунды", являющиеся конкатенациями микросателлитов ($d = 2; 3$) с несовпадающими периодами, например $(tc)^{11.5}(ta)^{12}(ac)^{7.5}$. Связующим фактором подобных конструкций является наличие общего элемента у "соседних" периодов ("t" у (tc) и (ta) , "a" у (ta) и (ac)). Пока не понятно, несут ли такие конструкции специфическую функциональную нагрузку. Однако в других языковых системах, например, музыкальных, они также представлены и являются функционально значимыми.

4 Заключение

Представлены результаты многопланового структурного анализа отдельных фрагментов ДНК, полученных в результате частичного секвенирования хромосомы 5B генома пшеницы *Triticum Aestivum* L.. Выявлен ряд интересных аномалий, характеризующих как саму хромосому, так и особенности используемой технологии секвенирования. Обращено внимание на трудности, возникающие при попытке формального разделения аномалий обоих типов

Список литературы

- [1] E. M. Sergeeva, D. A. Afonnikov, M. K. Koltunova, V. D. Gusev, L. A. Miroshnichenko, J. Vrána, M. Kubaláková, C. Poncet, P. Sourdille, C. Feuillet, J. Doležel and E. A. Salina Common Wheat Chromosome 5B Composition Analysis Using Low-Coverage 454 Sequencing // The plant genome, 2014, Vol.7(2) doi:10.3835/plantgenome2013.10.0031
- [2] Гусев В.Д., Мирошниченко Л.А. Анализ и сравнение символьных последовательностей на разных иерархических уровнях (сложностный подход) // Материалы Всероссийской конференции с международным участием "Знания – Онтологии – Теории" (ЗОНТ-2013) – 8-10 октября 2013, Новосибирск, Т.1. – С. 112-121.

Новый метод выявления ультраконсервативных элементов и его применение к геномам простейших⁵

В.А.Любецкий, Л.И.Рубанов, А.В. Селиверстов, О.А.Зверков

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук
lyubetsk@iitp.ru

We suggest a novel method to detect unique loci-flanking ultra-conserved elements as clade markers, and apply it to protozoan genomes. We identified thousands of such elements. Among them are fully conserved repeats of nearly 160 bp length strictly confined to the Apicomplexa. The method proposed is based on original developments in the graph theory and discrete optimization. The solving algorithm is highly parallelized.

1 Постановка задачи

1.1 Задача поиска ультраконсервативных элементов

В 2004 г. в геномах позвоночных были открыты ультраконсервативные элементы, сначала точные повторы, затем повторы, которые могли незначительно отличаться [1]. Функциональная роль таких элементов до сих пор не определена, но очень высокая консервативность, сложность и специфическое расположение в геноме указывают на их вероятную роль в регуляции экспрессии генов у эукариот. Ультраконсервативные элементы обладают особенностями, которые можно использовать для поиска и направленного выявления новых источников филогенетической информации в геномах: они многочисленны, консервативны и могут быть соотнесены у далёких групп, они не пересекаются позиционно с большинством генных семейств, имеющих большое число паралогов, редко содержат вставки мобильных элементов. Подобные характеристики указывают на наследование от общего предка, жёсткий характер стабилизирующего отбора и функциональную значимость окружающего геномного контекста. С увеличением размера генома и сложности его организации, от дрожжей к позвоночным, увеличивается доля ультраконсервативных элементов, приходящихся на некодирующую (возможно, регуляторную) часть генома. Найдено более 5000 уникальных элементов у птиц и рептилий [2], более 2000 – у мух и позвоночных [3]. Однако у простейших такие элементы почти не определены и не исследованы.

1.2 Задача поиска кластеров в графе

Подграф многодольного графа называется m -плотным, если каждая его вершина соединена рёбрами

с вершинами из не менее чем $(m-1)$ других долей. Например, m -клика является m -плотным подграфом. Полный m -дольный граф m -плотный; число m -плотных подграфов может значительно превосходить число m -клик. Это объясняет интерес к поиску m -плотных подграфов, которые содержат рёбра большого веса и не содержат много вершин из одной доли. Такие подграфы неформально называют *кластерами*.

Отметим: существует 3-плотный 3-дольный граф, которой не содержит треугольников, то есть 3-клик.

1.3 Проблема суперкомпьютерной реализации алгоритма

Суперкомпьютеры особенно важны при реализации параллельных алгоритмов. Задачи комбинаторной оптимизации часто переформулируются как задачи о графах, которые характеризуются сильной зависимостью вычислений от данных, а в многопроцессорной системе – низкой локализацией данных и превалированием доступа к данным по сравнению с собственно вычислением. Задача распараллеливания циклических алгоритмов с целью ускорения их работы хорошо известна. Существующие методы такого распараллеливания, например разделение области изменения индекса цикла между ветвями алгоритма, эффективны только в случае независимых итераций приблизительно одинаковой трудоёмкости. Иначе, возникает дисбаланс загрузки параллельных ветвей вычисления, что резко снижает его эффективность. Обычный метод распараллеливания неоднородной по трудоёмкости нагрузки эффективен, главным образом, на суперкомпьютерах с общей памятью, что ограничивает возможности масштабирования сравнительно небольшим числом процессоров. На высокопроизводительных системах с распределённой памятью, таково подавляющее большинство современных суперкомпьютеров, алгоритмы с неравномерной загрузкой ветвей не могут быть эффективно реализованы обычными приёмами, так как при увеличении интенсивности обмена сообщениями между параллельными процессами возникает перегрузка коммуникационной инфраструктуры, особенно в случае кратковременных итераций. В такой ситуации нами предложен эффективный метод реализации параллельных алгоритмов [4].

⁵ Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (проект 13-04-40196-Н).

2 Методы

Нами разработан алгоритм поиска ультраконсервативных элементов, т.е. по существу кластеров. Сначала выделяются участки ДНК с высокой колмогоровской сложностью (например, слабо сжимаемые алгоритмом Лемпеля-Зива), которые близки в метрике Хемминга и, как правило, относятся к разным видам. Затем алгоритмом поиска плотного подграфа в многодольном графе, рёбрам которого приписаны веса, выделяются мотивы. Алгоритм эффективно распараллелен для вычислений на суперкомпьютере. Он строит m -плотные подграфы, где m – параметр. Для однопроцессорного вычислительного устройства близкий алгоритм описан в [5]. Параллельный алгоритм поиска кластеров моделирует работу клеточного автомата с синхронизацией переходов между состояниями. В каждой вершине графа клеточный автомат независимо выполняет следующие операции, работа начинается с нечётного шага.

Нечётный шаг. Если вершина соединена рёбрами менее чем с $(m-1)$ долями графа, то её и все инцидентные ей рёбра удаляем. Если вершина соединена с некоторой долей лишь одним ребром, помечаем его (в дальнейшем оно может быть удалено только вместе с одним из его концов).

Чётный шаг. Если инцидентное вершине ребро не помечено и его вес строго меньше весов всех других инцидентных рёбер, то ребро удаляется.

После каждого шага выполняется синхронизация процессов во всех вершинах графа. Например, второй шаг в любой вершине выполняется после окончания первого шага во всех вершинах.

Если в очередной паре шагов (нечётный – чётный) не произошло изменений в графе, алгоритм заканчивает работу. Каждая компонента связности полученного в результате графа – искомый кластер.

Полученные элементы продолжались на близкие виды, для этого выполнялся поиск по образцу и строилось выравнивание. В результате алгоритм позволяет описывать элементы с делециями и вставками нуклеотидов. Отметим, что удобной моделью параллельных вычислений служит клеточный автомат, что часто приводит к эффективным вычислениям на суперкомпьютере.

Алгоритм тестировался при различных сочетаниях параметров с использованием 50 параллельных вычислительных потоков. Несмотря на огромное число вершин, алгоритм сходил быстро. С увеличением числа процессоров число шагов не меняется, но шаги выполняются быстрее (так как меньше виртуальных процессов приходится на один процессор).

3 Результаты

Геномные данные взяты из базы данных Eukaryotic Pathogen Database Resources (<http://eupathdb.org/>), и у простейших (особенно типа Apicomplexa, споровиков) проведён поиск ультраконсервативных элементов.

Найдено порядка 10 тысяч элементов. Из них в паре *Toxoplasma gondii* – *Neospora caninum* найдено 23 абсолютно консервативных элементов с высокой сложностью и длиной более 100. Их развёрнутый анализ будет представлен в докладе и публикации. Все элементы с длиной свыше 166 оказались фрагментами 28S рРНК.

Пример: найден ультраконсервативный элемент с длиной 166 п.н., который присутствует у всех простейших типа Apicomplexa и не продолжается на простейшие из таксономических групп Amoebozoa, Diplomonadida, Kinetoplastida, Microsporidia и Trichomonadida. В модельном организме *T. gondii* ME49 этот элемент расположен на хромосоме V и имеет координаты 2898396..2898561. Точное совпадение наблюдается у штаммов *T. gondii* FOU, p89, VAND, TgCATBr9, RUB, GAB2-2007-GAL-DOM2, CtCo5, GT1, ME49, VEG, а также у видов *N. caninum* Liverpool и *Hammondia hammondi* H.H.34. Этот элемент уже с тремя заменами нуклеотидов представлен у *Sarcocystis neurona* SN3. Близкие последовательности, но с большим числом замен, найдены у кокцидий *Eimeria maxima* Weybridge и *E. praecox* Houghton и у пироплазмид: *Babesia microti* RI, *B. bovis* T2Bo, *Theileria equi* WA, *Th. orientalis* Shintoku, *Th. parva* Muguga, *Th. annulata* Ankara. Этот элемент с ещё большими отличиями (по сравнению с *T. gondii*) наблюдаются у *Cryptosporidium hominis* TU502, *C. parvum* Iowa II и *C. muris* RN66. У *Plasmodium gallinaceum* 8A, *Pl. vivax* Sal-1, *Pl. cynomolgi* B, *Pl. knowlesi* H, *Pl. falciparum* 3D7, *Pl. falciparum* IT, *Pl. chabaudi* chabaudi, *Pl. berghei* ANKA, *Pl. yoelii* yoelii 17XNL и *Pl. yoelii* yoelii YM, последовательности этого элемента выравниваются с одной делецией. У *Plasmodium* spp. они хорошо выравниваются друг с другом. Найденный элемент имеет сходство с U1 малыми ядерными РНК, участвующими в сплайсинге.

Авторы благодарят А.А. Белостоцкого и Л.Ю. Русина за полезное обсуждение работы.

Список литературы

- [1] G. Bejerano, M. Pheasant, I. Makunin, S. Stephen, W.J. Kent, J.S. Mattick, D. Haussler. Ultraconserved elements in the human genome. *Science*, 304(5675), p. 1321-1325, 2004.
- [2] B.C. Faircloth, J.E. McCormack, N.G. Crawford, M.G. Harvey, R.T. Brumfield, T.C. Glenn. Ultraconserved elements anchor thousands of genetic markers spanning multiple evolutionary timescales. *Systematic biology*, 61(5), p. 717-726, 2012.
- [3] I.V. Makunin, V.V. Shloma, S.J. Stephen, M. Pheasant, S.N. Belyakin. Comparison of Ultra-Conserved Elements in Drosophilids and Vertebrates. *PLoS one*, 8(12), e82362, 2013.
- [4] Л.И. Рубанов. О распараллеливании неоднородных циклов на суперкомпьютерах с распределённой памятью. *Информационные процессы*. 13(4), с. 295-305, 2013.
- [5] В.А. Любецкий, А.В. Селиверстов. Некоторые алгоритмы, связанные с конечными группами. *Информационные процессы*. 3(1), с. 39-46, 2003.

Evolutionary model for the evaluation of the reliability of pair wise alignment of amino acid sequences⁶

Valery Polyanovsky, V. G. Tumanyan

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia,
polyanovskyvo@mailfrom.ru, tuman@eimb.ru

The purpose of the work is to develop an universal method for estimating the pairwise alignment reliability depending on the evolutionary distance between the sequences being compared, and the type of alignment procedure. 3D alignments or any data on 3D-protein structure are not used in the study. Based on the accepted protein sequences evolution model, it is possible to estimate the capability of the concrete alignment algorithm to recover the genuine alignment. In this study a classical Needleman and Wunsch global alignment algorithm has been tested on a set of sequences from the Prefab database. Accuracy and confidence of a global alignment procedure were calculated as a function of the shares of insertions/deletions and mutations.

1 Introduction

The «reliability» of alignment algorithms, i.e. the correspondence between algorithmic and «reference» alignments, has been considered from different viewpoints, at that in the role of reference use was usually made of alignments based on collation of spatial structures. The basis for that is that protein 3D structures are essentially more conservative than the sequences corresponding thereto [1]. In work [2] a connection is shown between stability of the region of optimal global alignment in a set of suboptimal alignments and its similarity with structural alignment. The aim of the given work was application of the developed evolution model to estimation of the accuracy and confidence of a concrete alignment of two sequences obtained by one or another of the described algorithms.

2 Methods

The procedure of determining the quality of a pairwise alignment consists of the following steps:

1) Determination of the values of characteristics of the estimated algorithmic alignment (mutations, insertions, deletions). 2) Generation of multiple test sets of pairs of sequences with close characteristics and their reference alignments. 3) Alignment of sequence pairs of each test set by a global algorithm. 4) Choice of a test set in which the mean characteristics of the algorithmic alignment minimally differ from the mean characteristics of algorithmic alignment of the tested pair of sequences. 5) Determination of the characteristics of quality of algorithmic alignments: accuracy and confidence of the chosen test set on the basis of comparison of algorithmic

alignments with the reference. The obtained values of accuracy and confidence present as an estimate of the specified alignment.

3 Results

To test the proposed method we have chosen 37 pairs of protein sequences from the PREFAB 4.0 database intended for testing multiple alignment algorithms [3]. All chosen pairs had accuracy and confidence of global alignment in relation to reference alignment in the interval from 0.7 to 1.0. At that the share of point changes (mutations) in the estimated alignments turned out to be in the interval from 0.59 to 0.81, while the share of indels in the interval 0.014–0.289. As a result of testing we have obtained the dependencies of accuracy and confidence estimates on the share of indels. Upon a rise in the share of indels from 0.014 to 0.289, the values of accuracy estimates change in the range from 0.98 to 0.72, the values of confidence estimates change from 0.98 to 0.67. Obtained by the least square method, the angular coefficients of straight lines approximating the values of accuracy and confidence constitute –0.77 and –0.92, at a mean relative error of 0.020 and 0.027 respectively. In conclusion a comparison was conducted for the values of accuracy and confidence obtained on test alignments with the same values obtained from comparison of the estimated algorithmic alignments with their reference analogs from PREFAB 4.0 base. The results of comparison show a tendency to increase in the difference between values obtained from tests and values obtained from comparison with reference alignments with the growth of the share of indels. At that the mean value of relative deviation of the values of accuracy constitutes 7.6%, while of confidence – 8.7%.

References

- [1] R.F. Doolittle. Similar amino acid sequences: chance or common ancestry? *Science*, volume 214, pages 149-159, 1981.
- [2] M. Vingron, P. Argos. Determination of reliable regions in protein sequence alignments, *Prot Eng*, volume 3, pages 565-569, 1990.
- [3] M. S. Edgar, C. Robert. MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput, *Nucl. Acids Res.*, volume 32, pages 1792-97, 2004

⁶ Keywords: pairwise alignment, quality of alignment, sequence homology.

Статистический анализ уровня экспрессии стрессовых генов *arabidopsis thaliana* при тепловом воздействии и патогенезе

А.И. Перфильева⁽¹⁾, Ю.С. Букин⁽²⁾

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН⁽¹⁾,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Лимнологический институт СО РАН⁽²⁾
alla.light@mail.ru

We verified the hypothesis on the presence of two mutually suppressing protective programs in the plants. According to this hypothesis, under the conditions of heat stress, there takes place activation of *HSP* genes, which is conjugated with suppression of *PR* gene expression. The variations of expression of these genes were analyzed 1) under the conditions of heat stress, and also 2) under abiotic stresses (infecting with pseudomonas and infecting with the phytophthora agent). Cluster analysis was conducted, and the colorgrams were constructed. For the purpose of analysis we used the data obtained from the database AtGenExpress. The results of analysis were showed - the hypothesis is confirmed. The confirmation depends upon the type of biotic stress. If the pathogen is virulent, then it can suppress expression of *PR* genes of plants, and infecting takes place. If the pathogen is not virulent, then it does not suppress expression of *PR* genes of plants, infecting of the plant does not take place. This is how the plant withstands infection.

В настоящей работе с помощью методов статистики была проверена гипотеза о наличии в растениях двух взаимоподавляющих программ синтеза БТШ и патоген-зависимых белков (PR-белков) [1, 2]. Согласно гипотезе, при тепловом стрессе происходит активизация экспрессии генов, кодирующих БТШ, сопряженная с подавлением экспрессии генов, кодирующих PR-белки. При биотическом же стрессе, наблюдается обратная ситуация - активизируется экспрессия генов, кодирующих PR-белки, и снижается экспрессия генов, кодирующих БТШ.

Цель настоящей работы – биоинформационный анализ уровня экспрессии защитных белков растения *Arabidopsis thaliana* при тепловом и биотическом стрессах на основе информации из базы данных.

Материалы и методы

Для проверки этой гипотезы было осуществлено сравнение экспрессии следующих генов: *HSP101*,

HSP17.6, *PR-1*, *PR-2* и *PR-4* с геном *25SRNA*, кодирующим белок домашнего хозяйства. Уровень экспрессии этих белков анализировали как при тепловом стрессе (38°C), так и при биотическом стрессе (заражение вирулентными и авирулентными псевдомонадами *Pseudomonas syringae* и заражение возбудителем фитофтороза *Phytophthora infestans*).

Все числовые значения экспрессии генов были получены из базы данных AtGenExpress (<http://jsp.weigelworld.org/expviz/expviz.jsp>).

Для проведения статистического анализа и графической визуализации данных были использованы возможности свободно распространяемой среды программирования для статистических расчетов R (<http://www.r-project.org/>). В качестве метода многомерного статистического анализа был использован кластерный анализ с помощью метода UPGMA – попарного внутригруппового невзвешенного среднего. Дистанции между векторами, характеризующими показатели уровня экспрессии генов, при различном стрессовом воздействии рассчитывались с помощью меры евклидова расстояния. Результаты кластерного анализа визуализировались в виде дендрограмм. Графическую визуализацию уровней экспрессии генов проводили с помощью псевдотрехмерных графических изображений – цветограмм, метод построения которых был реализован с помощью дополнительного пакета «squash» (<http://www.cbs.dtu.dk/~eklund/squash/>) для языка программирования R. Полученные изображения затем обрабатывались в графическом редакторе Inkscape 0.48.4. Такие методы были выбраны, так как они не зависят от размеров выборки и законов распределения.

В процессе поиска информации в базе данных AtGenExpress была получена информации по уровню экспрессии рассматриваемых генов, как в контроле (отсутствие стрессового воздействия), так и в различные моменты времени с момента начала стрессового воздействия. Первичная информация по уровню экспрессии генов была нормализована относительно контрольных показателей уровня экспрессии исследуемых генов. Контрольный или

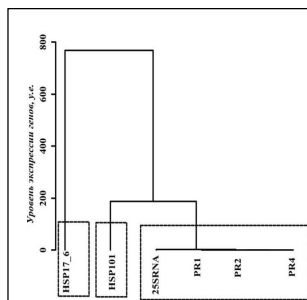


Рис. 1. Кластерный анализ экспрессии генов при тепловом стрессе.

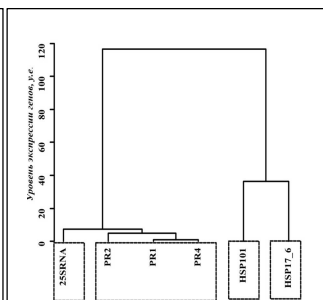


Рис. 2. Кластерный анализ экспрессии генов при заражении арабидопсиса вирулентными псевдомонадами.

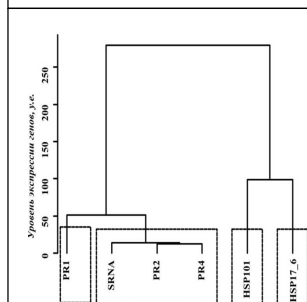


Рис. 3. Кластерный анализ экспрессии генов при заражении арабидопсиса авирулентными псевдомонадами.

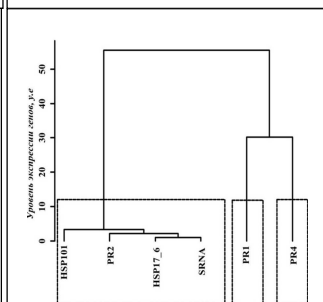


Рис. 4. Кластерный анализ экспрессии генов при заражении арабидопсиса фитофторой.

фоновый уровень экспрессии гена в отсутствии действия стрессовых факторов был принят за единицу. Все остальные цифры в таблице были пересчитаны в долях от контрольного уровня экспрессии.

Результаты и обсуждение

Результаты кластерного анализа при каждом виде стресса показали, что при тепловом стрессе наблюдалось повышение уровня экспрессии *HSP* генов, а экспрессия *PR* генов была на уровне экспрессии гена *25SRNA*, кодирующего белок домашнего хозяйства (рис. 1). При биотическом стрессе результаты были неоднозначны. При заражении арабидопсиса вирулентными псевдомонадами наблюдалось повышение уровня экспрессии *HSP* генов. Значительной стимуляции экспрессии *PR* генов не было выявлено (рис. 2). По-видимому, при заражении вирулентным патогеном, он вырабатывает некие химические вещества, которые подавляют экспрессию *PR* белков. В результате, растение вынуждено защищаться синтезом белков теплового шока.

При заражении авирулентным штаммом псевдомонад, предположительно, патоген выделяет уже меньшее количество своих веществ, что приводит к видимому повышению уровня экспрессии гена *PR-1* (рис. 3). В результате заражения не происходит и растению удается справиться с инфекцией.

При заражении растений арабидопсиса возбудителем фитофтороза отмечается повышение уровня экспрессии *PR* генов (*PR-1*, *PR-4*), в результате чего, усиления экспрессии *HSP* генов не требуется (рис. 4).

Эти результаты подтверждаются при анализе цветограмм. Цветограмма при тепловом стрессе показывает, что при тепловом стрессе продолжительностью 2-6 ч происходит повышение экспрессии генов, кодирующих *HSP*. Экспрессия же остальных генов снижается. При заражении арабидопсиса вирулентным штаммом псевдомонад экспрессия защитных белков незначительна и только после долгого времени запускается (спустя 24 ч эксперимента). При заражении авирулентным штаммом это происходит быстрее (на 6 ч), при заражении ф еще быстрее (на 2 час эксперимента).

Таким образом, проверяемая гипотеза имеет место быть, однако все зависит от типа биотического стресса – от патогена. Если патоген вирулентный, он способен подавлять экспрессию *PR*-генов и заражение происходит. Если патоген невирулентный, он не подавляет экспрессию *PR* генов, заражение растения не происходит, таким образом, растение противостоит инфекции. Также такой эффект различных видов стресса на экспрессию генов *HSP* и *PR* может быть связан с их активацией таким сигнальными молекулами клетки как кальций и активные формы кислорода. Возможно, при различных стрессах сигнатура изменения уровня этих сигнальных молекул в динамике различается, в результате чего в наблюдаемых временных диапазонах отмечается экспрессия лишь одной группы генов.

Выводы

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1) Устойчивость растения к патогену связана с включением *PR* генов. Заражение вирулентным патогеном подавляло экспрессию *PR* генов. Заражение специфичным авирулентным и неспецифичным патогенами способствовало усилению экспрессии *PR* генов.

2) При тепловом стрессе наблюдался всплеск экспрессии *HSP* генов, при этом экспрессия *PR* генов практически не изменялась.

3) На тепловой стресс изменением экспрессии реагировали только *HSP* гены, а на патогенез усиливалась экспрессия как *HSP* генов, так и *PR* генов.

Список литературы

- [1] N.J. Atkinson, P.E. Urwin. The interaction of plant biotic and abiotic stresses: from genes to the field. *J. of Experimental Botany*, volume 30, pages 1-21, 2012.
- [2] J.H. Lee, H.S. Yun, C. Kwon. Molecular Communications between Plant Heat Shock Responses and Disease Resistance. *Mol. Cells*, volume 34, pages 109-116, 2012.

Выбор метода лечения с использованием методов распознавания

Ю.И. Журавлев⁽¹⁾, Г.И.Назаренко⁽²⁾, Е.Б.Клейменова⁽²⁾, В.В. Рязанов⁽¹⁾, А.М.Черкашов⁽²⁾

ВЦ РАН⁽¹⁾, Медицинский Центр ЦБ РФ⁽²⁾

rvvccas@mail.ru, e.kleymenova@gmail.com

The paper deals with the man-machine approach to the choice of treatment of a disease via a finite number of alternatives. Selection is based on a combination of the doctor's opinion and automatic recognition of the effectiveness of various treatments. Logical classification model by precedents is used to solve the problems of recognition. As an example of solving this problem, the choice of a method of operative treatment of degenerative diseases of the lumbar spine is considered.

1 Введение

Выбор оптимального метода лечения для заданного диагноза при конечном числе альтернатив является важнейшим этапом принятия решения при лечении пациента. Обычно данные решения принимаются лечащим врачом на основе его предметных знаний, описаний пациента, интуиции врача и т.п. Здесь важно использование разнообразных других подходов, учитывающий опыт лечения различными методами рассматриваемого заболевания и статистику по данному заболеванию. В настоящей работе в качестве подобных дополнительных средств используются математические методы автоматической диагностики по прецедентам. Рассматривается следующая задача. Для каждого метода лечения данного заболевания имеется таблица признаков описаний пациентов, разбитая на две части. Первая часть соответствует пациентам, для которых применение данного метода лечения было успешным. Вторая часть соответствует пациентам, для которых применение данного метода было отрицательным. Для данной таблицы может быть построен алгоритм прогноза, ответом которого будет положительный или отрицательный исход данного вида лечения для некоторого нового пациента. Таким образом, для каждой таблицы строится алгоритм прогноза соответствующего метода лечения. При выборе метода лечения некоторого пациента врач имеет результаты прогноза каждого метода. Если результаты прогноза по методу, выбранному лечащим врачом, являются отрицательными, это является поводом для более детального исследования данного пациента. Настоящая задача решалась на примере задачи выбора

метода оперативного лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника.

2 Логические методы распознавания по системам логических закономерностей классов

В качестве модели распознавания использовалась модель голосования по множествам логических закономерностей класса [1] из класса алгоритмов частичной прецедентности [2, 3]. Приведем постановку задачи распознавания по прецедентам. Пусть M есть множество объектов, принадлежащих одному из l подмножеств (классов)

$$M = \bigcup_{i=1}^l K_i, K_i \cap K_j = \emptyset, i \neq j, \quad \text{где } K_i -$$

некоторый класс объектов. Каждый объект X описывается с помощью n симптомов. Начальная информация о множестве M и его разбиении на классы задается в виде обучающей выборки

$$X = \{x_1, x_2, \dots, x_m\}, x_{m_{i-1}+1}, x_{m_{i-1}+2}, \dots, x_{m_i} \in K_i,$$

$i = 1, 2, \dots, l, m_0 = 0, m_l = m, x, x_i \in R^n$ описаний объектов из каждого класса. Основная задача состоит в отнесении описания X произвольного объекта к одному из возможных классов K_i .

Задача в модели [1, 3] решается следующим образом.

Для каждого класса K_i по обучающей выборке вычисляется множество предикатов

$$P_i = \{P^{\Omega_1, c^1, \Omega_2, c^2}(x)\} \quad \text{следующего вида}$$

$$P^{\Omega_1, c^1, \Omega_2, c^2}(x) = \bigwedge_{j \in \Omega_1} (c_j^1 \leq x_j) \bigwedge_{j \in \Omega_2} (x_j \leq c_j^2),$$

$\Omega_1, \Omega_2 \subseteq \{1, 2, \dots, n\}, c^1, c^2 \in R^n$ и обладающих следующими свойствами на объектах обучения: предикат i -го класса принимает значение 0 на всех объектах других классов, он принимает значение 1 хотя бы на одном объекте K_i и он является «нерасширяемым» на объектах K_i . Данные предикаты вычисляются с помощью специального дискретного анализа обучающей выборки [1]. Далее

применяется стандартная схема вычисления оценок [2,3]. Определяется оценка X за каждый класс -

$$G_i(x) = \frac{1}{|P_i|} \sum_{P_j \in P_i} P_j(x). \text{ Объект } x \text{ относится в класс } K_j$$

, если $G_j(x) > G_i(x), i = 1, 2, \dots, l, i \neq j$. В противном случае происходит отказ от распознавания.

Данные алгоритмы широко применялись для решения задач прогноза лечения в медицине (нейрохирургия, онкология, неврология, кардиология) [4, 5]. По набору симптомов пациента решалась задача прогноза его состояния после лечения. При этом использовалась стандартная обучающая выборка по соответствующему заболеванию.

3 Выбор метода оперативного лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника

Задача выбора оптимального метода лечения некоторого заболевания из конечного набора альтернатив рассматривалась на примере выбора метода оперативного лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. Рассматривались 4 вида операций: чрескожная лазерная дискэктомия, микродискэктомия, радиочастотная деструкция фасеточных нервов, фиксация позвоночника. Рассматривались описания 390 пациентов, к которым применялся один из данных видов лечения. Выбор метода осуществлялся врачом. Число правильно выбранных методов (положительных исходов) оценивалось через год и составило 359 пациентов (92 %).

Предложен следующий человеко-машинный подход к выбору метода, основанный на объединении мнения врача и результата автоматического прогноза:

1. Для каждого метода лечения создается по отдельной обучающей выборке алгоритм автоматического прогноза состояния пациента через год при выборе данного метода (алгоритмы A_1, A_2, A_3, A_4).
2. Для каждого пациента проводится автоматический прогноз его состояния через год алгоритмами A_1, A_2, A_3, A_4 , т.е. вычисляется прогноз состояния пациента при соответствующем методе лечения (положительный или отрицательный исход).
3. Если мнение врача положительно по i – му методу и прогноз алгоритма A_i будет также положителен, то принимается решение о выборе i – го метода. Если прогноз по выбору i – го метода является отрицательным, то

данный пациент требует отдельного особого анализа, его описание исключается из рассмотрения. В случае отрицательного результата врача и положительного прогноза алгоритма имеет место ошибка при выборе метода лечения.

Данный подход был использован для исследования 390 пациентов. Исходное множество было разбито на

4 группы ($X = \bigcup_{i=1}^4 X_i$), соответствующие выбору

различных методов лечения (43, 135, 179 и 33 пациентов), для каждой из которых был построен алгоритм прогноза. Каждый из алгоритмов применялся для распознавания объектов из

$X = \bigcup_{i=1}^4 X_i$, при этом результаты распознавания по

множеству X_i алгоритмом A_i оценивались в режиме скользящего контроля. В результате применения данного человеко-машинного метода из исходных 390 пациентов было исключено 46 описаний (11.8%). Точность алгоритма при этом на оставшихся 344 пациентах (доля пациентов, для которых мнение врача по выбору метода не противоречило соответствующему алгоритму) составила 96.8%.

Список литературы

- [1] Рязанов В.В. Логические закономерности в задачах распознавания (параметрический подход) // Журнал вычислительной математики и математической физики, Т.47, №10, с.1793-1808, 2007.
- [2] Журавлев Ю.И. Об алгебраическом подходе к решению задач распознавания или классификации. Проблемы кибернетики. М.: Наука, Вып.33. С.5-68, 1978.
- [3] Ю.И.Журавлев, В.В.Рязанов, О.В.Сенько, РАСПОЗНАВАНИЕ. Математические методы. Программная система. Практические применения. Изд.во «ФАЗИС», Москва, 178 стр., 2006.
- [4] Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Черкашов А.М. Прогнозирование исходов оперативного лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2, стр. 3-10, 2008.
- [5] Ю.И. Журавлев, Г.И.Назаренко, В.В.Рязанов, Е.Б. Клейменова. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий. Кардиология –№ 2, стр. 19-25, 2011.

Quantum Information Networks

Miroslav Svítek

Czech Technical University in Prague, Faculty of Transportation Sciences,
Konviktska 20, Prague 1, Czech Republic
svitek@fd.cvut.cz

Parameters like (wave) information flow, (wave) information content or (wave) information power are defined and relations between defined parameters are given to build quantum information networks. The resonance principle between information flow and information content is shown on example of discrete quantum network.

1 Information Networks

We can define the information quantity of data expressed in bits by using selected information quantity measure (e.g. Hartley, Shannon [5], or von Neumann [1], etc.). It means that we are able to state that a delivered message covers precisely defined information quantity in bits. The time derivative of data information quantity logically yields into information flow of data “ Φ ” measured in bits per second. It expresses the speed of information transmission from one point to another one through the data message (in analogy to electrical current or mechanical speed).

The term information content is usually pertinent to the process of uncertainty elimination or, optionally, to an increase in a system's ordering. Therefore, information can be expressed by the ordering change rate and the definition can be formulated as follows – Information is interpreted data leading to ordering changes in systems of the real world or in consciousness.

In circuit modeling the information content defines the quantity of work evoked by receiving one bit of information through data message. We can measure information content in physical variables in [Joule per bits] but the quantity of work is not so easy to estimate. But we can use the alternative definition given in [3]. Instead of quantity of work the number of events appearing in studied system (systems of the real world or consciousness) due to received information was introduced. The number of these “excess” events per bit “I” can measure the impact of one bit information on our studied system. Theoretically, we should distinguish between the number of events ordering the system (use plus sign) and events making more chaos in studied system (minus sign).

For example the information power PI can be defined as (we expect the time dependence of all used quantities):

$$PI(t) = \Phi(t) \cdot I(t) \quad (1)$$

Because the information flow of data Φ is expressed in unit [bits per second] and the information content I in [events per bit] we derive the unit of information power in [“excess” events per second].

For the sake of simplicity, let us imagine an information subsystem as an input-output information gate. Between the input ports, input information content is available, and input information flow enters the system. Between the output ports, it is possible to obtain output information content, and output information flow leaves the system.

The basis of information networks is the ability to interconnect individual information subsystems, or in our case, input-output information gates. It is very easy to imagine the serial or parallel ordering of these subsystems into higher individual units. A very interesting model is feedback sequencing of information subsystems, because it leads to non-linear characteristics, to information systems defined at the limit of stability and other interesting properties.

2 Quantum Information Networks

The wave information quantity of data [5] can be expressed through the wave probabilistic function $\psi(x, t)$ depending on parameter x and time t . From the information physics point of view the quantity of information in bits can be measured e.g. by von Neumann entropy [1] as follows:

$$S(\rho) = -\text{tr}(\rho \cdot \log_2(\rho)) \quad (2)$$

where $\text{tr}(\cdot)$ means trace operator and ρ density operator:

$$\rho(x, t) = |\psi(x, t)|^2 \quad (3)$$

With the help of such an approach we can define the time derivative of data wave information function $\psi(x, t)$ which yields into the wave information flow of data represented by the wave probabilistic function:

$$\psi_\phi(x, t) = |\psi_\phi(x, t)| \cdot e^{j \cdot v_\phi(x, t)} \quad (4)$$

The term wave information content could be interpreted as the number of excess events per one received bit of information:

$$\psi_I(x, t) = |\psi_I(x, t)| \cdot e^{j \cdot v_I(x, t)} \quad (5)$$

Referring to the above results we can redefine the information power on the level of wave probabilistic functions in following way [4]:

$$PI(x, t) = |\psi_\phi(x, t) \cdot \psi_I(x, t)|^2 = |\psi_\phi(x, t)|^2 \cdot |\psi_I(x, t)|^2 \cdot \cos(\nu_I(x, t) - \nu_\phi(x, t)) \quad (6)$$

3 Discrete Quantum Information Network

Let us define two quantities in following way (for the sake of simplicity we suppose that all quantities are time independent):

$$\begin{aligned} \psi_\Phi &= \alpha_{\Phi,1} \cdot |\Phi_1\rangle + \alpha_{\Phi,2} \cdot |\Phi_2\rangle + \dots + \alpha_{\Phi,N} \cdot |\Phi_N\rangle \\ (7) \psi_I &= \alpha_{I,1} \cdot |I_1\rangle + \alpha_{I,2} \cdot |I_2\rangle + \dots + \alpha_{I,N} \cdot |I_N\rangle \end{aligned} \quad (8)$$

where $\Phi_1, \dots, \Phi_N$ and $I_1, \dots, I_N$ are possible values of information flow and information content, respectively. Complex parameters $\alpha_{\Phi,1}, \dots, \alpha_{\Phi,N}$ and $\alpha_{I,1}, \dots, \alpha_{I,N}$ represent wave probabilities taking into account both probability of falling relevance flow/content value together with their mutual dependences [9].

The information power can be expressed through wave probabilistic functions as follows (under assumption of distinguishability):

$$\begin{aligned} \psi_{PI} &= \psi_\Phi \otimes \psi_I = \alpha_{\Phi,1} \cdot \alpha_{I,1} \cdot |\Phi_1, I_1\rangle + \dots \\ &+ \alpha_{\Phi,1} \cdot \alpha_{I,N} \cdot |\Phi_1, I_N\rangle + \dots \\ &+ \alpha_{\Phi,N} \cdot \alpha_{I,1} \cdot |\Phi_N, I_1\rangle + \dots + \alpha_{\Phi,N} \cdot \alpha_{I,N} \cdot |\Phi_N, I_N\rangle \end{aligned} \quad (9)$$

where symbol $\otimes$ means Kronecker multiplication [2], each i, j -th component $|\Phi_i, I_j\rangle$ represents particular value of information power that characterize the falling/measuring of information flow Φ_i and information content I_j .

It is evident that possible different combinations of information flows and contents $|\Phi_i, I_j\rangle$, $|\Phi_k, I_l\rangle$ can achieve the same (similar) information power:

$$\Phi_i \cdot I_j \approx \Phi_k \cdot I_l \approx K_r \quad (10)$$

We can rewrite these two components of ψ_{PI} into one value as follows:

$$(\alpha_{\Phi,i} \cdot \alpha_{I,j} + \alpha_{\Phi,k} \cdot \alpha_{I,l}) \cdot |\Phi_i, I_j\rangle = \beta_r \cdot |K_r\rangle \quad (11)$$

It could be seen that interferences of wave probabilities could emerge and wave resonances among wave parameters are possible as well. Finally, an information power in wave probabilistic renormalized form can be expressed:

$$\psi_{PI} = \beta_1 \cdot |K_1\rangle + \beta_2 \cdot |K_2\rangle + \dots + \beta_r \cdot |K_r\rangle + \dots \quad (12)$$

where the information power can be computed utilizing von Neumann entropy ["excess" events per second]:

$$S(\rho_{PI}) = -\text{tr}(\rho_{PI} \cdot \log_2(\rho_{PI})) \quad (13)$$

in this case we have:

$$\rho_{PI} = |\psi_{PI}|^2 \quad (14)$$

More generally, we can heuristically assign the criterion function $|K_{i,j}\rangle$ into each i, j -th component $|\Phi_i, I_j\rangle$.

This approach yields to the resonance principle between received/transmitted information flow and information content with respect to our preferences. It enables to model deep perception and new soft systems categories both for input/output parameters of each circuit's element.

It is supposed that each element of information circuit has possible input/output information flow Φ_i and content I_j . With respect to this statement we can, therefore, define the input and output information power PI_{in}, PI_{out} assigned into this element. Due to resonance on input gate (11) which goes to increase of input power PI_{in} we can achieve the increase of output information flow.

4 Conclusion

The quantum system theory enables a description of complex information networks with mutual resonances of wave probability functions assigned to wave information flow and wave information content.

Wave probabilistic functions bring into information physics a lot of new inspiration [6] and open the quantitative way to the study of complex and until now just soft systems categories as wisdom and ethics (as the highest classes of information) are.

Список литературы

- [1] Vedral V.: Introduction to Quantum Information Science, Oxford University Press, 2006.
- [2] Svítek M.: Wave probabilistic functions for quantum cybernetics, 2012, IEEE TRANSACTIONS ON SYSTEMS MAN AND CYBERNETICS, PART C-APPLICATIONS AND REVIEWS, Volume: 42, Issue: 2, pp. 233-240, 2012.
- [3] Svítek, M., Votruba, Z., Moos, P.: Towards Information Circuits, In: Neural Network World. 2010, vol. 20, no. 2, p. 241-247. ISSN 1210-0552.
- [4] Svítek M.: Wave probabilistic information power, In: Neural Network World 2011, vol.21, no.3, p. 269-276, ISSN 1210-0552.
- [5] Svítek, M.: Quantum System Theory – Principles and Applications, VDMVSG Saarbrücken, 140 pages, 2009, ISBN: 978-3-639-23402-2.
- [6] Feynman R., Leighton R., Sands M.: Feynman lectures of physics, Addison Wesley Longman, Inc., USA, 1966.

Self-organizational model in the agent message transmission

S. G. Lomakin⁽¹⁾, A. M. Fedotov⁽²⁾

⁽¹⁾Novosibirsk State University

E-mail: sir_ejik@mail.ru

⁽²⁾ Institute of Computational Technologies SB RAS

E-mail: fedotov@sbras.ru

This thesis describes how predominant opinion of majority could be changed completely by the small number of randomly distributed agents, who promote their opinion and are not vulnerable to the influence of other opinions. Existence of the critical moment, after which the promoted opinion is accepted by the community is shown in the thesis as well.

1 Введение

У идей есть огромный потенциал воздействия на общественное мнение. С появлением интернета объем передаваемой информации увеличился, вместе с ним увеличилась и доступность идей. Однако, избыток получаемой информации превышает нашу потребительскую способность. Идеи должны конкурировать за наше ограниченное внимание. Исследование динамики соревнования идей крайне важно для многих областей. Для исследования динамики распространения новой информации (мемов) в социуме (на множестве взаимодействующих агентов - автоматов) была выбрана простая и наглядная модель Naming Game [1, 2, 3, 4], рассматривающая экспансию мнений (мемов) в графе социальных взаимодействий, чьи вершины - индивиды (агенты), каждый из которых имеет список мнений (мемов).

Пусть у каждого узла существует список, в который он записывает свои идеи. В каждый момент времени случайно выбирается оратор, который озвучивает случайную идею из своего списка всем его слушателям. Если у слушателя есть эта идея в списке, то он вычеркивает остальные идеи, иначе добавляет ее к себе в список.

Также добавим в модель агентов, которые влияя на мнение других пытаются обратить внимание на конкретную идею, которая изначально записана у него. В случае когда оратором выбирается агент ничего не меняется. Однако, если в качестве слушателя выбирается агент, он игнорирует любую идею которая к нему придет и не меняет свой список. Получается что у агента в списке будет всегда только одна идея на которую он пытается обратить внимание.

Оратор	Мнение	Слушатель	Результат
A	A	A	A
A	A	B	AB
A	A	P	P
A	A	AB	A
P	A	A	A
P	A	B	AB
P	A	P	P
P	A	AB	A
B	B	A	AB
B	B	B	B
B	B	P	P
B	B	AB	B
AB	A	A	A
AB	A	B	AB
AB	A	P	P
AB	A	AB	A
AB	B	A	AB
AB	B	B	B
AB	B	P	P
AB	B	AB	B

Рис.1. Таблица смены состояния агента.

В дальнейшем для удобства будем рассматривать бинарную модель соглашения, в которой присутствуют только две идеи - A и B . Также примем тот факт, что агенты продвигают идею A . Для выделения агентов в сети обозначим у них список мнений через P . Рассмотрим таблицу (см. рис.1), в которой отображено возможное изменение состояния автомата при передаче идеи. В первом столбце отображается список мнений оратора, во втором мнение, которое он озвучивает, в третьем столбце отображается список мнений слушателя до озвучивания мнения оратором, а в четвертом после озвучивания.

2 Анализ двойной модели соглашения

Рассмотрим k -связный граф, где каждая вершина соответствует агенту (слушателю). Пусть граф имеет N вершин, рассмотрим популяцию из N агентов. Определим плотность вершин с идеей A через nA , B через nB , AB через nAB и плотность агентов через p .

Плотность узлов со смешанными идеями nAB можно выразить как: $1 - p - nA - nB$.

Запишем систему уравнений изменения плотности узлов в состоянии A и B .

$$\begin{cases} \frac{dnA}{dt} = \frac{k}{N} \left(-nAnB + \frac{1}{2}nAnAB + \frac{1}{2}nABnAB + pnAB \right) \\ \frac{dnB}{dt} = \frac{k}{N} \left(-nAnB + \frac{1}{2}nBnAB + \frac{1}{2}nABnAB - pnB \right) \end{cases}$$

У этой системы уравнений существуют особые точки, в которых достигается равновесие. Одной из них является точка при $nA = 1 - p$ и $nB = 0$ - вырожденный случай, когда идея охватила все сообщество. Другой точкой является $p_c = 7 - \sqrt{48} \approx 0.072$ - критическое значение величины p , при превышении которой у всех узлов в списке будет только мнение A . Также имеются две особые точки при p меньше p_c : одна из них седловая, другая точка притяжения, в которых nA и nB отличны от нуля.

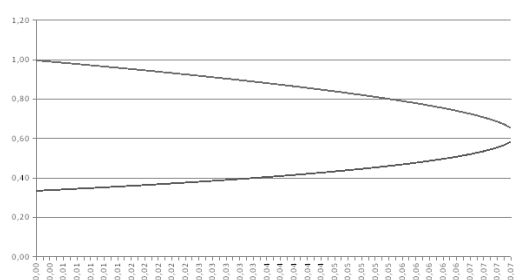


Рис.2. Зависимость плотности узлов от плотности агентов.

На рис.2 показана зависимость плотности узлов с мнением B от плотности агентов.

3 Фактор новизны идеи

Теперь учтем в нашей модели фактор новизны идеи. Введем параметр T , который показывает время жизни идеи. То есть, если какой-то узел не получал о идеи никакой информации в течении времени T , то она удаляется из списка идей. Рассмотрим вместо графа сетку размерами $M * N$, где каждый узел является агентом. В данной модели оратора может услышать каждый слушатель с вероятностью обратно пропорциональной расстоянию между ними. Для анализа рассмотрим когда у нас есть только идея A . Запишем уравнения изменения плотности A .

$$\begin{cases} 1 = nA + nO + p \\ \frac{dnA}{dt} = \frac{k}{MN}nO - \frac{k}{MN}(1-p)\left(1 - \frac{k}{MN}\right) \end{cases}$$

где nO - плотность узлов без идей, k - сумма вероятностей узлов, которые услышали оратора. При моделировании данных процессов был обнаружен факт «пятнистости» - группировки агентов с одинаковыми мнениями (см. рис.4).

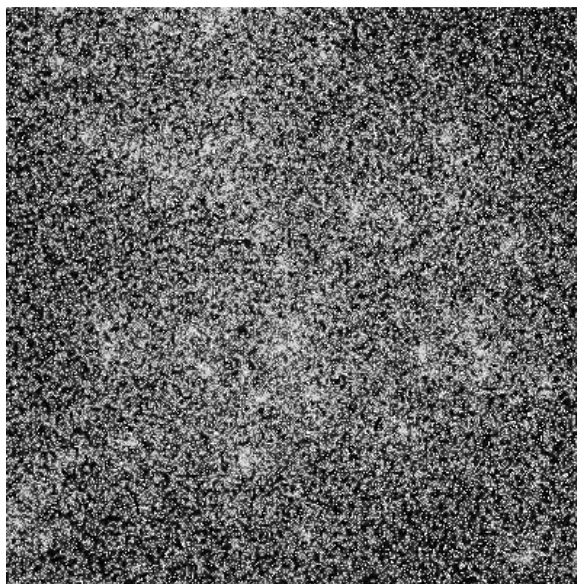


Рис.4. Распределение мнений на двумерной сетке.

Список литературы

1. A. Baronchelli, M. Felici, E. Caglioti, V. Loreto, and L. Steels, Evolution of Opinions on Social Networks in the Presence of Competing Committed Groups // J. Stat. Mech. - 2006.
2. A. Baronchelli, Role of feedback and broadcasting in the naming game // - 2011.
3. J. von Neumann., Theory of Self-Reproducing Automata // Univeristy Of Illinois Press - 1966 - С.64-87
4. L. Dallsta, A. Baronchelli, A. Barrat, and V. Loreto, Non-equilibrium dynamics of language games on complex networks // - 2006.
5. Q. Lu, G. Korniss, and B. K. Szymanski, Naming games in two-dimensional and small-world-connected random geometric networks // - 2008.
6. Ляпунов А. А. Биогеоценозы и математическое моделирование // Природа. - 1971. - №10. - С.38-41.

Сравнительный анализ методов классификации многомерных данных для дифракционных изображений

С.А.Бобков⁽¹⁾, А.Б.Теслюк⁽¹⁾, В.А.Ильин⁽¹⁾,

I.A.Vartanyants⁽²⁾, O.Y.Gorobtsov⁽²⁾, O.M.Yefanov⁽²⁾

Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”⁽¹⁾, HASYLAB at DESY⁽²⁾

This paper describes application of general clustering methods (Support Vector Machine and Principal Component Analysis), to classification of diffraction patterns of individual macromolecular objects. Proposed approach can be used for analysis of data produced on novel Free electron lasers, such as XFEL.

В данной работе рассматривается использование методов автоматического анализа многомерных данных, таких как Support Vector Machine(SVM) и Principal Component Analysis(PCA), для классификации, кластеризации и поиска дифракционных изображений макромолекулярных объектов. Актуальность работы связана с подготовкой к запуску новых лазеров на свободных электронах, таких как XFEL.

Дифракционные изображения обладают особыми характеристиками, которые связаны с физическими свойствами процесса дифракции. Поскольку задача восстановления исходной частицы по её дифракционному изображению не решена, а существующие подходы требуют значительных вычислительных ресурсов, для обработки экспериментальных данных требуется создание быстрых алгоритмов автоматической классификации. В этой роли можно использовать существующие общие алгоритмы анализа многомерных данных, однако они не учитывают особенности дифракционных изображений, что ограничивает применимость и эффективность таких методов.

Для сравнения методов классификации использовался набор предварительно вычисленных характеристических векторов соответствующих дифракционным изображениям отдельных макромолекулярных объектов. Характеристические вектора используются для описания дифракционных изображений в виде набора численных данных, которые связаны с пространственной структурой исследуемых частиц. Вычисление характеристических векторов основано на использовании кросс-корреляционных функций ([1]).

SVM и PCA являются наиболее распространёнными методами уменьшения размерности для большого количества различных типов многомерных данных. Однако, они основаны на различных подходах к классификации. PCA строит базис собственных векторов для исходных данных, которых описывает зависимости между компонентами в многомерном пространстве. Данный метод успешно применяется во многих областях (биоинформатика, обработка изображений, сжатие данных, и т. д.). SVM, напротив, основан на построении гиперповерхности в многомерном пространстве, которая максимально точно разделяет отдельные группы данных обучающего набора в многомерном пространстве.

В данной работе было исследовано использование SVM и PCA для кластеризации пространства характеристических векторов дифракционных изображений. Также изучена применимость и эффективность данных алгоритмов для анализа модельных дифракционных данных и данных, полученных на реальном эксперименте.

Дифракционные изображения были получены в эксперименте на LCLS AMO beamline. Набор содержит два типа образцов: *Paramecium bursarium* Chlorella virus (PBCV-1) (532 изображения) и bacteriophage T4 (964 изображения), которые использовались при исследовании.

Список литературы

- [1] M. Altarelli, R. P. Kurta, and I. A. Vartanyants. X-ray cross-correlation analysis and local symmetries of disordered systems: General theory. *Phys. Rev. B* 82, 104207
- [2] D. Chapman et al. Diffraction enhanced x-ray imaging. 1997 *Phys. Med. Biol.* 42 2015.
- [3] А. Б. Теслюк, Р. А. Сенин, В. А. Ильин, Применение метода главных компонент к анализу дифракционных изображений биомолекулярных объектов, *Матем. биология и биоинформ.*, 8:2 (2013), 708–715.

Исследование и идентификация математических моделей биологии. Численное решение прямых и обратных задач фармакокинетики с использованием суперЭВМ.

D.A.Voronov^(1, 2), I.G.Chernykh⁽²⁾

Novosibirsk State University⁽¹⁾, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics⁽²⁾
voronov-dima@mail.ru

Pharmacokinetics deals with kinetics of absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs and their corresponding pharmacologic, therapeutic or toxic responses in man and animals.

What happens to the drug in the body can be visualized by considering the body as being made up of a large number of compartments, each of which has a volume where the drug is well mixed. Drug is then transferred between these compartments, either transported by the blood from one to another, or by passing an interior membrane in some body organ.

We can visualize this whole process as a dynamic system described by a system of ordinary differential equations.

Parameter identifiability analysis for dynamic system ODE models addresses the question of which unknown parameters can be quantified from given input-output data. The linear compartment models that we focus on in this report are never identifiable, except in the trivial case of a model with only one compartment. This forces us to look for identifiable reparametrization of our model. In this report we consider scaling reparametrization that is obtained by replacing an unobserved variable by a scaling version of itself, and updating coefficients accordingly.

In real life we determine a series of time points at which blood samples are taken and plasma concentrations are measured. Here inverse problem arises: it is required to find rate constants (entries of matrix) knowing concentration of a drug at the given moments of a time in one compartment. The quality of those data depends on our choice of time points. An inappropriate choice may make up miss the peak concentration or we may not have sampled long enough to obtain a good estimate of the rate constants. It is demonstrated that the resolving ability of

the inverse problem can be improved by varying of the location of measurement data points. The Frechet derivative matrix was constructed.

Different types of three-compartment models with central elimination and two-compartment model with extravascular drug administration with absorption are covered in this report. Also an algorithm for solving inverse problem in case of n-compartment is covered in this report.

Inverse problem is solved by different algorithms: Landweber iterations method, Newton-Kantorovich method and Singular Value Decomposition. The question of choosing initial approximations is covered in this report. It is shown that physical properties of initial approximations strongly affect on obtained solutions. The results of numerical experiments are presented.

References

- [1] Ilyin A., Kabanikhin S. I. , Nurseitov D. B., Nurseitova A. T., Asmanova N. A., Voronov D. A., Bakytov D. Analysis of ill-posedness and numerical methods of solving a nonlinear inverse problem in pharmacokinetics for the two-compartmental model with extravascular drug administration. Journal of Inverse and Ill-Posed Problems. Volume 20, Issue 1, Pages 39–64, ISSN (Online) 1569-3945, ISSN (Print) 0928 -0219, DOI: 10.1515/jip-2012-0202, March 2012.
- [2] John G. Wagner, Linear Pharmacokinetic Equations Allowing Direct Calculation of Many Needed Pharmacokinetic Parameters from the Coefficients and Exponents of Polyexponential Equations Which Have Been Fitted to the Data, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 4, No. 5, 1976

Biomedical Natural Language Processing with Evolutionary Algorithms

Michael Bogatyrev⁽¹⁾, Vadim Nuriahmetov⁽¹⁾

Tula State University⁽¹⁾
okkambo@mail.ru

Biomedical Natural Language Processing (BioNLP) as new area of application of text mining techniques is investigated. To solve standard BioNLP problems of Named Entity Recognition and Relations Extraction semantic model of conceptual graph is applied and evolutionary clustering algorithm is created. Proposed technique was tested on BioNLP texts corpus.

1 Biomedical Natural Language Processing

Text Mining is the subject of modern data analysis oriented on knowledge discovery in large text collections. Discovered knowledge, which is not explicitly stated in text, has been represented as clusters, associations, deviations, similarities, and differences in sets of texts.

One of the areas where Text Mining applications are growing rapidly is Bioinformatics [1]. New term of *Biomedical Natural Language Processing* (BioNLP) has been appeared there [2].

Biomedical natural language processing deals with the application of text mining techniques to scientific publications in the areas of biology and medicine. This is stipulated by huge amount of scientific publications in these areas and organizing them into special resources with access to the full stored texts via such systems as PubMed [3].

1.1 BioNLP Resources

The primary resource for biomedical text mining is plain text and the most of Text Mining algorithms work on plain texts.

Text corpus or *corpus* is large and structured set of texts organized as database with *tagging*. *Tag*, *annotation*, *descriptor* are all the terms denoting meta data for textual data which is used to describe syntactical, morphological or semantic features of texts.

For our research we use BioNLP corpus [4] containing information about natural environment location of bacteria, their genome and diseases they provoke.

1.2 BioNLP Problems

There are two main BioNLP problems being in great current interest and have valuable solutions. The first problem is Named Entity Recognition (NER) which is formulated as recognizing biological entities or concepts in texts. The second problem is Relations Extraction between biological entities.

Biological entities such as genes, proteins, diseases, drugs, or organisms have been mentioned in natural language texts and must be labeled with their location and type.

Relations between biological entities are often interpreted as facts or events. For example in the sentence "*Xylella fastidiosa* is a *Gram-negative*, *fastidious*, *xylem-limited* bacterium" there are three facts that bacterium named as *Xylella fastidiosa* is 1) *Gram-negative*, 2) *fastidious* and 3) *xylem-limited*. They may be presented as binary relations between named entity *Xylella fastidiosa* and concepts *Gram-negative*, *fastidious* and *xylem-limited*.

An event can be treated as a fact having temporal features. Therefore temporal distance or start and stop moments of an event must be recognized in a text.

1.3 BioNLP Methods

Standard solution of a task of NER is identification the boundaries of certain substrings in a text and then maps the substrings to predefined categories (e.g. Protein, Gene or Disease). The earliest NER systems typically applied rule-based approaches. As annotated corpora have become available, machine-learning approaches have become a mainstream of research [2].

Recent tendency in Text Mining is replacing direct text processing by processing text representation models. Among models being applied for text representation conceptual models play significant role.

Conceptual models realize graph-based semantic representations and the simplest such model is *conceptual graph*.

Conceptual graph is bipartite directed graph having two types of vertices: concepts and conceptual relations. We applied conceptual graphs for representing sentences of processed texts. Conceptual graphs have been created by our system SemText [5] working on BioNLP textual corpus [4].

Important elements of semantics of conceptual graph are structural patterns in it represented as sub graphs. They are useful for solving fact extraction (and also NER) problem and may be considered as facts.

Fig. 1 shows conceptual graph for the sentence about *Xylella fastidiosa* mentioned above. All of three facts about *Xylella fastidiosa* can be identified from conceptual graph.

The simplest way to detect relations between biomedical entities is to collect texts or sentences in which they co-occur. These collections are known as clusters and a lot of methods of clustering exist now.

It is found in BioNLP that pattern-based methods enforce more precise linguistic conditions for relation detection [2]. Conceptual graph matching belongs to pattern-based methods and their application to relations extraction in our research confirms the statement from [2].

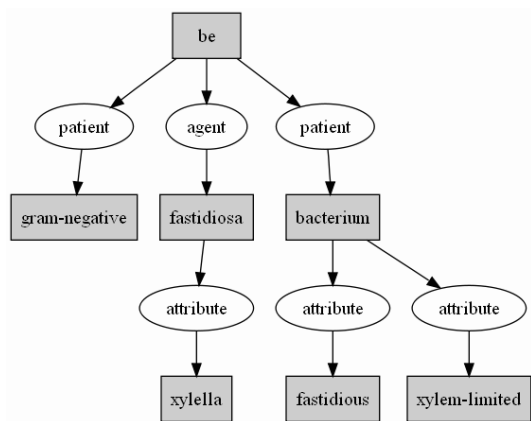


Fig. 1 Conceptual graph for the sentence “Xylella fastidiosa is a Gram-negative, fastidious, xylem-limited bacterium”

To solve the problem of Relations Extraction we proposed the method of clustering of conceptual graphs.

Most of clustering algorithms work that they stop processing data when certain function defined on used measure of clustering objects nearness reaches an extreme. For such objects as conceptual graphs this function is multimodal and algorithm may stop in local extreme instead of stopping in global one.

Evolutionary algorithms are namely those algorithms which are applied for solving optimization problems with multimodal optimization functions.

2 Evolutionary Modeling and Algorithms

We applied evolutionary modeling principle to construct special clustering algorithm for solving problem of Relations Extraction.

2.1 Evolutionary Algorithm for Clustering

Let G is a set of objects to be clustered, P is a set of solutions of clustering problem, i.e. every $p \in P$ is distinct set of clusters. Every clustering solution is characterized by the value of *fitness function* $f(p)$. Then optimal clustering solution p^* is the following:

$$p^* = \underset{p' \in P}{\arg \max} f(p') \quad (1)$$

Since the nature of a set P is complicated it is needed an *encoding scheme* as the mapping $\varphi: P \rightarrow S$ to manipulate solutions by unified way. We proposed modified encoding in which a_i denotes ordinal number of an object that belongs to the same cluster as i -th object. This encoding doesn't bind the objects to some particular cluster – it just contains information about links between the objects. Due to that kind of “chain” relations between objects the algorithm works faster than it has standard encoding scheme.

For given encoding scheme the following evolutionary algorithm solves the problem (1).

1. Randomly generate an initial set (population) S_0 of objects from S .
2. Start *evolution* of the populations by applying a set of operators A to population S_0 and further iteratively so that for every $S_{k+1} = A(S_k)$ exists at least one

$$f[\varphi^{-1}(s_{k+1})] \geq f[\varphi^{-1}(s_k)],$$

where $s_k \in S_k$ and $s_{k+1} \in S_{k+1}$.

3. Stop evolution of populations when p^* is found in a population.

2.2 Experimental Results

Clustering conceptual graphs acquired from textual data from corpus [4] was made with our Framework for Evolutionary Modeling [6].

Applying special variants of known Dice coefficients as similarity measures for conceptual graphs we have found that it is possible to gather in clusters all variants of the names of bacteria to detect them as named entities. This is principal solution of NER problem.

Relations Extraction is more complicated problem formulated on corpus [4]. It is needed to find a habitat of bacteria as the fact of presence relation between the names of bacteria and sub graphs representing biotopes. This relation is not presented directly as a graph as it takes place for Named Entity Recognition. Information about names of bacteria and their biotopes may be in different sentences and so in different conceptual graphs. We have supposed that using special kind of conceptual similarity between conceptual graphs we will have possibility to gather in clusters sub graphs denoting biotopes. These clusters together with others constitute sub clusters of some parent cluster which describes bacteria more generally. That hierarchical clustering constitutes principal solution of the problem of Relations Extraction.

References

- [1] Text Mining for Biology and Biomedicine. Eds. Ananiadou S., McNaught J. Artech House Books, 2006.
- [2] Zweigenbaum P., Demner-Fushman D., Yu H., Cohen K.B. Frontiers of biomedical text mining: current progress. Briefings in Bioinformatics. 2007. V. 8. № 5. P. 358–375.
- [3] U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [4] Bossy, R., Jourde, J., Manine, A. P., Veber, P. BioNLP Shared Task - The Bacteria Track. BMC Bioinformatics 2012, 13 (Suppl 11): S3.
- [5] Bogatyrev, M. Y., Vakurin V. S. Conceptual Modeling in Research of Biomedical Data. Mathematical Biology and Bioinformatics. 2013. Vol. 8. № 1. P.p. 340–349. (in Russian).
- [6] M. Y. Bogatyrev, A. P. Terekhov. Framework for Evolutionary Modelling in Text Mining. - Proceedings of the SENSE'09 - Conceptual Structures for Extracting Natural language Semantics. Workshop at 17th International Conference on Conceptual Structures (ICCS'09), 2009, - p.p. 26-37.

О прогнозе ветровых колебаний высотных сооружений

А.В. Дергузов, С.А. Махортых
ИМПБ РАН
arkadid@list.ru

В работе предлагается метод оценки и прогнозирования передачи вибрации, вызванной техногенными, сейсмическими или метеорологическими факторами по структуре высотного здания. Для численного анализа используется спектрально-аналитический подход. Результаты моделирования проверялись в ходе натурных измерений.

1 Введение

Задачи контроля виброакустической обстановки в городских условиях достаточно актуальны в силу многообразия действующих источников, среди которых не последнее место занимают линии метрополитена, железные дороги, строительные машины. Помимо техногенных факторов в последнее время большое внимание уделяется источникам природного происхождения, таким как сейсмическая активность и метеорологические воздействия. Особую актуальность задача принимает для случая высотных сооружений. Помимо технического фактора большое значение имеют вопросы, связанные с экологией проживания и работы населения и соответствующие задачи санитарного контроля обстановки. В работе осуществляется как расчет передачи вибрации от движения поездов на высотные здания, так и расчет колебаний конструкций, вызванных метеорологическими факторами.

Нормативные абсолютные величины и уровни вибрации в жилых помещениях, в зависимости от среднегеометрической частоты октавных полос в диапазоне собственных частот здания, а также корректированные значения, соответствующие требованиям Санитарных норм 2.2.4/2.1.8.566-9.

За критерий вибрации принимается абсолютная величина виброускорения.

2 Исследование резонансных свойств линейных акустических систем

В качестве примера применения резонансно-импедансного метода к решению практических задач акустики приведем методы оценки и прогнозирования передачи вибрации, вызванной техногенными, сейсмическими или метеорологическими факторами по структуре высотного здания на импульсное или периодическое воздействие.

В системе возникают затухающие колебания на дискретном наборе собственных частот. Их величина, а также декремент затухания колебаний является функцией параметров системы.

Целью данной работы является исследование, моделирование поведения виброакустического поля представленной системы при изменении ее физических и геометрических параметров (размеров и

физических свойств материалов здания, наличия или отсутствия средств гашения вибрации в конструкции здания (вибропоглотителей)).

В качестве математической модели рассматриваемой системы (здания) была предложена модель защемленной балки. На рисунке представлена система, состоящая из защемленной балки (здания) и находящейся в вязкой движущейся среде, а также резонатора (вибропоглотителя, состоящего из груза массой m на пружине жесткостью k) в верхней части здания.

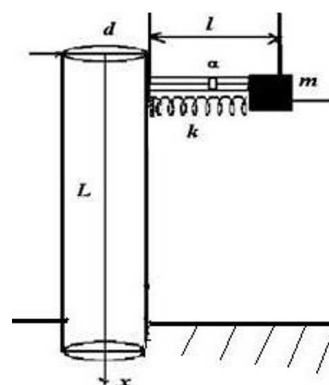


Рис. 1

Резонатор, расположенный в верхней части здания и представляющий собой демпфированный груз на пружине (резонатор Гельмгольца) будет использоваться для уменьшения амплитуд колебаний при наличии ветровой нагрузки по поверхности здания.

При этом колебания будут удовлетворять уравнению:

$$EJu^{IV} + m\ddot{u} = K_c \dot{u} + p(z, t) + F,$$

где

$$p(z, t) = p(z)p(t) = p(z)e^{i\omega t}, \quad p(z) = z\rho v^2 / H$$

и u – смещение, J – момент инерции поперечного сечения конструкции здания, m – его погонная масса, K_c – коэффициент затухания колебаний, ρ – плотность воздуха, v – скорость воздуха, H – высота здания. Считается, что нагрузка растет линейно вдоль высоты здания.

$$F = k(\eta_0 e^{i\omega t} - \xi_0 e^{i\omega t}) + b(-i\omega \eta_0 e^{i\omega t} + i\omega \xi_0 e^{i\omega t}) = m\ddot{\eta} = -\eta_0 m \omega^2$$

– сила упругости пружины, ω – комплексная частота.

3 Результаты анализа модели

Решение полученного уравнения для поперечных колебаний защемленной балки искалось численно с помощью математического пакета MATLAB.

Моделируемая система характеризуется следующими параметрами. Габариты здания: высота здания 300 м., масса 50000 тонн, длина и ширина основания 40м, механические динамические и статические свойства материала стен рассматривались стандартными.

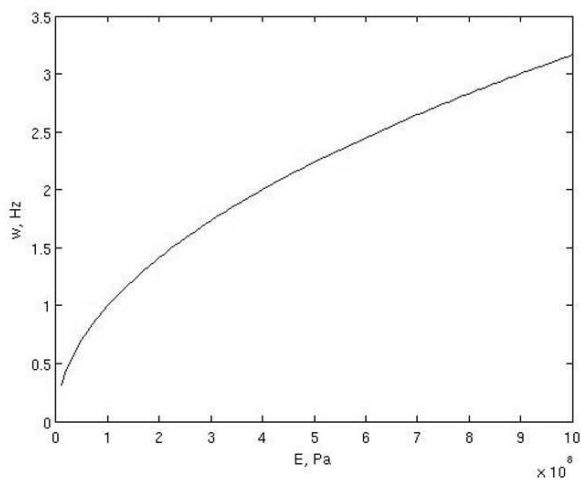


Рис. 2

Собственные частоты (первая мода) колебание здания в зависимости от жесткости здания E , Па

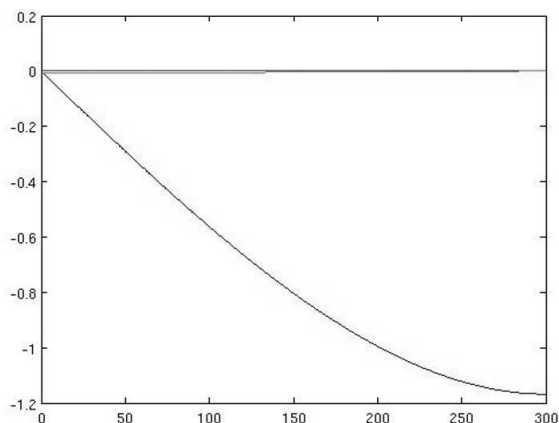


Рис.3

Поведение поля вибрации вдоль высоты здания для ветра движущегося со скоростью 30 м/с для частоты близкой к собственной частоте колебаний здания 0.3 Гц Рис. 3) без и с наличием Рис. 4) резонатора в верхней части здания

Поведение поля вибрации вдоль высоты здания для ветра движущегося со скоростью 30 м/с для частоты близкой к собственной частоте колебания здания 0.3 Гц с оптимально подобранными параметрами резонатора.

4 Выводы

Результаты выполненного моделирования вибрации высотного здания без учета ветровой нагрузки, показывают, что колебания, вызванные техногенными воздействиями, в силу наличия затухания в системе быстро спадают и какие либо действия по акустической защите здания, связанные со спецификой высотности нецелесообразны [3]. Однако это не снимает необходимости проведения соответствующих расчетов для нижних этажей, для которых нарушение действующих технических и санитарно-экологических регламентов часто

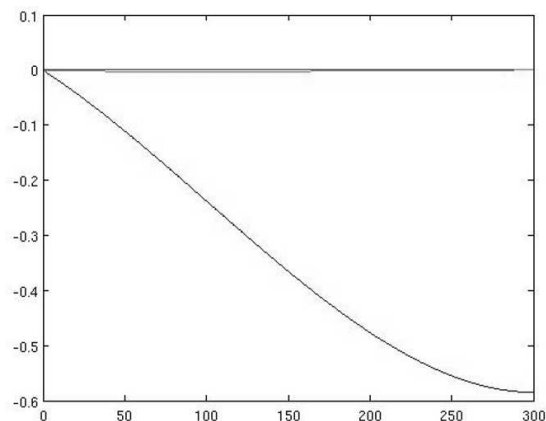


Рис. 4

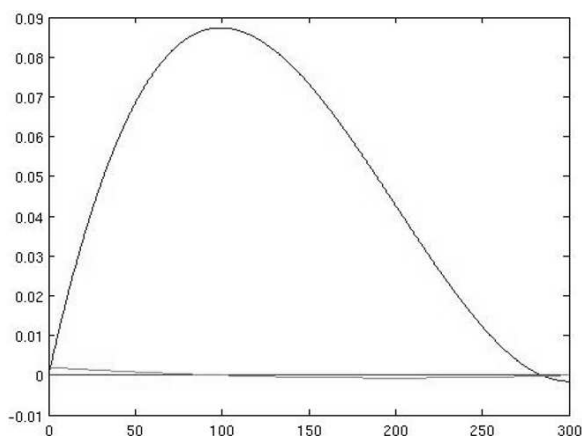


Рис. 5

наблюдается на практике. В этом случае требуется более детальное исследование поля вибрации по высоте здания с использованием более корректных для этого случая моделей с возможным осуществлением мер виброакустической защиты. Однако сейсмические воздействия с возникновением резонансных явлений в здании могут оказать негативное воздействие даже для условий Москвы.

Результаты моделирования вибрации с учетом ветровой нагрузки показывают, что полем вибрации пренебрегать нельзя и осуществление мер виброакустической защиты зданий является целесообразным. Показана так же эффективность применения резонатора в верхней части здания для снижения величин вибрации с учетом ветровой нагрузки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проекты № 14-07-00419 и 13-01-00340.

Список литературы

- [1] СП 23-105-2004. «Оценка вибрации при проектировании, строительстве и эксплуатации объектов метрополитена».
- [2] S.A.Kostarev, S.A.Makhortykh, S.A.Rybak. Calculations of ground vibrations induced by underground sources: analytical and numerical approaches. – In Noise and vibration from high-speed trains. London, Thomas Telford Publishing, 2001. P. 397-422
- [3] В.И.Уломов. О сейсмических воздействиях на высотные здания и сооружения г.Москвы. Строительные материалы, оборудование, технологии XXI века. №2. 2008. С.62 – 65

Перспективы использования центров обработки данных при решении задач математической биологии и биоинформатики

В.В. Корнилов^(1,2), Е.А. Исаев^(1,3)

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва,
101000, Россия ⁽¹⁾

Институт математических проблем биологии, Российская академия наук, Пущино,
Московская область, 142290, Россия ⁽²⁾,

Пущинская Радиоастрономическая обсерватория Астрокосмического центра ФИАН,
Пущино, Московская область, 142290, Россия ⁽³⁾

basil@psn.ru

Research on the modern level in such scientific fields as mathematical biology, bioinformatics and related closely connected with the latest achievements in the field of information technologies and is mainly based on processing of large volumes of digital information. The most promising direction is the use of cloud computing services as a methodological component and data centers, as the technology.

1. Вычислительная биология и бионформатика

Практически ни одна из областей современной науки сегодня не обходится без использования методов математического моделирования с активным применением средств вычислительной техники. Понятие «вычислительная наука» прочно закрепилось в практике современных научных исследований и сегодня применимо буквально к любой научной дисциплине. И это отнюдь не дань моде на использование компьютеров – технический прогресс в области вычислительных и коммуникативных технологий сделал возможным коренным образом изменить парадигму проведения научных исследований. Наряду с теорией и экспериментом, вычислительная наука сегодня образует третью основную составляющую научного метода познания, позволяя с помощью компьютерного эксперимента исследовать модели сложных явлений и получать качественно новые знания об окружающем мире.

Биология сегодняшнего дня также уже превратилась в вычислительную биологию, сложное междисциплинарное направление, использующее достижения информатики и вычислительной техники, прикладной математики и статистики для решения проблем, поставленных «наукой о жизни» [1, 2]. Всё более широко в биологии используется математическое моделирование, осуществляемое с помощью методов вычислительной математики, которая непрерывно совершенствуется вместе с прогрессом в области компьютерной техники. Теоретическое исследование сложных процессов, допускающих математическое описание,

осуществляется посредством вычислительного эксперимента. Биоинформатика активно использует математический аппарат различных дисциплин – вычислительной математики, теории вероятностей и математической статистики, информатики, теории алгоритмов, методов оптимизации и распознавания образов, теории искусственного интеллекта, теории графов, теории групп и др. Применяя этот аппарат, биоинформатика создает алгоритмы и программы, которые занимаются поиском новых знаний в большом потоке гетерогенной информации.

2. Большие данные и облачные вычисления

Таким образом, можно утверждать, что использование современных информационных технологий является неперенным условием для успешного решения задач, возникающих при изучении сложных биологических объектов. Действительно, массовое использование исследователями высокопроизводительных персональных компьютеров, растущая доступность высокопроизводительных вычислительных систем (специализированных суперкомпьютеров и мощных вычислительных кластеров), возможность использования систем распределённых вычислений, дают современным биологам совершенно новые возможности по постановке модельных экспериментов, значительно сокращают время получения результатов этих экспериментов, позволяют решать задачи недостижимых ранее масштабов. Уменьшение стоимости лабораторных установок по секвенированию ДНК, повсеместное введение в практику методов математического моделирования, переход к персонализированной медицине и другие инновационные проекты приводят к необходимости хранения, обработки и анализа сверхбольших объёмов информации, в идеале – в реальном масштабе времени. Здесь мы сталкиваемся с проблемой так называемых больших данных. Широкое использование самых последних достижений информатики и вычислительной техники приводит к лавинообразному увеличению количества

экспериментальных данных. Громадные физические объёмы информации, высокая скорость прироста новых данных и соответственно требующаяся высокая скорость их обработки, разнообразие форматов и структур данных при необходимости их одновременной обработки, в совокупности образуют новую парадигму обработки информации.

Первоначальная запись и хранение сверхбольших массивов данных, их обработка и анализ, передача данных по информационным сетям – каждая из этих задач сложна, а часто и вовсе не разрешима с использованием традиционных средств и методов работы с данными. Одним из решений проблемы являются специализированные суперкомпьютеры для работы с большими данными, предоставляющие как возможности хранения больших объемов данных, в том числе распределенные, так и средства эффективного анализа данных в реальном масштабе времени. К сожалению, число предлагаемых к настоящему времени решений не слишком велико, а их стоимость далеко превосходит достаточно скромные финансовые возможности бюджетов большинства научно-исследовательских лабораторий. Некоторую помощь борьбе с большими данными оказывают системы распределённых вычислений, такие как научные GRID-сети и вычислительные кластеры. Однако наилучшим решением зачастую оказывается использование концепции облачных вычислений, которая предполагает обеспечение удаленного динамического доступа пользователей к услугам, вычислительным ресурсам и приложениям (включая операционные системы и инфраструктуру) через существующие каналы передачи данных [3]. Именно облачные технологии способны представить пользователям необходимые процессорные мощности для обработки сколь угодно больших объемов данных. С точки зрения пользователя при работе с «облаком» он сразу получает в свое распоряжение виртуальный сервер необходимой ему вычислительной мощности. При этом провайдеры облачных услуг принимают на себя обязанности по решению комплекса сложных задач по технической поддержке вычислительных серверов, обеспечению их бесперебойной работы, организации систем связи, динамического перераспределения вычислительных мощностей и многие другие. Наиболее грамотным решением является сосредоточение вычислительных серверов, систем хранения данных и обеспечивающих систем в комплексных решениях, известных как центры обработки данных.

3. Центры обработки данных

Согласно базовому определению, центры обработки данных (ЦОД, они же data-center, дата-центры) – это вычислительная инфраструктура (набор взаимосвязанных программных и аппаратных

компонентов, организационных процедур, мест размещения и персонала), предназначенная для безопасной централизованной обработки, хранения и предоставления данных, сервисов, приложений и обеспечивающая высокую степень виртуализации своих ресурсов. К основным задачам ЦОД в первую очередь относятся эффективное консолидированное хранение и обработка данных, предоставление пользователям прикладных сервисов, а также поддержка функционирования внешних приложений. Обычно ЦОД представляют собой отдельные сооружения со специальным оборудованием, включающим вычислительные сервера, телекоммуникационные устройства, системы охлаждения и средства обеспечения бесперебойного электропитания. ЦОД обеспечивают гарантированно безопасное хранение пользовательских данных, бесперебойный удалённый доступ к этим данным и их высокоскоростную обработку, предоставляя по требованию пользователей необходимые вычислительные ресурсы. Стоимость услуг ЦОД стабильно снижается, особенно с развитием концепции модульных ЦОД, имеющих существенно более низкую стоимость и быстрое время развёртывания по сравнению с классическими ЦОД. Модульный ЦОД (Modular Data Center) – центр обработки данных, состоящий из набора различных функциональных модулей заводской сборки и производства, объединённых общей системой электроснабжения и управления, и не требующий капитального здания/сооружения для размещения модулей. Одно из главных преимуществ модульного ЦОД заключается в том, что заказчик может разместить его, по сути, где угодно.

Для научных центров использование именно модульных ЦОД является наиболее рациональным решением в силу их дешевизны, скорости развёртывания и настройки и существенно более быстрой системой модернизации основных элементов серверного и сетевого оборудования, что также значительно повышает их конкурентоспособность и снижает стоимость услуг.

Список литературы

- [1] Хаубольд Б, Вие Т. Введение в вычислительную биологию. Эволюционный подход. М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Ижевский институт компьютерных исследований, 2011.
- [2] Леск А.М. Введение в биоинформатику. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.
- [3] Оплачко Е.С., Устинин Д.М., Устинин М.Н. Облачные технологии и их применение в задачах вычислительной биологии. Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т. 8. № 2. С. 449–466.

Структура облачного вычислительного ресурса для анализа данных энцефалографии

Е.С. Оплачко⁽¹⁾, С.Д. Рыкунов⁽¹⁾, М.Н. Устинин⁽¹⁾

Институт математических проблем биологии РАН⁽¹⁾
Oplachkoe@gmail.com

The MathBrain project is an online resource for encephalography data analysis which works as Software as a Service (SaaS). It performs precise Fourier transform and reconstructs time series using the calculated spectrum. The software complex includes a set of Python scripts, which make a general computational mechanism and handle users data on the server side, using its hardware capacity. These scripts use SAGA libraries and resource manager SLURM, libraries numpy, scipy and numexpr. The use of this set of software provides easy scalability and load balancing features. The client part is implemented on the PHP programming language with HTML, using JavaScript. Web-based interface allows user to upload the experimental data with set of parameters for calculation, to download results of the analysis and visualization. All data, both input and output, are stored in the database MySQL, which allows to save history of work and to accumulate experimental database. The files in .mat format are located on the hardware resources of the system and in the database one can see only links on them. Due to authentication feature and sessions using, MathBrain is a multi-user system, allowing researches to use hardware facilities of the system and enjoy all the benefits of cloud computing.

1 Комплексы прикладных программ для анализа данных энцефалографии

Существует ряд готовых программных комплексов, основной задачей которых является анализ МЭГ и ЭЭГ, наиболее известными и востребованными из них являются: набор утилит FieldTrip, приложения ELAN, OpenMEGG, EEGLAB, HADES и, наконец, программное обеспечение Brainstorm[8]. Все вышеперечисленные инструменты предоставляют пользователям различный функционал, такой как обработка и анализ экспериментальных данных, построение наглядных графиков, составление статистики. В то же время, указанный набор программного обеспечения концептуально объединяет способ предоставления инструментария конечному пользователю, который заключается в необходимости локальной установки ПО на компьютер. Данный факт несет в себе набор рисков и неудобств, связанных с ограничениями аппаратной мощности компьютера и совместимости ПО с уже установленными программами, а также с

необходимостью (в некоторых случаях) установки лицензионной копии MATLAB [1].

Во избежание вышеуказанных проблем, Институт математических проблем биологии РАН разрабатывает проект Mathbrain, который представляет собой интернет-ресурс для аппроксимации энцефалограмм, предоставляемый пользователям с помощью модели реализации «Приложение как Сервис» (Software as a Service).

2 Техническая реализация ресурса MathBrain

С точки зрения технической реализации программный комплекс представлен набором скриптов Python, которые выполняют роль основного вычислительного механизма и обрабатывают введенные пользователем данные на стороне сервера, используя его аппаратные мощности. Указанные скрипты используют библиотеки SAGA[6] и менеджера ресурсов SLURM[4]. Использование указанного набора ПО предоставляет возможности создания очереди вычислительных заданий, распределения ресурсов между пользователями системы и, при необходимости, легкого расширения вычислительной мощности системы путём добавления в неё дополнительных вычислительных узлов или использования сторонних вычислительных мощностей, например, существующего кластера. Использование библиотеки SAGA позволяет взаимодействовать с такими системами управления очередями, как PBS, TORQUE[7], SGE (Sun/Oracle Grid Engine)[3], SLURM и LSF, более того поддерживается взаимодействие с Amazon EC2[2]. Вычислительный механизм реализован на скриптовом языке Python с использованием библиотек numpy, scipy и numexpr. Такое сочетание библиотек позволяет быстро разрабатывать и внедрять новые расчетные методы, и манипулировать данными в формате Matlab. Для визуализации данных используется библиотека Matplotlib.

Клиентская часть (так называемый «тонкий клиент») реализована на языке программирования PHP в связке с языком разметки HTML, с использованием элементарных скриптов JavaScript. Веб-интерфейс позволяет пользователю загружать входные данные, задавать параметры расчета,

скачивать результаты анализа и визуализировать спектры в виде графиков. Все данные, как входные, так и результирующие, сохраняются в базе данных MySQL, что позволяет вести историю запросов и накапливать экспериментальную базу. Сами файлы в формате .mat располагаются на аппаратных ресурсах системы и в БД сохраняются лишь ссылки на них. Ввиду использования механизма аутентификации и сессий (PHP+MySQL), система является многопользовательской.

Для организации вышеописанной конфигурации была подготовлена и сконфигурирована «основа», составляющими которой являются операционная система Linux, ПО PHP версии 5.3.8, веб сервер Apache Http Server версии 2.2.23, консоль управления phpMyAdmin. Linux является бесплатной операционной системой с открытым кодом, последний фактор позволяет гибко настраивать и управлять системой, а также успешно интегрируется с сервисами PHP, скриптами Python, используемыми библиотеками numpy, scipy, numexpr.

PHP является языком программирования с открытым кодом, который используется преимущественно для веб разработок. Выбор данного языка обусловлен тем фактом, что PHP скрипты выполняются на сервере, а не на клиенте, как JavaScript, что полностью соответствует задаче обработки большого объема данных.

Для организации безопасного доступа к системе был разработан модуль авторизации, который состоит из нескольких скриптов PHP и записей с базы данных. В БД располагается отдельная таблица, в которой хранятся записи логинов и паролей пользователей. Пароли находятся в зашифрованном виде с помощью алгоритма хэширования MD5[5]. Данный механизм основан на преобразовании входной строки с помощью функции с «плавающим» параметром, что не дает легкой возможности расшифровки исходных данных. При входе в систему MathBrain пользователю предлагается ввести логин и пароль, который сравнивается с записями в базе данных, при успешном совпадении, пользователь получает доступ к системе и автоматически переадресовывается на главную страницу ресурса. Для того, чтобы избежать возможности, так называемой, SQL инъекции (случай, когда злоумышленник, пользуясь брешью в системе безопасности, добавляет к выполняемому запросу свой код), в тексте SQL запроса используется параметр mysql_real_escape_string. В случае, если пользователь ввел связку логина и пароля

неправильно, он будет переведен снова на страницу с предложением ввести данные аутентификации. Для того, чтобы пользователю не вводить данные каждый раз при переходе со страницы на страницу, используется метод хранения пользовательских данные в cookie. Данный механизм заключается в том, что на стороне сервера в коде PHP скрипта вызывается функция setcookie, которая помещает информацию локально на компьютер пользователя. В случае, если будет использован другой браузер или cookies обнулятся (такая возможность есть в настройках браузера), то пользователю необходимо будет ввести учетные данные заново.

Описанная архитектура позволяет пользователю не задумываться над требуемыми для анализа экспериментальных данных аппаратными мощностями, и пользоваться всеми преимуществами облачных технологий.

Работа была частично поддержана Американским фондом гражданских исследований и развития (гранты CRDF RB1-2027 и RUB-7095-MO-13), Российским фондом фундаментальных исследований (проекты РФФИ 13-07-00162, 13-07-12183, 14-07-00636, 14-07-31309) и Программой фундаментальных исследований РАН 43П.

Список литературы

- [1] Alfio Quarteroni. Scientific Computing with ATLAB and Octave. *Computational Science and Engineering*, Third Edition, pages 1-4.
- [2] Amazon EC2 Web site. <http://aws.amazon.com/ec2/>
- [3] Grid Engine Web site.
<http://gridengine.eu/programming-apis>
- [4] Mark Roberts. Using SLURM via Python.
http://slurm.schedmd.com/slurm_ug_2012/pyslurm.pdf
- [5] MD5 description Web site.
<http://www.bullzip.com/md5/md5.htm>
- [6] SAGA-Python project Web site.
<http://saga-project.github.io/saga-python/>
- [7] TORQUE Web site.
<https://pypi.python.org/pypi/torque/0.4.5>
- [8] Устинин М.Н., Сычев В.В., Линас Р.Р. Интегрированный пакет программ MEGMRIAn для анализа и моделирования данных магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*, том. 8, №2. с. 691–707, 2013.

Использование графических сопроцессоров при составлении списков Верле в программе молекулярной динамики

И.В.Лихачев, Н.К.Балабаев

Институт математических проблем биологии, г. Пущино
ilya_lihachev@mail.ru

Data processing of big volumes of molecular data is the difficult task for modern CPUs. Algorithm is proposed to fill Verlet list using ragged arrays and GPUs to increase performance of molecular dynamics program.

1. Введение

Метод моделирования молекулярной динамики используется во многих научно-исследовательских лабораториях [1]. Размеры систем за последние годы существенно выросли и составляют порядка 10^5 атомов. Выполнение программ по молекулярной динамике, как правило, производят на специальных вычислительных кластерах, называемых нередко суперкомпьютерами.

Большинство вычислительных кластеров представляет собой массив достаточно мощных многоядерных ЭВМ, соединенных по определенной топологии. При этом, каждому пользователю кластера доступно в порядке очереди некоторое количество вычислительных ядер. В последние годы получают популярность гетерогенные вычислительные среды – узлы с современным многоядерным центральным процессором и одним или несколькими графическими ускорителями, предполагающими их использование в качестве математического сопроцессора.

2. Составление списков взаимодействующих атомов для ускорения работы программы моделирования молекулярной динамики

Основную часть времени программа моделирования молекулярной динамики вычисляет силы, действующие на атом со стороны других атомов (Кулоновское и Ван-дер-Ваальсово взаимодействие). Следует заметить, что в системе взаимодействуют друг с другом не все атомы, а только расположенные на некотором расстоянии друг от друга, порядка $15 \text{ \AA}$. Можно ускорить выполнение программы расчета сил, убрав из расчета невзаимодействующие пары атомов.

Итак, необходимо составить список пар атомов, взаимодействующих друг с другом – **список Верле**.

Программа на центральном процессоре выглядит тривиально

```
int NumberOfPairs=0;
for(int i=0; i<N-1; i++)
    for(int j=i+1; i<N; j++)
    {
        if (Distance(Atom[i], Atom[j])<=15)
        {
```

```
ListOfPairsX[NumberOfPairs]=i;
ListOfPairsX[NumberOfPairs]=j;
NumberOfPairs++;
    }
}
```

Пары вида x-y и y-x рассматриваются как одна пара.

Заметим, что для выполнения цикла потребуется $N^2/2$ операций. Если система содержит 105 атомов, то нам потребуется 1010 шагов, что займет некоторое время, как показывают практические данные, превышающее в несколько раз время расчета самих сил.

Заметим также, что размер массивов взаимодействующих пар неизвестен. Выделять под них $N^2 \cdot \text{sizeof(int)}$ байт памяти не всегда корректно. Как минимум, мы имеем существенное количество неиспользованной памяти. Как максимум, нам может просто не хватить памяти ЭВМ.

Из физики задачи известно, что количество пар намного меньше $N^2/2$. Можно предложить двухэтапный алгоритм. На первом этапе вложенный цикл считает количество пар. Далее мы выделяем только необходимое количество памяти. После этого запускаем вышеприведенный вложенный цикл еще раз.

3. Массивно-параллельный алгоритм составления списков взаимодействующих атомов

Для повышения быстродействия алгоритма было предложено разработать его реализацию на GPU. Графические ускорители компании NVIDIA поддерживают технологию CUDA и позволяют использовать себя в качестве математического сопроцессора, работающего в качестве системы SIMT (simple instruction multiple threads). Это подобно архитектуре SIMD (single instruction multiple data) для центральных процессоров. Но управление потоками на графическом ускорителе отличается от подобной архитектуры для CPU.

Для реализации на быстрого алгоритма на GPU задача должна хорошо распараллеливаться. Причем, если на центральном процессоре мы делим задачу на небольшое количество вычислительных нитей, например, число ядер * число узлов, то для эффективной загрузки GPU число вычислительных нитей может составлять десятки и сотни тысяч.

Предложим рваный (зубчатый) массив DIMS(N, ...) (от dimensions) (см. таблицу 1). Значение каждого компонента вектора $D[i, 0]$ соответствует количеству

контактов атома N с атомами под порядковыми номерами, меньшими N – размерности столбца.

Данный массив заполняется в два прохода. На первом проходе определяется размерность каждого столбца массива. Затем идет заполнение столбцов рваного массива.

Необходимо заметить, что каждый столбец массива может быть посчитан отдельно от остальных. Таким образом, задача заполнения рваного массива как на первом, так и на втором проходах хорошо распараллеливается.

4. Вывод

Применение графических процессоров в качестве математических сопроцессоров общего назначения

Таблица 1. Пример структуры зубчатого массива.

Массив dims	1								

О новых прикладных возможностях клеточно-автоматных моделей сложных систем

Л.В.Калмыков⁽¹⁾, В.Л.Калмыков^(1, 2)

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН ⁽¹⁾, Институт биофизики
клетки РАН ⁽²⁾

lev.kalmykov@gmail.com

Here we present simple cellular automata models of multi-level systems. Purely logical and fully deterministic operations helped us to implement multiscale modeling - visualization of all events at micro-, meso- and macro-levels in time and space. This white-box approach allowed us to solve the old problem with strict verification of the competitive exclusion principle. We discuss characteristics and prospects of complex systems modeling by logical deterministic individual-based cellular automata.

1 Введение

1.1 О моделировании сложных систем

Сложные динамические системы – это системы, состоящие из подсистем иерархически подразделяемых на микро-, мезо- и макро-уровни, взаимодействие которых в результате самоорганизации приводит к появлению на макроуровне системы новых свойств, отсутствующих на микро- и мини-уровнях. Механистическое понимание сложной динамической системы - это возможность воспроизвести все события на микро-, мезо- и макро-уровнях системы на всех этапах ее динамики с точки зрения двух взаимосвязанных составляющих - (1) причинно-следственных связей и (2) отношений часть-целое.

Математические модели сложных систем можно разделить на три типа. Это классические модели, которые в своем большинстве являются моделями типа черного ящика. А также модели типа серого и белого ящика. Модели белого ящика (white-box models) позволяют реализовать прозрачное моделирование, воспроизводящее события микро-, мезо- и макро-уровнях системы. Клеточные автоматы позволяют реализовать два последних типа моделей сложных систем и открывают новые возможности в исследовании их механизмов.

1.2 Проблема

Хотя принцип конкурентного исключения не допускает сосуществования полных конкурентов в одном местообитании, известно много случаев, когда в природе близкие виды-конкуренты сосуществуют в одном местообитании. Такое сосуществование конкурирующих видов наблюдается в тропических лесах, на коралловых рифах, среди луговых трав, и в сообществах планктона. Этот парадокс (парадокс

биоразнообразия) более 50 лет является центральной проблемой теоретической экологии. Возникновение парадокса является следствием недостаточной эффективности традиционных методов моделирования динамики сложных систем. Классические модели популяционной динамики являются моделями черного ящика и не позволяют прямо получать адекватную механистическую интерпретацию результатов. Исследователи вынуждены придумывать собственные интерпретации непрозрачных результатов, а неточность этих интерпретаций и может приводить к парадоксам. Проблема принципа конкурентного исключения в том, что он может быть установлен только с помощью теории, но не может быть доказан экспериментальными фактами. [1]

2 Гипотеза

Наличие парадокса биоразнообразия ставит вопрос:

Справедлив ли принцип конкурентного исключения?

Известно, что проверить этот принцип можно только теоретически. Мы предположили, что клеточные автоматы позволят осуществить такую проверку. Принцип был бы неверен, если бы удалось строго показать механизм сосуществования полных генетически стабильных и однородных конкурентов на одном лимитирующем ресурсе, при постоянных условиях среды, в гомогенном ограниченном местообитании без трейд-офф и кооперации. Мы предполагаем, что могут реализовываться три вида таких механизмов сосуществования:

1. Своевременное восстановление использованных ресурсов;
2. Наличие свободных промежутков с ресурсом в сталкивающихся популяционных волнах (как следствие умеренного размножения, частичной гибели популяции и т.п.);
3. Малое отличие видов по приспособленности.

3 Метод

Мы сформулировали систему логических правил переходов между состояниями узлов решетки

клеточных автоматов для моделирования популяционной и экосистемной динамики [2,3,4]. В наших моделях двумерная шестиугольная решетка замкнута на торе периодическими граничными условиями во избежание краевых эффектов. Каждый сайт решетки имитирует микроместообитание, содержащее ресурсы для существования одной особи любого вида. Индивид может занимать только одно микроместообитание. Жизненный цикл индивида длится одну итерацию автомата. Индивиды неподвижны в узлах решетки и популяционные волны распространяются за счет размножения особей.

4 Результаты

В соответствии с выдвинутой нами гипотезой мы смоделировали все три механизма устойчивого сосуществования полных конкурентов в одном однородном местообитании, при постоянных условиях среды и без каких либо адаптационных компромиссов и кооперативных эффектов. Показав, что все существующие формулировки принципа не верны, мы были вынуждены переформулировать принцип конкурентного исключения в соответствие с полученными результатами [2]:

Если каждый без исключения индивид менее приспособленного вида при любой попытке использовать лимитирующий ресурс всегда имеет прямой конфликт интересов с индивидом более приспособленного вида и всегда проигрывает, то при прочих равных условиях для всех индивидов конкурирующих видов, эти виды не смогут сосуществовать неопределенно долго и менее приспособленный вид будет вытеснен из данного местообитания в долгосрочной перспективе.

Эта новая формулировка позволяет снять противоречие, приведшее к возникновению парадокса биоразнообразия поскольку предполагает слишком

много условий, делающих конкурентное исключение маловероятным событием.

5 Перспективы

Мы считаем, что white-box моделирование сложных систем с помощью клеточных автоматов является весьма перспективным. Этот подход допускает неограниченное расширение и детализацию. Особую актуальность данному направлению обеспечивает естественный параллелизм клеточных автоматов. Это позволяет реализовать особо быстрые параллельные вычисления.

Список литературы

- [1] Hardin, G. The Competitive Exclusion Principle. Science 131, 1292-1297, (1960). doi:10.1126/science.131.3409.1292.
- [2] Kalmykov, L. V. & Kalmykov, V. L. Verification and reformulation of the competitive exclusion principle. Chaos, Solitons & Fractals 56, 124-131, (2013). doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chaos.2013.07.006>
- [3] Kalmykov L. V. & Kalmykov V. L. (2014) On a solution of the biodiversity paradox. The 18th INTERNATIONAL PUSHCHINO SCHOOL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS "BIOLOGY – THE SCIENCE OF THE XXI CENTURY".
- [4] Kalmykov L. V. & Kalmykov V. L. (2013) Logical cellular automata models of population and ecosystem dynamics. The 17th INTERNATIONAL PUSHCHINO SCHOOL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS "BIOLOGY – THE SCIENCE OF THE XXI CENTURY".

Модель механики одномерного роста растительной клетки в ткани⁷

С.В. Николаев^(1,2), У.С. Зубаирова⁽¹⁾, С.К.Голушко⁽²⁾

Институт цитологии и генетики СО РАН ⁽¹⁾, Новосибирск, 630090, Россия
Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН ⁽²⁾,
Новосибирск, 630090, Россия
nikolaev@bionet.nsc.ru

Modeling mechanics of cell growth is a first step in study of how morphodynamics of tissue, organ, and organism occur. Based on an Ortega model [2], we developed a simple model of plant cell growth mechanics in such state variables as actual, relaxed, isosmotic, and equilibrium lengths of a cylindrical cell. We assume that a cell grows in an “ideal” condition, and can be described as a function of time for isosmotic length of the cell. With this model we studied different modes of cell growth – as a free growing cell, and with mechanical loads which a cell can meet if it grows in a tissue.

1 Введение

Рост и изменения формы (морфодинамика) клетки лежат в основе роста и морфодинамики ткани, органа, и организма в целом. Это определяет важность вопроса о том, как клетка и системы более высокого уровня, для которых клетка является подсистемой, управляют ростовой морфодинамикой клетки. В настоящее время в качестве таких управляющих механизмов рассматриваются процессы транспорта молекул-морфогенов, биоэлектрические процессы и механические напряжения и деформации в растущем организме. Морфодинамика сама по себе на феноменологическом уровне – механическое явление. Поэтому, чтобы понять, как управлять морфодинамикой, необходимо начинать с рассмотрения механики роста и формообразования. Несмотря на то, что механика роста давно и плодотворно изучается, до настоящего времени остается много нерешенных вопросов как частного, так и фундаментального характера. В данной работе мы модифицировали известную модель механики растительной клетки [2], и рассмотрели режимы роста клетки цилиндрической формы, растущей в направлении оси цилиндра, в свободном состоянии и при механических нагрузках, которые клетка может

испытывать при росте в составе ткани. Такая геометрия и тип роста характерны, например, для эпидермальных тканей линейного листа, стебля и корня растения.

2 Модель механики роста растительной клетки

С механической точки зрения растительную клетку можно представить как осмотическую ячейку, заключенную в камеру из материала клеточной стенки [2]. Роль осмотической ячейки играет цитоплазма, заключенная в цитоплазматическую мембрану. По мере роста клетка синтезирует «сухую биомассу», которая, являясь осмолитом, изменяет осмотический потенциал цитоплазмы. Это вызывает поток воды между цитоплазмой и её окружением, что приводит к изменению объема осмотической ячейки. В свою очередь, это вызывает изменение объема камеры и деформацию её стенок. Материал камеры представляет собой композит, в котором волокна целлюлозы являются армирующим материалом, а гемицеллюлозы и пектины связывают целлюлозные микроволокна между собой, и, таким образом, являются связующим материалом. Для прогнозирования осредненных механических характеристик и построения физических соотношений, связывающих напряжения и деформации, можно применять различные структурные модели композиционного материала, например, описанные в [5]. При небольших деформациях материал клеточной стенки ведет себя как упруго деформируемое тело. При нарастании деформации связи между молекулами гемицеллюлозы и целлюлозы разрываются, и клеточная стенка деформируется пластически. Такая необратимая деформация и является собственно ростом (и морфодинамикой) растительной клетки [1]. Пороговая упругая деформация, при которой начинаются пластические деформации растительной клетки, может изменяться в зависимости от наличия

⁷ Работа поддержана Российским научным фондом, проект 14-14-00734

определенных ферментов (и их активности) в материале клеточной стенки [3]. Таким образом клетка может регулировать свою морфодинамику управляя экспрессией соответствующих генов.

За основу модели механики роста растительной клетки мы взяли модель Ортеги. Рассмотрение цилиндрических клеток позволило тургорное давление выразить через реальную и релаксированную длины клеток. Введя «изоосмотическую» длину клетки, осмотическое давление по примеру модели CompuCell [4] также выразили через длины. Таким образом получили модель механики роста клетки, где переменными состояниями являются реальная, изоосмотическая, релаксированная и равновесная длины клетки. В первом варианте модели предположили, что клетка растет в оптимальных условиях, при этом ее рост описывается зависящей от времени функцией роста для изоосмотической длины

3 Результаты

В численных экспериментах мы исследовали динамику переменных состояния модели, имитируя разные условия роста клетки: свободно растущая клетка, а также растущая при дополнительных

растягивающем и сжимающем напряжениях, создаваемых в клеточной стенке вдоль оси клетки. Изменяя начальные условия, мы имитировали вариабельность дочерних клеток при симметричном делении материнской клетки, и исследовали, как при этом изменяется механика роста.

Список литературы

- [1] D.J. Cosgrove. Growth of plant cell wall. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., vol. 6, pp. 850-861, 2005.
- [2] J.K.E. Ortega. Plant Cell Growth in Tissue. In *Plant Physiology*, volume 154, pages 1244–1253, 2010.
- [3] J.K.C.Rose, Braam, J., Fry, S.C., Nishitani, K. The XTH family of enzymes involved in xyloglucan endotransglucosylation and endohydrolysis: current perspectives and a new unifying nomenclature. Plant Cell Physiol., vol. 43, pp. 1421–1435, 2002.
- [4] http://www.compuCell3d.org/BinDoc/cc3d_binaries/Manuals/Introduction_To_CompuCell3D_v.3.6.2.pdf.
- [5] Голушко С.К., Немировский Ю.В. Прямые и обратные задачи механики упругих композитных пластин и оболочек вращения. - М.: Физматлит. - 2008.

Molecular Mechanisms of Caffeine Biological Effects. Computer Simulation of Competition with Adenosine for Binding Sites of Receptors

A. Deriabina⁽¹⁾, E. Rodriguez⁽¹⁾, E. Gonzalez⁽¹⁾, N. Herrera⁽¹⁾, V. I. Poltev^(1,2)

Benemerita Universidad Autonoma de Puebla, Puebla, 72570, Mexico⁽¹⁾, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, 142290, Russia⁽²⁾

aderiabina@cfm.buap.mx

Caffeine is a well known and widely used biologically active substance with the broad spectrum of activity. The main pharmacological effect of K, stimulation of central nervous system, is connected with its acting as a concurrent antagonist of Adenosine (Ado) on adenosine receptors A1 and A2A. The aim of this work is to clarify atomic-molecular mechanism of this effect. The main question, that we raise and try to answer, using computer modeling is – «How comparatively small and practically rigid molecule K with limited possibilities to take part in strong non-bonded interactions can compete for binding sites with Ado molecule, which have more hydrogen bonding centers and noticeable conformational flexibility?» To obtain the answer, we have calculated interaction energy minima for molecules K and Ado with portion of transmembrane fragments of Ado binding receptors, using methods of molecular mechanics. It was found that the values of energy in the deepest minima for K and Ado are close to each other. Consideration of geometrical properties for molecular models for complexes corresponding to these energy minima and for Ado molecule shows that both Ado and K forms not more than three H bonds with the corresponding fragment of the receptor. Qualitative explanation for these results is given by formation of two intramolecular H-bonds in most probable conformations of Ado molecule, which limits its possibility of interaction with corresponding atom receptors. Therefore, two different by the number of hydrophilic centers and by conformational possibilities molecules, turns out to be close from the point of view of energy of complex formation with the fragments of adenosine receptors.

1 Введение

Кофеин (K) – это одно из наиболее широко и регулярно употребляемых природных биологически активных соединений [1], известное с древних времен. Основной эффект K – это стимуляция центральной и периферической нервной систем [2]; он входит во многие популярные напитки, такие как кофе, чай, какао, многие газированные напитки, а также содержится в некоторых лекарственных препаратах. Главной мишенью действия K в физиологически значимых концентрациях являются аденозиновые рецепторы (AP). Общеизвестно, что K является конкурентным антагонистом аденозина (Ado), взаимодействуя с рецепторами A1 и A2a [3]. Ado – это важная биологическая молекула, компонент нуклеиновых кислот и коферментов. Для понимания функционирования AP были синтезированы и изучены ряд антагонистов и агонистов Ado. Все они, как и сам Ado, много более сложные, чем K, молекулы, обладающие большим числом центров сильного невалентного взаимодействия с белками и значительной конформационной подвижностью, что

позволяет предположить для них больше возможностей образования комплексов с AP, чем для K. Поэтому первый вопрос о молекулярных механизмах действия K, на который мы пытаемся дать ответ, может быть сформулирован так: «Как довольно простая и практически жесткая молекула K, имеющая небольшой набор центров сильных невалентных взаимодействий с белками, может конкурировать с более сложной молекулой Ado, способной образовывать большее число H-связей, и потенциально, казалось бы, более стабильные комплексы с AP?»

2 Методы

Рассматриваемые системы содержали участки полипептидной цепи трансмембранных фрагментов (ТМ) аденозинового рецептора человека A1 в α -спиральной конформации и один из лигандов (молекулу K или Ado). Эти участки выбирались так, чтобы в них содержались аминокислотные остатки, с которыми могут образовываться H-связи, в том числе остатки, важные для связывания рецепторов с аденозином и его антагонистами и агонистами, определенные направленным мутагенезом [4]. Аминокислотная последовательность этих участков и полных доменов, их содержащих, приведена в разделе, посвященном результатам. Оба конца выбранных пептидных участков блокировались метильными группами, чтобы исключить возникновение на этих концах зарядов или не участвующих в формировании α -спирали дополнительных гидрофильных центров. Начальные взаимные положения взаимодействующих молекул выбирались с помощью молекулярной графики так, чтобы положение и ориентация лиганда и конформации аминокислотных остатков допускали образование межмолекулярных H-связей. Начальная геометрия молекулы K была такой же, как в наших предыдущих работах [5,6], и почти не изменялась при взаимодействии с фрагментами AP.

Начальная геометрия молекулы Ado соответствовала одному из её наиболее глубоких минимумов энергии внутримолекулярных взаимодействий. Расчеты и поиск минимумов энергии проводились методом молекулярной механики (ММ) с помощью программы AMBER9 с параметрами parm-94 и зарядами BCC [7]. При этом осто́в полипептидной цепи удерживался в α -спиральной конформации.

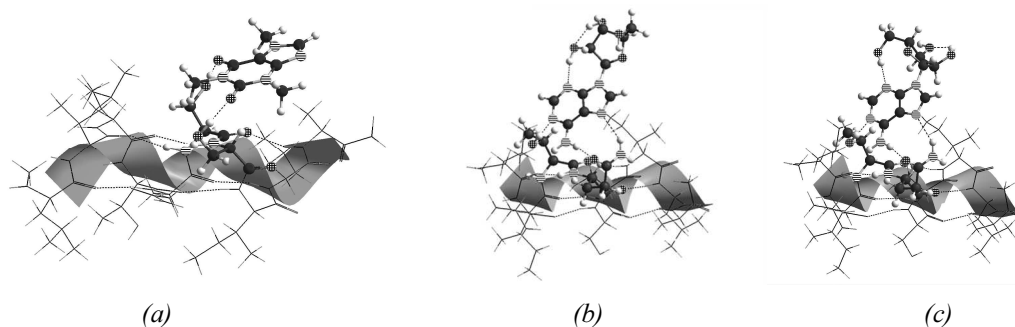


Рис. 1. Конформации возможных комплексов участка третьего трансмембранного фрагмента рецептора A1 с кофеином (а) и аденозином в анти- (б) и син- (в) ориентации. Рисунки выполнены с использованием программы HyperChem. Молекулы лигандов и взаимодействующие с ними аминокислотные радикалы представлены в виде шаро-стержневых моделей. Обозначены Н-связи лигандов с аминокислотными остатками и внутри нуклеозида, перечисленные в Таблице 1. В остальных частях пептидного фрагмента обозначены только химические связи и Н-связи между пептидными группами в α -спирали

3 Результаты и обсуждение

3.1 Выбор участков аденозиновых рецепторов для поиска возможных комплексов с кофеином и аденозином

Имея в виду возможность образования ТМ большего числа Н-связей с Ado, чем с К, для сравнения стабильности комплексов необходимо было выбрать участки, содержащие не менее четырех гидрофильных аминокислот. Каждая пара этих аминокислот может быть разделена не более, чем двумя неполярными остатками. Только два ТМ фрагмента, третий и седьмой, содержат участки, удовлетворяющие такому требованию. Третий ТМ фрагмент имеет аминокислотную последовательность

Cys-Pro-Val-Leu-Ile-Leu-Thr-Gln-Ser-Ser-Ile-Leu-Ala-Leu-Leu-Ala-Ile-Ala

и седьмой ТМ – последовательность

Tyr-Ile-Ala-Ile-Phe-Leu-Thr-His-Gly-Asn-Ser-Ala-Met-Asn-Pro-Ile-Val-Tyr.

В этих последовательностях подчеркнуты участки, для которых проводились расчеты и минимизация энергии с К и Ado, и в этих участках выделены аминокислотные остатки, способные образовывать Н-связи.

3.2 Комплексообразование кофеина и аденозина с участком третьего трансмембранного фрагмента.

Поиск минимумов энергии систем, содержащих К или Ado с пептидным участком, выявил по несколько локальных минимумов с двумя Н-связями для К и двумя или тремя Н-связями для Ado как в *син*-, так и в *анти*-конфигурации.

Молекулярные модели энергетически наиболее выгодных комплексов К и Ado с участком третьего трансмембранного фрагмента приведены на Рис. 1, а их количественные характеристики — в Таблице 1. В обоих этих комплексах Ado образует все три Н-связи гидрофильными группами основания, то есть две Н-связи с амидной группой глутамина (N6–H62...О и N7...H–N) и третью Н-связь, через N1 Ado, с группой О–Н треонина. К образует Н-связи с группами О–Н

двух сериновых остатков. Другие минимумы для комплексов с Ado и К имеют менее отрицательную энергию. Расчеты показали, что значения энергии межмолекулярных взаимодействий К и Ado с этим участком довольно близки. Различие, равное 1.6 ккал/мол (Таблица 2), можно считать небольшим, учитывая точность ММ расчетов и приблизительность модели.

Таблица 1. Наиболее глубокие минимумы энергии взаимодействия участка третьего трансмембранного фрагмента AP A1 с кофеином, К, и аденозином в син- и анти-конфигурациях. Приведены значения энергии, Е (ккал/мол), и длины Н-связей (Å) аминокислотных остатков с гидрофильными центрами лигандов.

	Ado <i>син</i>	Ado <i>анти</i>	К
E	-32.6	-31.3	-31.0
1 Hb	NH2 – Gln 1.81	NH2 – Gln 1.79	O6 - Ser1 1.63
2 Hb	N7 – Gln 2.24	N7 – Gln 2.25	O2 - Ser2 1.72
3 Hb	N1 – Thr 1.77	N1 – Thr 1.77	

Список литературы

- [7] Brice C.F., Smith A.P. // Int J. Food Sci. Nutr. 2002. V. 53. P. 55–64.
- [8] Brauer L.H., Buican B., De Wit H. // Behav. Pharmacol. 2002. V.5. P. 111–118.
- [9] Fisone G.G., Borgkvist A., Usiello A. // Cell. Mol. Life Sci. 2004. V. 61. P. 857–872.
- [10] Rivkees S.A., Barbhaiya H., and IJerman A.P. // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 3617–3621.
- [11] Poltev V., Rodríguez E., Grokhлина T., Deriabina A., Gonzalez E. // Int. J. Quant. Chem. 2010. V. 110. P. 681–688.
- [12] Poltev V.I., Rodríguez E., Grokhлина T., Teplukhin A., Deriabina A., Gonzalez E. // Proceedings of the International Conference on Applied Computer Science. Malta, 2010, P. 51–55.
- [13] Cornell W.D., Cieplak P., Gould C.I., Merz K.M. Jr., Ferguson D.M., Spellmeyer D.

Компьютерное моделирование динамики микротрубочек: анализ процесса «старения» и возникновения катастроф

П.Н.Захаров^(1,2), Н.Б.Гудимчук^(1,3), Е.Л.Грищук⁽²⁾, Ф.И.Атауллаханов⁽¹⁾

Центр Теоретических Проблем Физико-Химической Фармакологии РАН, Москва, Россия ⁽¹⁾

Отделение физиологии, Университет Пенсильвании, Филадельфия, США ⁽²⁾

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

им. Д. Рогачева, Москва, Россия ⁽³⁾

pavel.n.zaharov@gmail.com

Microtubules are essential cytoskeletal filaments, capable of dynamically switching between growth and shortening. These transitions, also known as microtubule catastrophes, affect a variety of key cellular processes including cell division, migration and others. The frequency of catastrophes increases during microtubule polymerization, manifesting in the “microtubule aging”. The molecular nature of this process remains poorly understood. Here we describe a computational model of the microtubule based on a combination of Brownian dynamics and kinetic approaches. This model quantitatively recapitulates available structural and kinetic data about microtubule dynamics, including the phenomenology of the “microtubule aging”. In contrast to recently proposed hypotheses about the “microtubule aging”, our model does not predict accumulation of permanent catastrophe-promoting features or changes in the tip taper during microtubule growth. Instead, we suggest that the microtubule catastrophes are driven by multiple reversible and frequent molecular events: GTP hydrolysis and appearance of curled GDP-containing protofilaments at the microtubule tip.

1 Введение

Микротрубочки являются важным компонентом цитоскелета, необходимым для поддержания формы клетки, транспорта внутри нее и для ее передвижения. Они обладают свойством динамической нестабильности, то есть могут стохастически переключаться между фазами медленной полимеризации и быстрой разборки [1]. Переключение между этими состояниями называется катастрофой. Частота катастроф определяет длину микротрубочек в клетке и влияет в частности на такой важный процесс, как деление клетки. Считается, что наступление катастроф связано с утратой стабилизирующей «шапки» из ГТФ-связанных субъединиц тубулина на конце микротрубочки [2]. Потеря «ГТФ шапки» может происходить в результате отсоединения ГТФ-связанных субъединиц тубулина или из-за гидролиза ГТФ, однако детальный механизм возникновения катастрофы остается невыясненным. Экспериментально было показано *in vivo* и *in vitro*, что частота катастроф увеличивается по мере роста микротрубочек: более «молодые» микротрубочки претерпевают катастрофы реже, чем более «старые» [3–5]. Этот феномен, получивший название «старения микротрубочек», свидетельствует о том, что

возникновение катастроф микротрубочек – многостадийный процесс. Недавно были предложены две модели, претендующие на объяснение этого феномена. Первая из них строится на предположении, что катастрофы происходят благодаря необратимому накоплению неизвестных дестабилизирующих дефектов в теле микротрубочки в процессе роста [4], [6]. Другая модель предлагает непрерывное последовательное изменение структуры растущего конца микротрубочки как возможный механизм наступления катастрофы [7].

В данной работе мы предлагаем новую детальную молекулярно-механическую модель микротрубочки, построенную на простых постулатах без привлечения экзотических допущений о свойствах субъединиц в составе микротрубочки. Эта модель позволяет описать существующие структурные и динамические данные, а также предлагает новое объяснение механизма «старения микротрубочки» и возникновения катастроф.

1 Методы

1.1 Компьютерная модель микротрубочки

Микротрубочка моделировалась как система взаимодействующих мономеров тубулина. Каждый мономер тубулина представлял собой недеформируемую сферу с размещенными на поверхности сайтами латерального и лонгитудального взаимодействия с соседями. Форма потенциала взаимодействия была выбрана согласно ранее опубликованным работам [8, 9]. Энергия изгибной деформации протофиламентов была квадратичной по углу изгиба. При этом равновесный угол был равен 0 или 0.2 рад для ГТФ и ГДФ-связанных димеров тубулина, соответственно.

Динамика субъединиц тубулин внутри микротрубочки описывалась с помощью уравнений Броуновской динамики с шагом по времени 0.2 нс, а присоединение новых субъединиц и гидролиз ГТФ внутри димеров тубулина описывались кинетически с временным шагом 1 мс.

1.2 Определение параметров и калибровка модели

Большинство параметров модели были определены из литературы, согласно ранее опубликованным работам. Для калибровки

неопределенных параметров лонгитудального и латерального взаимодействия была использована скорость деполимеризации микротрубочки и зависимость скорости полимеризации от концентрации тубулина в растворе. В результате были определены параметры лонгитудального и латерального взаимодействия тубулинов в стенке микротрубочки.

2 Результаты

2.1 Модель описывает основные экспериментальные данные

После калибровки модели мы зафиксировали параметры и провели ее верификацию по известным экспериментальным данным. Оказалось, что созданная модель очень хорошо описывает формы растущих и укорачивающихся концов микротрубочки по структурным данным электронной микроскопии, слабую зависимость скорости укорочения микротрубочки от концентрации тубулина в растворе, многостадийность наступления катастрофы, время задержки между удалением тубулина из раствора и началом катастрофы.

2.2 Модель указывает на механизм катастроф и старения

Расчеты в откалиброванной модели показали, что распределение времен жизни микротрубочки от начала роста до наступления деполимеризации имеет неэкспоненциальное распределение, как и в эксперименте.

Частота катастроф микротрубочки в модели не зависела от субъединиц тубулина, находящихся глубоко в теле микротрубочки, из чего нами был сделан вывод, что события, приводящие к катастрофе, происходят на конце растущей микротрубочки.

Проанализировав сценарии возникновения катастроф, мы не выявили среди них тех, которые происходили бы по механизмам, описанным в литературе. В частности отсутствовала корреляция между вероятностью катастрофы микротрубочки и увеличением дисперсии длин ее протофиламентов. Мы также не обнаружили накопления каких-либо необратимых «дефектов» или медленных изменений в ГТФ шапке в процессе роста микротрубочки. В связи с этим, нами была рассмотрена гипотеза о том, что «старение» может быть обусловлено комбинацией множества более быстрых, но обратимых дестабилизирующих событий на конце микротрубочки. В качестве наиболее вероятного кандидата на роль такого события мы предположили образование отогнутых протофиламентов на конце микротрубочки. И действительно, наступление катастрофической деполимеризации микротрубочки четко коррелировало с образованием десяти и более отогнутых протофиламентов на конце микротрубочки. При этом кинетика накопления микротрубочек с десятью и более отогнутыми протофиламентами находилась в хорошем численном соответствии с кинетикой «старения микротрубочек».

3 Заключение

Нами была создана новая модель микротрубочки, которая описывает известные экспериментальные данные, характеризующие динамику данного биополимера, включая феноменологию «старения» микротрубочки. С помощью данной модели мы проанализировали сценарии наступления катастрофы микротрубочки, что позволило сформулировать принципиально новую гипотезу о механизме «старения» микротрубочек. Согласно нашим данным, «старение» можно объяснить стохастическим накоплением множества короткоживущих обратимых событий, таких как появление отогнутых протофиламентов на конце микротрубочки.

Список литературы

- [1] T. Mitchison and M. Kirschner. Dynamic instability of microtubule growth. In *Nature*, volume 312(5991), pages 237–242, 1984.
- [2] A. Desai and T. J. Mitchison. Microtubule polymerization dynamics. In *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, volume 13, pages 83–117, 1997.
- [3] D. J. Odde, L. Cassimeris, and H. M. Buettner. Kinetics of microtubule catastrophe assessed by probabilistic analysis. In *Biophys. J.*, volume 69(3), pages 796–802, 1995.
- [4] M. K. Gardner, M. Zanich, C. Gell, V. Bormuth, and J. Howard. Depolymerizing kinesins Kip3 and MCAK shape cellular microtubule architecture by differential control of catastrophe. In *Cell*, volume 147(5), pages 1092–1103, 2011.
- [5] T. Stepanova, I. Smal, J. van Haren, U. Akinci, Z. Liu, M. Miedema, R. Limpens, M. van Ham, M. van der Reijden, R. Poot, F. Grosveld, M. Mommaas, E. Meijering, and N. Galjart. History-dependent catastrophes regulate axonal microtubule behaviour. In *Curr. Biol. CB*, volume 20(11), pages 1023–1028, 2010.
- [6] H. Bowne-Anderson, M. Zanich, M. Kauer, and J. Howard. Microtubule dynamic instability: A new model with coupled GTP hydrolysis and multistep catastrophe. In *Bioessays*, volume 35(5), pages 452–461, 2013.
- [7] C. E. Coombes, A. Yamamoto, M. R. Kenzie, D. J. Odde, and M. K. Gardner. Evolving tip structures can explain age-dependent microtubule catastrophe. In *Curr. Biol. CB*, volume 23(14), pages 1342–1348, 2013.
- [8] M. I. Molodtsov, E. A. Ermakova, E. E. Shnol, E. L. Grishchuk, J. R. McIntosh, and F. I. Ataullakhanov. A molecular-mechanical model of the microtubule. In *Biophys. J.*, volume 88(5), pages 3167–3179, 2005.
- [9] A. Efremov, E. L. Grishchuk, J. R. McIntosh, and F. I. Ataullakhanov. In search of an optimal ring to couple microtubule depolymerization to processive chromosome motions. In *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, volume 104(48), pages 19017–19022, 2007.

Модель механики симпластного роста линейной листовой пластинки⁸

У.С.Зубаирова, С.В.Николаев

Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение Российской академии наук,
Новосибирск, 630090, Россия
ulyanochka@bionet.nsc.ru

In grasses the developing leaf is established by parallel files of cells originating from the leaf base. The feature is symplastic growth where neighboring cell walls adhere and do not slide along each other. We developed a simple mechanical cell-based model for symplastic growth of linear leaf blade. The challenge is to determine what restrictions on cell size symplastic growth creates compared to the free growing cells. We assume an unidirectional growing cell ensemble starting from a meristem-like layer of generative cells and then generating parallel cell rows from every cell of the initial layer. Each cell is characterized by its growth function, and growth of the whole leaf blade is accompanied by mutual adjustment between all the cells. Cells divide once they have reached a threshold area. Using the model we performed series of simulations with symplastic growth and free growth, and with different growing function for individual cells, which showed significant differences in the distribution of cell sizes.

1 Введение

Характерной особенностью растительной ткани является симпластный рост, т.е. такой рост, при котором клетки не сдвигаются друг относительно друга. Поэтому единственным, что влияет на топологию ткани, является деление клеток. Эпидермальные слои клеток растений (так же как и эпителии животных) являются удобной модельной системой для изучения процессов формирования клеточных паттернов. Клетки в таких слоях делятся перпендикулярно поверхности слоя, поэтому мы можем легко наблюдать пространственное расположение клеток в ткани друг относительно друга (топологические свойства) и размеры (метрические свойства), а также процессы формирования таких структур в развитии. Целью работы было исследовать, как изменяются параметры клеточных паттернов от модели механики роста ткани на примере роста линейного листа.

2 Модель симпластного роста линейной листовой пластинки

2.1 Описание листа в модели

Клеточная структура эпидермиса листа злаков представляет собой параллельные ряды клеток от основания до кончика листа, которые формируются в процессе роста листа из меристематического слоя клеток, расположенного в основании листа. В результате, поверхность линейного листа в модели может выглядеть как «кирпичная кладка» из

четырёхугольных клеток, уложенных в ряды, в которых все клетки имеют одинаковую ширину и разную длину (вследствие разных скоростей пролиферации клеток), при этом весь «лист» тоже имеет форму прямоугольника. Ввиду такой простой топологии, несмотря на то, что нас интересует поверхность листа, мы можем моделировать ткань не как двумерную, а как несколько одномерных цепочек, которые «склеены» между собой. Таким образом, для описания свойств метрического паттерна клеточной пластинки нам достаточно одного параметра – длины клеток, который легко можно наблюдать.

Каждая клетка характеризуется своей начальной длиной и своей функцией роста, которая зависит от начальной длины клетки. Как только размер клетки достигает порогового значения, клетка делится на две дочерние. Задавая разные функции роста для клеток, а также разные соотношения длин дочерних клеток при делении материнской клетки, мы можем получать разные пространственные паттерны.

2.2 Механика симпластного роста

Мы разработали простую механическую модель симпластного роста линейной листовой пластинки, основанную на модели Ортеги для механики роста растительной клетки [1], в которой клетка представлена как осмотическая ячейка, заключенная в камеру из упруго-пластического материала. Существенным отличием нашей модели является неоднородный рост клеточной стенки в пределах одной клетки, возникающий в результате склеивания клеток, которые расположены в параллельных рядах и растут с разными скоростями.

2 Результаты

В рамках модели мы рассчитали длины клеток, которые росли симпластно в «прямоугольном листе» и длины клеток, которые росли свободно. Распределения размеров клеток в результате свободного и симпластного роста значительно отличаются друг от друга. Кроме того мы исследовали изменение параметров распределений длин клеток при переходе от ткани, растущей делением клеток, к ткани, растущей растяжением клеток.

Список литературы

- [1] Ortega JKE. Plant Cell Growth in Tissue. In *Plant Physiology*, volume 154, pages 1244–1253, 2010.

⁸ работа поддержана грантом Российского научного фонда, проект № 14-14-00734

О механизмах утилизации нитрита клетками *Escherichia coli* при микромолярных концентрациях субстрата в хемостате⁹

Н.А. Ри⁽²⁾, В.А. Лихошвай^(1,2), Т.М. Хлебодарова⁽¹⁾

Институт Цитологии и Генетики СО РАН⁽¹⁾, Новосибирский Государственный Университет⁽²⁾,

likho@bionet.nsc.ru

In *Escherichia coli* the main enzyme utilizing nitrite under low substrate concentrations in the medium is Nrf reductase. Previously the model of nitrite fermentation by *E.coli* cells in the chemostat was developed [6], analysis of which revealed that for description of nitrite accumulation dynamic in the chemostat under micromolar nitrite concentrations, it is necessary to include into the model additional assumption that higher level of Nrf activity exists, that is not in agreement with genetic issues. In this work different hypotheses of additional nitrite-utilizing activity at micromolar nitrite concentrations were analyzed, including data on membrane potential influence on Nrf reductase activity. It was shown that no one of analyzed factors doesn't allow to resolve the revealed discrepancy.

1 Введение

В условиях анаэробного дыхания на нитрите (NO₂) основными ферментами, утилизирующими субстрат являются Nrf и NirB нитритредуктазы. Оба фермента метаболизируют NO₂ до аммония, однако Nrf редуктаза наиболее активна при низких концентрациях субстрата, а NirB – при высоких. Nrf редуктаза локализована в периплазме и участвует в формировании протонного градиента, используя NO₂ в качестве акцептора электронов. Ранее, нами на основе существующих данных о механизмах регуляции экспрессии *nrf* и *nir* оперонов, кодирующих структуру ферментов, метаболизирующих и транспортирующих нитрит [4], была разработана модель утилизации NO₂ при культивировании клеток *E.coli* в проточном хемостате [6]. Анализ модели выявил противоречие между динамикой экспрессии гена, кодирующего структуру Nrf редуктазы, в ответ на нитрит и скоростью утилизации нитрита в хемостате в области низких концентраций субстрата, в которой, согласно экспериментальным данным [3,4], функционирует только данный фермент. Настоящая работа является продолжением исследования [6]. В ней анализируются экспериментальные данные о каталитических свойствах и регуляторах Nrf фермента, а также других ферментах, которые могли бы внести дополнительный вклад в переработку нитрита в исследуемой области низких концентраций NO₂, неучтенные в модели [6].

2 Модель

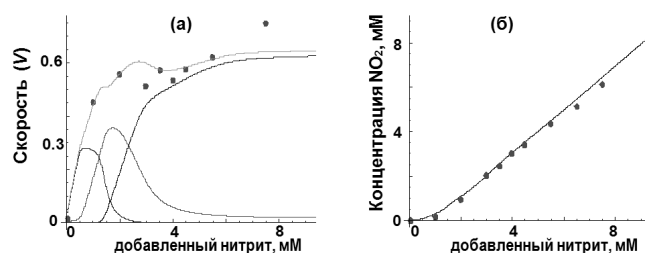
В работе использовали модель, разработанную в [6], и адаптированную к экспериментальным данным по динамике экспрессии *nrf* и *nir* оперонов [4], кодирующих структуру Nrf и NirB редуктаз и NirC транспортера NO₂. Для описания скорости потребления нитрита в хемостате при низких концентрациях подаваемого субстрата в соответствии с экспериментальными данными [5], в модель была дополнительно введена активность (V_{add}), которая описана в терминах обобщенной функции Хилла:

$$V_{add}(u) = s_{add} \frac{1 + \delta 1_{add} \cdot \left(\frac{u}{K1_{add}} \right)^{h1_{add}}}{1 + \left(\frac{u}{K1_{add}} \right)^{h1_{add}}} \cdot \frac{1 + \delta 2_{add} \cdot \left(\frac{u}{K2_{add}} \right)^{h2_{add}}}{1 + \left(\frac{u}{K2_{add}} \right)^{h2_{add}}}$$

где s_{iadd} , K_{iadd} , h_{iadd} – коэффициенты активности V_{add} , u – концентрация нитрита в хемостате.

3 Результаты и обсуждение

Результаты расчета модели показали, что дополнительная активность, необходимая для описания скорости потребления нитрита клеткой *E.coli* в области низких концентраций субстрата в соответствии с экспериментальными данными (рис. 1б) существенно выше наблюдаемого в экспериментах уровня синтеза Nrf белка [4]. Из рис.1(а) видно, что при концентрации 1 мМ добавленного нитрита эта активность более чем в 3 раза больше той, что прогнозируется из генетических исследований [4].



⁹ Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (13-01-00344), Интеграционного проекта СОРАН (№80) и бюджетного проекта (VI.61.1.2).

Рис.1. (а) Зависимость скорости (V) утилизации нитрита от концентрации добавляемого в хеостат нитрита. Синяя кривая отражает V_{add} , красная – V_{nrf} , черная – V_{nirB} , зеленая – совместное действие V_{nrf} , V_{nirB} и V_{add} . Точки – пересчитанные экспериментальные данные о скорости утилизации нитрита в хеостате из работы [5].

(б) Зависимость стационарного уровня нитрита в хеостате от концентрации добавляемого нитрита. Точки – экспериментальные данные [5]. Кривая – расчет модели с учетом V_{add} .

Мы предположили [6], что эта активность может быть реализована либо за счет высокой активности Nrf фермента в области низких концентраций нитрита, либо за счет повышенной стабильности Nrf белка, либо за счет наличия дополнительного фермента, активного только в этой области концентраций.

В настоящей работе мы проанализировали эти возможности. Гипотезу дополнительного фермента, активного в области 0–1 мМ нитрита, отвергли на основании анализа литературных данных. Все известные ферменты (NirB, NapF, NarG, NarZ), которые могут перерабатывать нитрит, в данной области имеют незначительную активность [4,5].

Два других предположения связаны со свойствами Nrf фермента как периплазматического белка, участвующего в формировании протонного градиента. Известно, что появление электрического потенциала на мембране клетки приводит к секреции Nrf фермента в периплазму [1], что, несомненно, влияет на его каталитические свойства и стабильность. Согласно [2], белки, синтезированные в клетке *E. coli* и транспортированные в периплазму, более чем в 10 раз стабильнее тех, которые локализованы в цитоплазме. Поэтому количество NrfA белка в клетке, оцененное по активности химерного белка NrfA- β -gal [4], может не соответствовать действительности. Причем, в свете рассматриваемой проблемы, параметры стабильности и активности фермента, должны определенным образом зависеть от концентрации нитрита. Что касается стабильности, то таких данных мы в литературе не обнаружили. Однако известно [3], что константа Михаэлиса фермента, изменяется в зависимости от величины мембранного электропотенциала ($K_{m,nrf} = 0.03$ мМ при -0.4 В и 0.012 мМ при -0.3 В). Эта зависимость была введена в модель через концентрацию нитрита, определяющего величину мембранного потенциала, согласно формуле

$$K_{m,nrf} = K_{0,m,nrf} \frac{1 + \delta_{u,nrf} \left(\frac{u}{K_u} \right)^{h_u}}{1 + \left(\frac{u}{K_u} \right)^{h_u}}$$

Расчеты показали, что изменение $K_{m,nrf}$ в 3-100 раз приводит к незначительным изменениям (в 1.05-1.1 раза) скорости утилизации нитрита ферментом Nrf и не может быть источником дополнительной

активности фермента при низких концентрациях нитрита.

Введение нелинейной активации Nrf низкими концентрациями субстрата позволяет достичь нужной активности фермента, однако гипотеза противоречит данным о простой кинетике реакции, описываемой уравнением Михаэлиса-Ментен [3].

Данных о содержании белка в клетке *E. coli* при разных концентрациях нитрита в среде не обнаружено. Исходя из динамики синтеза Nrf белка [4] можно полагать, что в области больших (> 4 мМ) и малых (< 1 мМ) концентраций NO_2 количество белка ~ равное. В связи с этим, было проверено две гипотезы, которые могли позволить реализовать различный уровень активности фермента при ~ равном количестве белка. Это наличие активатора Nrf редуктазы в области малых концентраций нитрита и ингибитора ее активности в области высоких концентраций. Активаторов обнаружено не было, а известное ингибирующее действие метаболитов NO и NH_3 на активность Nrf при концентрациях NO_2 в среде выше 2 мМ оказалось незначительным.

Было также исследовано предположение о том, что в процессе утилизации нитрита пул активных ферментативных комплексов Nrf истощается и переходит в неактивное окисленное состояние. Оказалось, что данный процесс не обладает пороговым эффектом и не может быть источником существенных изменений в каталитической активности фермента.

Таким образом, выявлено, что существующие данные о каталитических свойствах периплазматической Nrf нитритредуктазы и регуляторах ее активности не позволяют объяснить выявленное нами противоречие между кинетикой накопления нитрита в хеостате и генетическими данными о механизмах регуляции экспрессии нитрит-метаболизирующих ферментов в области малых концентраций субстрата. Следует признать, что для решения данного вопроса необходимы дополнительные экспериментальные исследования.

Список литературы

- [1] C. Daniels et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, volume 24, p. 5396-5400, 1981.
- [2] K. Talmadge, W. Gilbert. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, volume 79, p. 1830–1833, 1982.
- [3] J. van Wonderen et al. *J. Biol. Chem.* volume 283, p. 9587-9594, 2008
- [4] H. Wang, R.P. Gunsalus *J. Bacteriol.*, volume 182, p. 5813-5822, 2000.
- [5] H. Wang et al. *J. Bacteriol.* volume 181, p. 5303–5308, 1999.
- [6] В.А. Лихошвай и др. *Матем. Биол. Биоинформ.*, том 8, с. 276–294, 2013.

О типе закона роста бактериальной клетки¹⁰

В.А. Лихошвай^(1,2), Т.М. Хлебодарова⁽¹⁾

Институт Цитологии и Генетики СО РАН⁽¹⁾, Новосибирский Государственный
Университет⁽²⁾

likho@bionet.nsc.ru

The exponential growth of bacterial cells established over 50 years ago in studies on *Salmonella* [2], taken as reality and not discussed in the light of the coordination problem between the basic cellular processes - cell growth and genome replication. Previously, we have shown that the problem depends on type of growth law and exists only for cells which grow under law of exponential type [1]. There is no problem for cells growth of which describes by linear law type. We have presented an analysis of conditions to form abovementioned type of laws on basis of the simplest models of the bacterial cell cycle. The analysis has shown that the linear type of law is fundamental and universal class of laws to which many if not all the laws of the bacteria growth belong. Exponential type of laws of the growth could exist on the early steps of self-replicating systems' evolution. However, formation of the molecular genetics level of the organization in these systems automatically resulted in transformation of the growth law to the linear type.

1 Введение

Исторически сложилось так, что практически во всех разработанных до настоящего времени моделях клеточного цикла *E.coli* был принят экспоненциальный закон роста клеток $V(t)=V(0)\exp(kt)$, где $V(0)$ – объем клетки в момент рождения, $V(t)$ – объем клетки в момент времени t , k – параметр скорости роста. Этот закон, установленный еще в ранних исследованиях на *S.typhimurium* [2], принимался в моделях как данность и не обсуждался в свете проблемы согласования. Ранее мы провели теоретический анализ проблемы согласования роста и репликации у бактерий и показали, что по отношению к данной проблеме можно выделить два типа законов роста бактериальной клетки, которые мы назвали экспоненциальным и линейным в соответствии с их простейшими выражениями [1,3]. Мы показали, что проблема согласования существует только для тех клеток, рост которых определяется экспоненциальным типом закона роста. К данному типу могут относиться как экспоненциальные $F(t)=F_0\exp(kt)$, так и линейные $F(t)=F_0(1+kt)$ модели роста, и все они требуют наличия в клетке механизмов согласования роста и репликации [1]. Последнее может быть легко реализовано через репрессорный механизм регуляции инициации репликации ДНК. Для клеток, рост которых подчинен закону линейного типа, проблемы

согласования не существует, поскольку рост клетки автоматически подстраивается под любые механизмы инициации репликации генома [1].

Настоящая работа посвящена теоретическому анализу механизмов формирования законов роста экспоненциального и линейного типа в простейших моделях клеточного цикла прокариот, учитывающих основные клеточные процессы, важные для роста клетки: рост оболочки клетки в зависимости от питательных ресурсов, уровень метаболизма ростовых ресурсов и наличие молекулярно-генетических механизмов контроля ростовых ресурсов.

2 Модели

Разработаны модели роста клетки, в которых площадь оболочки является независимой переменной. В моделях принята гипотеза симметричного деления материнской клетки, при котором дочерние клетки получают равные доли всех накопленных ресурсов, а также выполняется ряд условий обеспечивающих в момент деления наличие как минимум двух полных копий генома и размера клетки выше критического S_c . Если хотя бы один из этих параметров не достигает необходимых значений, клетка не будет делиться.

3 Результаты

3.1 Определение понятий экспоненциального и линейного типа функции

Пусть дана функция $f(x,y)$ неотрицательных переменных. Зададим последовательность чисел $x_0, y_1, \dots, y_k, \dots$, и построим последовательность

$$x_1 = \frac{1}{2}f(x_0, y_1), x_2 = \frac{1}{2}f(x_1, y_2), \dots, x_m = \frac{1}{2}f(x_{m-1}, y_m), m=1, \dots \quad (1)$$

Определение 1. Ряд (1) относится к экспоненциальному типу, если он неограничен сверху. Если он ограничен сверху, то отнесем его к линейному типу. Зафиксируем параллелепипед $(x_-, x_+) \times (y_-, y_+)$ и зададим положительное число S_c , которое назовем критическим.

Определение 2. Будем говорить, что $f(x,y)$ на параллелепипеде $(x_-, x_+) \times (y_-, y_+)$ относится к

¹⁰ Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (13-01-00344) и бюджетного проекта (VI.61.1.2).

экспоненциальному/линейному типу, если для каждого $x_0 \in (x_-, x_+)$ и каждой последовательности $y_1, y_2, \dots$, такой, что $x_m \geq S_c$, $m = 1, \dots$, и $y_m \in (y_-, y_+)$, $m = 1, \dots$, с вероятностью 1 лежат в интервале (y_-, y_+) , ряд (1) относится к экспоненциальному/линейному типу с вероятностью 1.

3.2 Модель клеточного роста

Рост площади оболочки клетки описывается уравнением $dS/dt = F(S)$ (2). Последовательность значений площади оболочки клетки в ряду делящихся клеток при условии, что $s_0 \geq S_c$ равна

$$s_1 = \frac{1}{2}S(s_0, t_1), s_2 = \frac{1}{2}S(s_1, t_2), \dots, s_m = \frac{1}{2}S(s_{m-1}, t_m), m = 1, \dots, \quad (3)$$

где t_m - длительность клеточного цикла m -ой клетки

По определению, те типы функций F , в которых будет отсутствовать ограниченность значений s_i в последовательности (3), не могут выступать в качестве адекватной модели роста, так как это будет приводить к неограниченному росту оболочки клетки. Напротив, ограниченность последовательности (3) означает, что по данному критерию она является вполне допустимой.

Поиск условий ограниченности является предметом данного исследования.

3.3 Анализ моделей роста клетки в условиях неограниченного ростового ресурса

Рассмотрено четыре модели роста, в которых скорость роста площади оболочки клетки не ограничена ростовым ресурсом, который может непосредственно встраиваться в оболочку клетки, увеличивая его площадь. В модели (4) скорость роста пропорциональна значению ее текущей площади S , в модели (5) – значению ее начальной площади S_0 , в модели (6) – фиксированному значению площади S_{fix} , которое определяется текущими условиями и в модели (7) – текущему значению площади S , которая прирастает с фиксированного начального значения S_{fix} .

Показано, что в моделях (4) и (5) функция роста площади относится к экспоненциальному типу, а в моделях (6) и (7) – к линейному типу.

Показано также, что если в модели (4), реализующей закон роста площади оболочки клетки экспоненциального типа, перейти от внешнего ростового ресурса к внутреннему, то тип функции роста качественно не изменится.

Таким образом, если рост площади оболочки клетки определяется законами (4) и (5), то в условиях неограниченного ростового ресурса возникает проблема ограничения роста оболочки сверху. Для ее решения необходимо чтобы в клетке присутствовал специальный механизм контроля ограничения роста площади оболочки сверху. Для моделей (6) и (7) подобной проблемы не возникает

3.4 Модель включения внешнего ресурса в оболочку под генетическим контролем

В модель (4), реализующую закон роста экспоненциального типа, введен контроль роста площади оболочки клетки через белок ФРО (Фактор Роста Оболочки), который синтезируется с некоторого гена fro , входящего в состав генома. Модель роста площади оболочки описана системой уравнений

$$\frac{dP}{dt} = k_{g,p}g(t) - k_{d,p}P, \quad \frac{dS}{dt} = k_{GR} \frac{P}{V(t)} S \quad (8)$$

где g – количество активных копий гена fro , кодирующего белок ФРО, P – количество ФРО в клетке, S – площадь клеточной оболочки, $V(t)$ – объем клетки, $g(t)$ – функция изменения количества активных копий гена fro в течение клеточного цикла.

Считаем, что функции g и V для каждого клеточного цикла известны. Из ограниченности функции $g(t)$ сверху получаем аналогичную ограниченность функции $P(t)$. Отсюда выводится, что если принять предположение о глобальной ограниченности сверху отношения площади оболочки клетки к ее объему, то тип закона роста площади оболочки в модели (8) становится линейным. Под это условие подпадают многие, если не все, клетки прокариот. Например, цилиндрические клетки, которые растут вдоль главной оси, а также сферические, которые увеличивают площадь стенки во всех направлениях.

4 Заключение

Таким образом, теоретический анализ законов роста оболочки в простейших моделях клеточного цикла позволяет предположить, что линейный тип является фундаментальным, универсальным классом законов, к которому принадлежат многие, если не все законы роста бактерий. Законы роста экспоненциального типа могли существовать на ранних, до генных этапах эволюции самовоспроизводящихся систем, однако формирование в них молекулярно-генетического уровня организации автоматически привело к трансформации законов роста к линейному типу.

Список литературы

- [1] V.A. Likhoshvai, T.M. Khlebodarova. Mathematical modeling of bacterial cell cycle: The problem of coordinating genome replication with cell growth. *J. Bioinform. Comput. Biol.*, volume 12, № 3, 1450009, 2014.
- [2] M.Schaechter et al. Dependency on medium and temperature of cell size and chemical composition during balanced grown of *Salmonella typhimurium*. *J. Gen. Microbiol.*, volume 19, p. 592–606, 1958.
- [3] В.А. Лихошвай, Т.М. Хлебодарова. Согласование темпов роста объема клетки и репликации ДНК: математическая модель. Матем. биология и биоинформ., том 8, № 1, с. 66–92, 2013.

Implementation of multiscale modeling technique of ionic channel conductance using combined QM/MD/BD dynamics approach

D.A. Turchenkov^(1, 2), V.S. Bystrov⁽¹⁾

The Institute of Mathematical Problems of Biology RAS ⁽¹⁾, «BioSim» Research Group ⁽²⁾
08jimmy91@gmail.com

This paper investigates the implementation of a multiscale modeling technique using combined approach of molecular and Brownian dynamic methods with quantum chemistry calculations for modeling the process of conductance of ionic channels using purinergic P2X family receptor P2X2 as a case study. Simplified model of the ionic channel in the lipid bilayer has been developed. The characteristic values of ion currents, permeability and selectivity were calculated. The calculations were carried out with the PCS (Patch Clamp Simulation) program package, designed for simulation of neurotransmission processes with GPU acceleration support, based on NVIDIA CUDA.

1. Introduction

Experiments on the squid giant axon, conducted by Hodgkin and Huxley, marked the beginning of research on ionic channels [1]. Further development of their ideas has led to the creation of patch clamp technique – a major method in ion channel research today. Later, using X-ray crystallography, the structures of several potassium channels were obtained, making it possible to use molecular dynamics (MD) and Brownian dynamics (BD) simulations for modeling the conductance of ion channels.

2. Methods

Model of the ionic pore in the membrane suggests three compartments: the ionic pore itself in the bilayer (area of MD simulation), and intra- and extracellular areas (diffusion areas, BD simulation). Like in other previous studies and researches, protein and lipid bilayers are represented as rigid bodies. The geometric structure of the ion channel is represented as a cylindrical tube with major diameter D_r and height H_r . The inner volume of this tube consists of three simple parts (Figure 1): outer-vestibule, inner-vestibule (truncated cones with major diameters and heights d_{out} , d_{in} and h_{out} , h_{in} respectively) and the transmembrane domain (cylindrical with diameter d_p). Taking into account that in various type of biological cells the thickness W_m of the lipid bilayer is different, we decided to describe the position of the channel in the membrane as a distance from outer-

vestibule to the center of the membrane H_m (in most cases there are some α -helix domains in protein, which permeate the lipid bilayer).

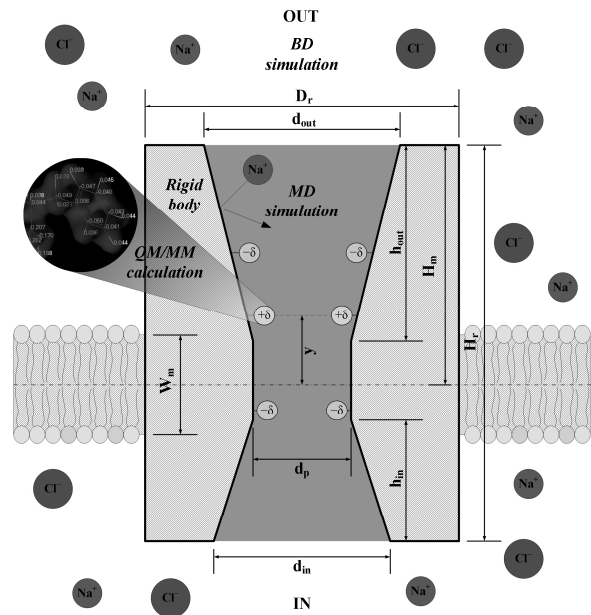


Figure 7. Schematic diagram of the ion channel model in lipid bilayer (not to scale)

The system's mobile components were described by two methods. The movement of ions in the channel section was described using simplified MD methods. The intermolecular potential energy between atomic sites can be calculated as a sum of the Coulomb electrostatic potential and the Lennard-Jones potential:

$$U_{tot} = \sum_{j \neq i} \left[\frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left(\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \right]$$

Here ϵ and σ are the depth of the potential well and equilibrium distance respectively, which can be calculated from the Lorentz-Berthelot mixing rules [2].

Langevin equation describes ionic motion in outer membrane region:

$$m \frac{dV}{dt} = -m\gamma V + F_e(t) + F_s(t)$$

where $\gamma = \zeta/m$ – specific friction coefficient, $F_s(t)$ – stochastic force. The intermolecular potential energy between atomic sites can be calculated by a sum of the

Coulomb electrostatic interaction and the Lennard–Jones potential. Implementation of difference equations includes correlation of stochastic increments of coordinate X_i and velocity V_i on each integration step.

The friction coefficient is divided into viscous and dielectric friction parts:

$$\zeta = 4\pi\eta(c)R + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{3q^2(\epsilon(c) - \epsilon_\infty)\tau_D}{4R^3\epsilon(c)^2}$$

where q and R are the charge and radius of the particle respectively, $\eta(c)$ and $\epsilon(c)$ are viscosity and dielectric permittivity of solution as a functions of concentration of dissolved electrolytes respectively:

$$\eta(c) = \eta_w \frac{e^{A \cdot X}}{1 + \frac{B \cdot X}{\epsilon_w}}$$

$$\epsilon(c) = \eta_w \frac{1 + \sum_i C_i x_i \ln(1 + D_i \sqrt{I_x})}{1 + \sum_i C_i x_i \ln(1 + D_i \sqrt{I_x})}$$

The position of the i residue is defined by $y(i)$ — distance from the zero-level of membrane (Figure 1). Amino acid residues were represented as a rigid spheres fixed in inner volume of ionic channel (Figure 1) with diameter, which corresponds to diameter of bounding sphere for this residue. Electron density distribution of two states of amino acids (single and charged) has been calculated using density functional theory (DFT) to calculate charges of residues.

In our model membrane lipid composition was close to that in the neuronal membrane of rat [3] and was simulated explicitly: lipid's charged (polar) head is approximated as a rigid sphere fixed in membrane region with 8 Å (two spheres with 4 Å) diameter. To calculate the charge of lipid we have used DFT technique, as in case for amino acids residues.

In calculations of ion-lipid and ion-amino acids interactions we use Coulomb and LJ potential. Charge of these molecules have found from DFT, and LJ parameters were taken from AMBER carbon atom's type due to that fact, that carbon atom is the most common (after hydrogen) in these molecules. These parameters are: $\sigma=4.0\text{\AA}$, $\epsilon=0.150$ kcal/mol.

The combination of MD and BD methods were carried out by alternate mode of using these methods (Figure 1): ions in solution area are described by BD, simulation time $T = N \cdot dt_{BD}$ (N and dt_{BD} — number of steps and time step of BD respectively); ions, that appeared in ionic channel area are described by MD ($dt_{MD} = dt_{BD} \cdot M$ where M — constant). The simulation includes a single simulation cell. All electrolytes are represented in a dissolved state, concentration of these electrolytes during the simulation are kept as a constant: in case of changing the initial-compartment of ions (IN→OUT, OUT→IN) these ions are placed in random position in initial-compartment.

3. Results and discussion

At first we calculated ionic conductivity, using following parameters: compartment size 100Å, $T=298^\circ$

K, BD step 0.1 ns, MD step 1 ps, [NaCl]out/[NaF]in 145/145 (mM), holding membrane potential –100 mV.

Currents value $I = -3.0 \pm 0.2$ pA for conductivity $G = 30 \pm 2$ pS, is in good agreement with the experimental patch-clamp results (32 pS [4]).

At last, the selectivity of P2X2 receptor was investigated. For that purpose, LiCl, KCl, NaCl, RbCl and CsCl solution were simulated with extracellular concentration 145 mM and the membrane potential –120 mV. Results are presented below.

Ion	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺
I, pA	–3.52	–3.92	–4.52	–4.36	–4.38
G, pS	29	33	38	36	37

As can be seen, the channel permeability for monovalent cations varies in the following order: $K^+ \approx Cs^+ \approx Rb^+ > Na^+ > Li^+$, which corresponds to the experimental data [4]. Note that a similar sequence is preserved for the free diffusion of ions in the water.

4. Conclusion

To summarize the results of this study, it should be noted that our approach, based on QM/MD/BD simulations has been successfully tested on systems with a known structure, and not only serves as a good tool for qualitative and quantitative analysis of the topological structure of ion channels.

It is apparent that in the coming years the multiscale modeling techniques applied to large biological molecules such as ion channels will evolve towards the integration of different approaches of numerical modeling. Our work represents a step in that direction.

It is becoming possible to consider the process of ion transport through the membrane not only from the viewpoint of a single-protein, but on the whole-cell scale too.

5. References

- [1] Hodgkin, A. L.; Katz, B. The Journal of Physiology 1949, 108, 37-77.
- [2] Allen, M. P.; Tildesley, D. J. Computer simulation of liquids; Oxford university press, 1989.
- [3] Calderon, R. O.; Attema, B.; DeVries, G. H. Journal of Neurochemistry 1995, 64, 424-429.
- [4] Ding S., Sachs F. The Journal of general physiology. 1999. Vol. 113, no. 5

Распределение метаболических потоков в клетках *Chlamidomonas reinhardtii* в условиях стресса

Т.Ю.Плюснина, Г.Ю.Ризниченко

Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

plusn@yandex.ru

To analyze the distribution of metabolic fluxes in the cells of algae *Chlamidomonas reinhardtii* under sulfur starvation a model of the central metabolic fluxes, coupled with electron transport in the thylakoid membrane, was built. To investigate the metabolic reactions, we used the method of Flux Balance Analysis.

The flux model has allowed to observe the changing in the distribution of metabolic fluxes in the conditions of sulfur starvation and propose a way of biotechnological impact on the cell to increase the yield of hydrogen.

The work is supported by grants RFBR 14-04-00326 and 14-04-00302

1 Моделирование метаболических путей клетки

Модели метаболических путей в животных и растительных клетках, построенные на основе предположений о стационарном распределении метаболических потоков (потоковые модели), широко используются для оценки активности тех или иных метаболических путей в различных условиях роста культуры клеток. Теоретические исследования зависимости направления метаболических потоков от внешних условий дают возможность в конечном итоге решать прикладные задачи оптимизации выхода целевого продукта при использовании клеточных культур, например, в фармацевтике или пищевой промышленности.

В задачу данной работы входило построение потоковой модели центрального метаболизма клеток водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*, сопряженного с реакциями фотосинтеза и выделения водорода и анализ распределения метаболических потоков в клетках, развивающихся в условиях серного голодания.

2 Модель метаболических путей, участвующих в выделении водорода в клетках *Chlamidomonas reinhardtii*

В условиях серного голодания клетки водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* начинают выделять водород [1], который может использоваться как биотопливо, что обуславливает активное экспериментальное и модельное исследование этого процесса.

Для моделирования распределения метаболических потоков в клетках водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* в условиях серного голодания была построена схема центральных метаболических потоков, сопряженных с потоками электронного транспорта на мембране тилакоида. Схема метаболических процессов строилась на основе базы данных метаболических путей [2]. Разработанная схема включает следующие центральные метаболические пути: гликолиз, пентозофосфатный, глюконеогенез, цикл Кальвина (рис.1). Фотосинтетический путь представлен потоками электронов от фотосистемы II к пластохинону, фотосистеме I, ферредоксину и NADPH. Связь центральных метаболических путей и фотосинтетического пути осуществляется посредством NADH-дегидрогеназы, которая с одной стороны катализирует образование восстановленного NADPH в первичных процессах фотосинтеза, а с другой стороны – восстановление пластохинона электронами из гликолитического пути в реакциях хлородыхания, которое активизируется в условиях серного голодания. Была учтена также реакция образования водорода, которая является конкурирующей к восстановлению NADPH, и запускается в условиях серного голодания.

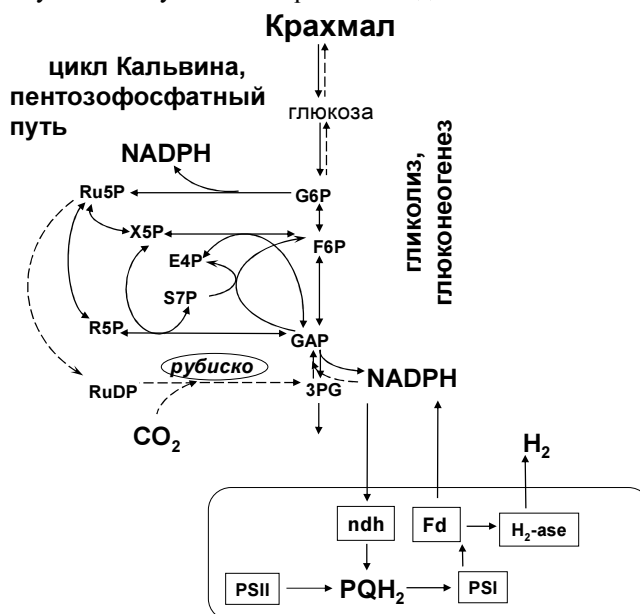


Рис.1. Схема центральных метаболических путей клетки водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*,

сопряженных с переносом электронов в электрон транспортной цепи на мембране тилакоида.

3 Переключение метаболических путей в клетках *Chlamydomonas reinhardtii* в процессе серного голодания

Для исследования распределения метаболических реакций мы использовали метод анализа стационарных метаболических потоков (Flux balance analysis), в основе которого лежит метод линейного программирования. Предполагалось, что концентрации всех интермедиатов находятся в квазистационарном равновесии, изменения, связанные с ростовыми процессами считаются незначительными. Этот метод позволяет получить стационарное распределение метаболических потоков для большого числа метаболитов. На основе такого предположения была построена стехиометрическая модель, в виде алгебраических уравнений и неравенств, отражающих существование концентрационного баланса для всех рассматриваемых метаболитов. В качестве целевой функции выбиралась сумма потоков тех реакций, в которых образовывались конечные продукты - крахмал и фосфоглицерат.

Входными данными для модели были экспериментально измеренные активности Рубиско и ФСII в процессе голодания. Использование значений активностей Рубиско и ФСII в разные промежутки времени позволило получить картину постепенного перераспределения метаболических потоков в процессе серного голодания. В начале голодания, когда еще не запустились процессы деструкции и компенсирующие их процессы, активно работает фотосистема II и цикл Кальвина, при этом происходит накопление крахмала. Далее недостаток серы начинает сказываться на снижении синтеза белков, в первую очередь наиболее чувствительных к недостатку серы. К таким белкам относится Рубиско, катализирующий реакцию поглощения CO₂. Снижение активности Рубиско приводит к уменьшению метаболического потока через этот фермент. Далее за счет пулов ферментов начинают увеличиваться потоки обратных реакций, и происходит постепенная перестройка метаболических путей. Модель показывает, что сначала меняют свое направления реакции глюконеогенеза, метаболизм перестраивается с синтеза шестиуглеродных сахаров на их распад, с глюконеогенеза на гликолиз. При этом

накопление крахмала достигает своего максимума и начинается его распад. Дальнейшая инактивация Рубиско приводит к обращению реакций цикла Кальвина, начинает работать пентозофосфатный путь, начинают накапливаться окислительно-восстановительные эквиваленты NAD(P)H, образующиеся в этом пути. Накопление NAD(P)H активирует путь хлородыхания на мембранах тилакоидов. Как было показано нами в работе [3] активация хлородыхания может в свою очередь запускать механизм инактивации фотосистемы II. Следствием является уменьшение выделения кислорода в реакциях связанного с фотосистемой II кислородвыделяющего комплекса. Содержание кислорода в результате дыхания уменьшается почти до нуля. Известно, что кислород является ингибитором дегидрогеназы, катализирующей реакцию выделения водорода. Следствием уменьшения содержания кислорода является активация пути выделения водорода.

Далее на построенной модели мы исследовали возможность оптимизации выхода водорода. Модельные расчеты показали, что инактивация метаболического потока в гликолитическом пути и перенаправление через пентозофосфатный шунт приводит к увеличению выхода водорода более чем в 1.5 раза. Такая инактивация потока возможна, например, за счет нокаутирования *pgi* гена, что позволяет предположить, что клетки, мутантные по *pgi* гену можно использовать для оптимизации продукции водорода. Таким образом, построенная потоковая модель позволила проследить, как меняется распределение метаболических потоков в условиях серного голодания и предложить путь биотехнологического воздействия на клетку для увеличения выхода водорода.

Список литературы

- [1] Zhang L., Happe T., Melis A. Biochemical and morphological characterization of sulfur-deprived and H₂-producing *Chlamydomonas reinhardtii* (green alga) // *Planta*. 2002. V. 214. P. 552–561.
- [2] BioCyc Database Collection, <http://biocyc.org>.
- [3] Плюснина Т.Ю., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Регуляция электрон-транспортных путей в клетках *Chlamydomonas reinhardtii* в условиях стресса // *Физиология растений*. 2013. Том 60. № 4. с. 549–560.

Использование квазитрёхмерного подхода для моделирования самоорганизации микротрубочковых структур

Е.М. Примако, А.А. Шпильман

МФТИ(ГУ)

alexey@shpilman.com

Cytoskeleton self-organization is one of the vital functions of an eukaryotic cell. Microtubules self-organization has been well studied *in vitro*, using systems that contain microtubules and associated motor proteins. Motor ability to attach to several microtubules allows them to localize and form distinctive structures. These systems are give the best fit for being studied using numeric simulation. As far as culture cells or droplets of liquid used to study microtubule systems are often flattened, two dimensional models were used for simulation. But this kind of models to reproduce all the observed structures only with some additional assumptions and limitations, not fully explained by biophysical laws. We propose a method of modeling microtubule self-organization in quasi-three-dimensional space. This method allows to reproduce all the observed structures without additional assumptions, using only simple mechanical principles.

1 Введение

Микротрубочки — тонкие (около 25 нм в диаметре) и длинные (порядка 10-100 мкм) белковые структуры, состоящие из димеров белка тубулина, являющиеся одной из составляющих цитоскелета. Самоорганизация микротрубочек и структуры, ими образованные, важны для многих функций клетки, таких, как клеточная подвижность и деление [1].

In vitro изначально расположенные хаотично, микротрубочки способны взаимодействовать с моторными белками. Моторные белки способны присоединяться к микротрубочкам и передвигаться по ним в направлении плюс- или минус-конца микротрубочки (в зависимости от типа мотора). Масса мотора пренебрежимо мала по сравнению с массой микротрубочки, однако в случае, если один мотор присоединится сразу к двум микротрубочкам, это приведёт к движению одним микротрубочки относительно другой и к перестройке системы микротрубочек в растворе [3].

При нагревании капли буферного раствора с добавленными тубулином и кинезином (плюс-ориентированным моторным белком), тубулин полимеризуется, образуя микротрубочки, первоначально случайно и равномерно распределённые. Примерно через 1.5 минуты они

формируют так называемую «звезду» с центром в центре капли. Спустя же 3 минуты можно наблюдать так называемую «воронку» [4].

Эксперименты с размерами изучаемой капли показывают, что с уменьшением её диаметра «звёзды» сменяются «полузвёздами» с центром на периферии капли, а затем «колодцами» [5].

Для выявления закономерностей появления таких структур неоднократно производились попытки создания компьютерной модели изучаемого феномена. При этом, как правило, исследователи ограничивались двумерными моделями, мотивируя это квазидвумерностью *in vitro* системы и вычислительной сложностью трёхмерной симуляции. Так были смоделированы многие возникающие структуры [2, 4-6].

Однако удовлетворительной модели, показывающей переход от «звезд» к воронкам и образование «полузвезд» на данный момент создано не было.

Целью этой работы было создание модели, воспроизводящую все основные наблюдаемые *in vitro* микротрубочковые структуры и процессы их образования.

2 Описание модели

Микротрубочки моделируются как цепи из негибких сегментов, соединённых упругими сочленениями, создающими вращающий момент, рассчитанный по формуле:

$$M_i = \beta d (\pi - \alpha_i)$$

где d — длина сегмента микротрубочки, β — коэффициент жесткости и α_i — угол между сегментами (частный случай модели [Mun 2009]).

Моторы моделируются как круги малого радиуса, которые могут при контакте с микротрубочкой с некоторой вероятностью присоединяться к ней. Моторы двухвалентны: могут присоединиться к одновременно не более чем двум микротрубочкам. После присоединения мотор движется по микротрубочке с постоянной скоростью в соответствующем направлении (в зависимости от ориентации мотора). Достигнув конца микротрубочки, мотор может отсоединиться с определенной вероятностью (зависит от типа мотора).

Свободные (неприсоединенные) моторы подвержены броуновскому движению.

Вязкая среда создает для движущихся микротрубочек и моторов силу сопротивления по закону Стокса [7].

Для того, чтобы совместить простоту двумерной и реалистичность трёхмерной моделей, был использован квазитрёхмерный подход, который заключается в том, что мы выделяем несколько двумерных слоёв, между которыми могут с заданной вероятностью переходить микротрубочки и свободные моторы. При этом между собой могут взаимодействовать только объекты, находящиеся на одном слое.

3 Результаты

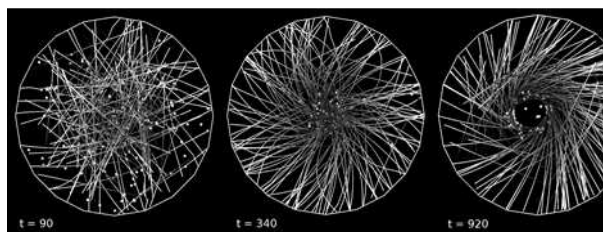


Рисунок 1. Этапы формирования «воронки». Слева-направо: хаотичная система, «звезда», воронка. Показан номер итерации программы.

С помощью нашей модели нам удалось воспроизвести все основные наблюдаемые структуры, полученные в более ранних моделях.

Также, при параметрах, аналогичных наблюдениям [4], мы смогли пронаблюдать формирование «звезды» и переход в «воронку» (Рис. 1) за счёт расхождения концов микротрубочек и расширения свободной области в центре капли.

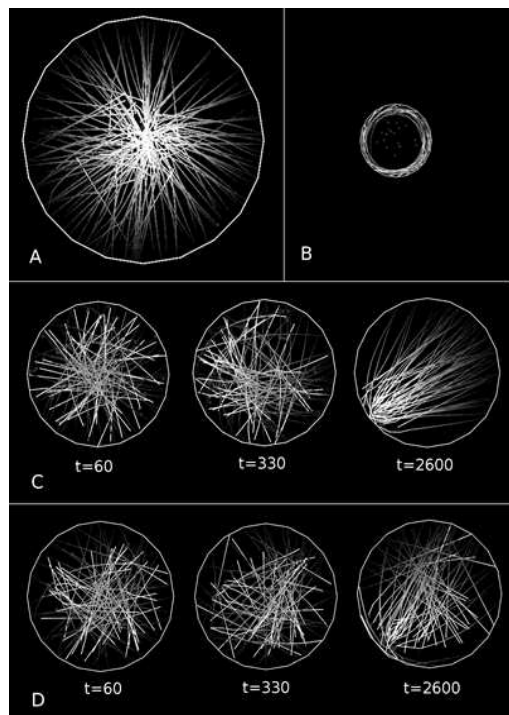


Рисунок 2. Моделирование влияния размера капли на образующуюся систему микротрубочек. А) «Звезда» (22

мкм). В) «Колодец» (6 мкм). С) Этапы формирования «полузвезды». D) Двумерная модель: «полузвезда» не образуется. Показан номер итерации программы.

Помимо этого мы провели эксперименты с изменением размера капли.

При радиусе капли 20 мкм образуется «звезда» (Рис. 2А). В капле радиуса 11 мкм образуется «звезда», центр которой постепенно смещается к периферии капли, превращаясь в «полузвезду» (Рис. 3С).

В капле радиуса 6 мкм практически сразу образуется «колодец» за счёт механических свойств микротрубочек, длина которых сильно больше диаметра капли (Рис. 3В).

Для сравнения, последний эксперимент был повторён с теми же параметрами, но в двумерной модели. При этом формирования «полузвезд» не происходит (Рис. 3D).

4 Заключение

С помощью построенной модели самоорганизации микротрубочек в квазитрёхмерном пространстве были успешно воспроизведены все типы упорядоченных структур, наблюдавшиеся *in vitro*. Данная модель основана на простых физических принципах, применимость которых в данной ситуации может быть легко обоснована.

С помощью модели удалось воспроизвести зависимости характера процесса самоорганизации параметров моторов и размера капли. Также была показана необходимость квазитрёхмерности для моделирования некоторых структур, наблюдавшихся *in vitro*, таких как «полузвезда».

Список литературы

- [1] B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and P. Walter. *Essential cell biology*. Garland Science, 2013.
- [2] D.A. Head, W.J. Briels and G. Gompper. Spindles and active vortices in a model of confined filament-motor mixtures. *BMC Biophysics*, volume 4(1), pages 18-26, 2009.
- [3] E. Karsenti. Self-organization in cell biology: a brief history. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, volume 9(3), pages 255-262, 2008.
- [4] F.J. Nedelec, T. Surrey, A.C. Maggs and S. Leibler. Self-organization of microtubules and motors. *Nature*, volume 389(6648), pages 305-308, 1997.
- [5] M. Pinot, F. Chesnel, J.Z. Kubiak, I. Arnal, F.J. Nedelec and Z. Gueroui. Effects of confinement on the self-organization of microtubules and motors. *Current Biology*, volume 19(11), pages 954-960, 2009.
- [6] T. Surrey, F. Nedelec, S. Leibler and E. Karsenti. Physical properties determining self-organization of motors and microtubules. *Science*, volume 292(5519), pages 1167-1171, 2001.
- [7] Д.В. Сивухин. *Общий курс физики. Т.1 Механика*. М.: Наука, 1979.

Математическое моделирование подвижности ранних эндосом и динамика Rab5.

К.А.Новиков⁽¹⁾, А.А.Романюха^(1, 2)

МГУ им. М.В. Ломоносова⁽¹⁾, ИВМ РАН⁽²⁾
konst.novikov@gmail.com

In this paper we propose and analyze one hypothesis and one mathematical model to describe early endosome rab5 loss after endosome fusion and endosome motility respectively. Existent data on endosome motility in application to mathematical model is discussed.

1 Введение

Исследования последнего десятилетия позволили получить значительный объем данных, описывающих динамику эндосом. Особенно значимые результаты получены в области количественного описания динамики ранних эндосом [1-4]. Эти данные позволили поставить задачи анализа согласованности полученных данных, проверки гипотез, объясняющих неизвестные ранее особенности поведения ранних эндосом, а также математической проверки этих гипотез. В докладе мы предлагаем сосредоточить внимание на двух аспектах динамики: во-первых, на явлении сброса мастер-регулятора ранних эндосом Rab5 после их слияния, во-вторых, на быстрых переключениях между движением к ядру, движением от ядра и неподвижным состоянием ранней эндосомы.

2 Моделирование созревания эндосом

2.1 Сброс Rab5 после слияния эндосом

В [3] описано явление быстрого сброса молекул Rab5 с поверхности ранней эндосомы непосредственно после слияния двух эндосом. При этом используемый метод наблюдения не позволяет обнаружить сопряженное с этим явлением разделение этой эндосомы.

Наша гипотеза состоит в том, что существует некоторый уровень поверхностной плотности Rab5, при котором наблюдается достаточно прочная связь Rab5 с мембраной эндосом, а превышение этого уровня приводит к ослаблению связи и отделению части Rab5 с мембраны эндосомы.

Для оценки этого уровня использовались данные о размерах эндосом и количестве Rab5 на поверхности одной эндосомы, с которой сливались другие эндосомы [3]. Эти данные позволяют получить динамику поверхностной плотности и ответ на вопрос, при каких условиях за слиянием следует резкий сброс Rab5. Таким образом, было получено два набора значений поверхностных плотностей, для одного из которых происходит сброс Rab5, а для второго – нет.

Точное значение порогового уровня поверхностной плотности было определено при помощи наивного байесовского классификатора.

Аргументом в пользу этой гипотезы является то, что большая часть графика зависимости количества Rab5 от размера эндосомы, опубликованного в [3], лежит ниже линии, обозначающей пороговое значение плотности.

2.2 Выбор эндосомы между неподвижностью, движением к ядру и движением от ядра

Для численного описания двигательной активности мы использовали марковскую цепь из 4 состояний, являющуюся развитием двухзвенной цепи неподвижность-движение [4]. Наша модель описывает следующие состояния эндосомы: не прикрепленная к микротрубочке, неподвижная и прикрепленная к микротрубочке, движущаяся к ядру и движущаяся от ядра.

Для определения параметров модели использовались следующие данные [1,4]:

- распределение плотности вероятности преодоления эндосомой 0.5 мкм с заданной скоростью,
- мат. ожидание времени непрерывного движения,
- мат. ожидание времени непрерывной неподвижности,
- средняя доля времени, затрачиваемая эндосомой на движение,
- отношение между числом движений от ядра и к ядру.

При анализе результатов следует учесть отличия в определениях движения и неподвижности в биологическом эксперименте и в исследуемой модели. Например, средняя доля времени подвижности и среднее время непрерывной неподвижности эндосомы в модели рассчитывались на основе стационарного состояния марковской цепи, а в экспериментах [1] и [4] данные показатели оценивались на основе определения подвижности, как движения со скоростью не меньшей, чем некоторое пороговое значение.

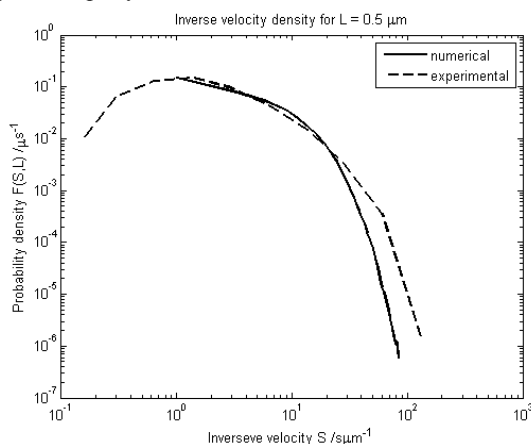
Наименее зависящими от данных определений мы считаем распределение плотности вероятности скоростей и отношение между числом движений от ядра и к ядру. По причине того, что одновременное удовлетворение всем данным, приведенным в работах [1] и [4], в определениях модели невозможно, мы

минимизировали отклонение результатов модели от двух этих характеристик, добавляя данные по очереди в виде нелинейных ограничений на значения параметров.

2.3 Результаты

Всего было реализовано 8 моделей с различными комбинациями ограничений. Из них разумным отклонением от распределения скоростей обладают лишь 3 модели, остальные же имеют относительную ошибку более 5%.

Результаты моделирования при параметрах, полученных в результате оптимизации с минимальным числом дополнительных ограничений, и сравнение результатов моделирования с экспериментальными данными представлено на следующем рисунке:



Как видно из рисунка, модель достаточно точно описывает экспериментальные данные, но существует отличие при скорости большей 1 мкм/с., возникающее в силу существования максимума скорости эндосомы в модели, равного 1 мкм/с.

На основе анализа результатов можно сделать вывод о том, какие свойства могут проявляться в результате стабилизации динамики эндосом (т.е. в стационарном её состоянии), а какие являются результатом динамических процессов, связанных с формированием ранней эндосомы. Так, например, ограничение на среднюю долю времени, затрачиваемую на движение приводит к наибольшему относительному отклонению от распределения

скоростей (14%), что служит аргументом в пользу того, что распределение по времени между движением и неподвижностью сильно изменяется за время жизни ранней эндосомы.

3 Заключение

Таким образом, были получены аргументы в пользу гипотезы существования максимального уровня поверхностной плотности Rab5 на поверхности ранней эндосомы, превышение которого приводит к ослаблению связей и сбросу лишнего Rab5. Вероятно, аналогичный механизм может существовать и для других мембранных протеинов ранних и поздних эндосом (например, Rab4 и Rab7).

Также была построена модель на основе марковской цепи, описывающая двигательную активность ранних эндосом, была проведена настройка параметров модели. Количественные показатели, описывающие усредненные характеристики динамики эндосом, были проанализированы на предмет их применимости к описанию стационарного состояния системы.

Список литературы

- [1] N. Flores-Rodriguez, S.S. Rogers, D.A. Kenwright, T.A. Waigh, P.G. Woodman. Roles of Dynein and Dynactin in Early Endosome Dynamics Revealed Using Automated Tracking and Global Analysis. *PLoS ONE*, volume 6(9), 2011.
- [2] L. Foret, J.E. Dawson, R. Villaseñor, C. Collinet, A. Deutsch, L. Brusch, M. Zerial, Y. Kalaidzidis, F. Jülicher. A general theoretical framework to infer endosomal network dynamics from quantitative image analysis. *Curr Biol*, volume 22(15), pages 1381-1390, 2012.
- [3] J. Rink, E. Ghigo, Y. Kalaidzidis, M. Zerial. Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes. *Cell*, volume 122(5), pages 735-749, 2005.
- [4] S.S. Rogers, N. Flores-Rodriguez, V.J. Allan, P.G. Woodman, T.A. Waigh. The first passage probability of intracellular particle trafficking. *Phys Chem Chem Phys*, volume 12(15), pages 3753-3761, 2010.

Математическое моделирование Tat-Rev регуляции репликации HIV-1¹¹

В.А.Лихошвай^(1,2), Т.М.Хлебодарова⁽¹⁾, С.И.Бажан⁽³⁾, И.А.Гайнова⁽⁴⁾, В.А.Черешнев⁽⁵⁾,
Г.А.Бочаров⁽⁶⁾

Институт Цитологии и Генетики СО РАН⁽¹⁾, Новосибирский Государственный
Университет⁽²⁾, ГНЦ вирусологии и биотехнологии “Вектор”⁽³⁾, Институт математики СО
РАН⁽⁴⁾, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН⁽⁵⁾, Институт вычислительной
математики РАН⁽⁶⁾

tamara@bionet.nsc.ru

Here we report the results of modeling regulation of HIV-1 replication with viral proteins Tat and Rev, which are synthesized on fully spliced viral 2kb mRNA and control replication efficiency by a feedback mechanism. Tat acts as an activator of viral replication by antitermination of the genomic RNA transcription on TAR (transactivation responsive) element of proviral DNA, resulting in synthesizing full-length genomic 9kb-RNA. Rev provides the transport of intron-containing 9kb and 4kb viral mRNA from the nucleus to the cytoplasm and has a negative effect on generation of 2kb mRNA and, consequently, inhibits the synthesis of Tat and Rev proteins. The model predicts that under certain conditions the dynamics of the synthesis of virus-specific RNA and proteins has sustained oscillation. These conditions depend on the efficiency of interaction between Tat protein and TAR element, and the kinetics of transport processes involving Rev protein.

1 Введение

Периодические осцилляции наблюдаются на всех уровнях организации биологических систем, в том числе на уровне индивидуальной клетки. В основе формирования колебательных режимов лежат механизмы регуляции систем, организованные по принципу обратной связи [8]. В жизненном цикле вируса иммунодефицита человека (HIV-1) имеется возможность реализации регуляторных стратегий, которые могут приводить к сложному динамическому поведению системы. Во-первых, это механизм позитивной регуляции репликации, опосредуемый белком Tat через антитерминацию транскрипции геномной РНК на TAR элементе провирусной ДНК. [5]. Во-вторых, это механизм негативной регуляции сплайсинга полноразмерной (9kb) и частично сплайсированной (4kb) вирусной РНК [7], сопряженный с их транспортом из ядра в цитоплазму. В клетке высших организмов нет механизмов транспорта из ядра в цитоплазму интрон-содержащих

РНК. В случае HIV-1 транспорт 4kb и 9kb РНК, кодирующих белки-предшественники gp160, Gag и Gag-Pol, обеспечивается самим вирусом через Rev-опосредованный механизм. Эту функцию белок Rev выполняет путем формирования высокоаффинного комплекса с сайтом RRE на 4kb и 9kb РНК. Экспорт данных классов мРНК из ядра приводит к ингибированию собственного синтеза белков Tat и Rev в результате блокирования формирования полностью сплайсированных форм 2kb мРНК, кодирующих эти белки. Существующие модели внутриклеточной кинетики HIV-1 [3,6,9] учитывают наличие данных регуляторных петель, однако ни в одной из работ возможность наличия колебательной динамики вирусных компонентов в клетке не исследуется.

В настоящей работе представлена модель Tat-Rev регуляторного контура регуляции репликации HIV-1, с помощью которой исследуется динамика накопления белков Tat, Rev и вирусных РНК в условиях, имитирующих клетку макрофага, персистентно продуцирующую вирусные частицы. В работе анализируется гипотеза рециклизации белка Rev в цитоплазме (I) [5] и в комплексе ядерной поры (II), т.е. не выходя в цитоплазму [4]. Модель демонстрирует наличие колебательных режимов, зависящих как от эффективности взаимодействия Tat с TAR элементом, так и от кинетики транспортных процессов с участием белка Rev.

2 Модель

Модель описывает процессы активации транскрипции провирусной геномной ДНК клеточным белком NF-κB, Tat-специфическую антитерминацию транскрипции в TAR-элементе, синтез полноразмерной геномной 9kb РНК, ее сплайсинг в 4kb РНК и 4kb РНК в 2kb РНК, транспорт 2kb мРНК из ядра в цитоплазму, множественное связывание белка Rev с RRE сайтом на 9kb и 4kb РНК и их транспорт из ядра в цитоплазму, синтез Tat и Rev белков и их транспорт в ядро. В модели также описаны процессы деградации белков и всех видов РНК как в

¹¹ Работа поддержана грантом программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и грантами РФФИ №14-01-00477 и №14-04-91164.

цитоплазме, так и в ядре. В общей сложности модель содержит порядка 100 переменных, имеющих смысл количеств вирусных ДНК, РНК, белков и их комплексов, расположенных как в ядре, так и в цитоплазме.

3 Результаты

3.1 Влияние механизма рециклизации белка Rev на кинетику синтеза вирусных компонентов

Модель предсказывает циклическую динамику уровня репликации вирусных компонентов в клетке при условии рециклизации белка Rev в комплексе ядерной поры. Показано, что увеличение доли молекул Rev экспортированных из ядра в цитоплазму в составе олигомерного комплекса Rev с интрон-содержащей РНК HIV-1, ведет к уменьшению длительности периода цикла, амплитуды колебания и переходу от колебательного режима репликации к стационарному (рис. 1). Отрицательное влияние реэкспорта белка Rev на цикличность режима репликации может быть снято, если в модель ввести процесс взаимодействия белка Rev с 9kb РНК и 4kb РНК в цитоплазме, аналогичный процессу, протекающему в ядре.

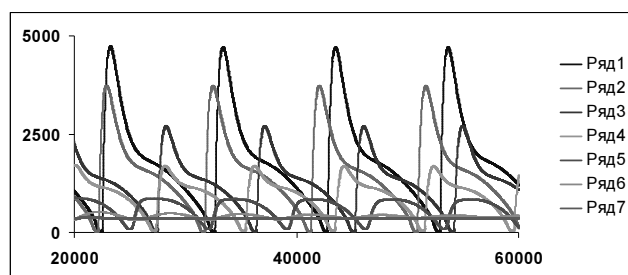


Рис. Зависимость уровня репликации HIV-1 в индуцированной клетке от уровня реэкспорта Rev из ядра в цитоплазму. Ряд i — количество ($i-1$) молекул белка Rev, которое переходит в цитоплазму в процессе экспорта комплексов 12Rev/9kb РНК и 12Rev/4kb РНК из ядра, $i=1, \dots, 7$. Ось абсцисс — время в мин, ось ординат — количество молекул белка Rev, находящихся в ядре в свободном состоянии.

Показана зависимость цикличности режима синтеза вирусных компонентов в активированных клетках от значения параметра n , задающего максимальное количество молекул белка Rev, способных связываться с индивидуальными копиями 9kb и 4kb РНК в ядре. При $n < 4$ режим синтеза вирусных компонентов становится стационарным.

3.2 Влияние параметров антитерминации транскрипции в TAR-элементе на кинетику синтеза вирусных компонентов

Исследовано влияние константы скорости выхода РНК-Pol-II из паузы в TAR-элементе и константы эффективности антитерминации, значения которых неизвестны. Показано, что между ними существует

зависимость. При уменьшении длительности паузы РНК-Pol-II в TAR элементе область колебательного режима проявляется в интервале более высоких скоростей распада комплекса Tat с TAR-элементом. При этом колебательный режим сохраняется в достаточно широком диапазоне изменения этих параметров.

3.3. Влияние стабильности мРНК Rev на кинетику синтеза вирусных компонентов

Из литературы получены две оценки для значения константы скорости деградации мРНК Rev (k): 0.0009 и 0.0029 мин⁻¹ [1-2]. Анализ модели показал, что при $k=0.0009$ циклы реализуются для обеих гипотез рециклизации Rev (I и II), а для $k=0.0029$ в рамках гипотезы (I) реализуется стационар. Расчеты показывают, что в случае рециклизации Rev в цитоплазме (гипотеза I), в интервале [0.0009, 0.0029] выявляется точка бифуркации $0.0012 < k < 0.0013$. При этом цикл реализуется, если значение k лежит в интервале [0.00009, 0.0012], а при $k < 0.00009$ мин⁻¹ реализуется стационар. В ранее опубликованных моделях используется только одно значение $k=0.0029$ мин⁻¹, а механизм рециклизации Rev соответствует гипотезе (I). В нашей модели это область стационарного режима. Поэтому неудивительно, что ранее циклический режим не был обнаружен.

В целом, расчеты показывают, что реализованные в природе значения исследованных параметров вполне могут лежать внутри области колебательного режима. Повышение копийности провируса в клетке расширяет область значений параметров, в которой наблюдается колебательный режим синтеза вирусных белков и РНК.

Биологические аспекты осцилляции обсуждаются.

Список литературы

- [1] D.Dowling et al. *Retrovirology*, volume 5, 18 p., 2008
- [2] B.K.Felber et al. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, volume 8, p. 1495–1499, 1989.
- [3] B.J.Hammond. *J.Theor.Biol.*, volume 163, p. 199–221, 1993.
- [4] S.Hutten, R.H.Kehlenbach. *Mol. Cell Biol.*, volume 26(18), p. 6772–6785, 2006.
- [5] J.Karn, C.M.Stoltzfus. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, volume 2(2), a006916, 2012
- [6] H.Kim, J.Yin. *Biophys.J.*, volume 89, p. 2210–2221, 2005.
- [7] J.Kjems et al. *Cell*, volume 67, p. 169–178, 1991.
- [8] M.C.Leite, Y.Wang. *Math. Biosci. Eng.*, volume 7, p. 83–97, 2010.
- [9] N.Zarrabi et al. *Procedia Computer Science*, volume 1(1), p. 555–564, 2012.

Реконструкция механизмов регуляции экспрессии гена *dps* *Escherichia coli* при стрессе по кинетическим данным¹²

Т.М.Хлебодарова⁽¹⁾, Т.Ю.Степанова⁽¹⁾, Д.Ю.Ощепков⁽¹⁾, И.В.Бабкин⁽³⁾, Н.В.Тикунова⁽³⁾,
В.А.Лихошвай^(1,2)

Институт Цитологии и Генетики СО РАН⁽¹⁾, Новосибирский Государственный
Университет⁽²⁾, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН⁽³⁾

tamara@bionet.nsc.ru

A model that describes the nonlinear dynamics of cell fluorescence of *E.coli*/pDps-gfp genosensor under the toxic effect of cadmium as a superposition of the genetic component of the process is developed. Its dynamics depends on the structural and functional organization of the promoter on which genosensor is created, and the metabolic activity of cells, depending on the time of exposure to the stress factor. Analysis of the model showed that the most likely mechanism for the regulation of gene expression in response of *dps* to cadmium can be anti-competitive interaction of three transcription factors (TF), two of which are activators of the gene, and one repressor. Using the SITECON method [5] we identified potential TF binding sites that may be involved in the implementation of the mechanism. It became possible, in conjunction with the known data about the structure of the gene *dps* promoter, to determine that TF OxyR, Rob and H-NS satisfy the above conditions. In the presence of cadmium TF OxyR and Rob can be activators of gene *dps*, while H-NS is a repressor.

1 Введение

Ген *dps* *E.coli* кодирует структуру ДНК-связывающего белка, который защищает клетки от множественных стрессов, включая окислительный, термальный, кислотный, UV-облучение, и др. Ранее нами на основе промотора гена *dps* *E.coli* и репортерного гена *gfp* был создан геносенсор *E.coli*/pDps-gfp, который оказался чувствительным к кадмию [7]. В настоящее время в промоторе гена *dps* не описано сайтов связывания для ТФ, через которые мог бы реализоваться ответ на тяжелые металлы. Однако, учитывая способность кадмия образовывать формы активного кислорода [6], можно было предположить возможность реализации данного ответа через сенсор окислительного стресса ТФ ОхуR, сайт связывания которого присутствует в промоторе гена *dps* [1]. Однако простейший анализ показал, что сложный характер динамики флюоресценции геносенсора в ответ на Cd^{2+} не может быть реализован через один сайт [7]. Более того, в условиях токсического воздействия Cd^{2+} на клетку динамика

флюоресценции клеток геносенсора, являясь не прямым показателем экспрессии промотора гена *dps*, может не совпадать с истинной картиной его регуляции. Предположив, что динамика активности геносенсора при стрессе является суперпозицией генетических механизмов регуляции экспрессии гена *dps* и метаболического статуса рекомбинантных клеток, который может изменяться в процессе развития стрессорной реакции, мы разработали модель, позволившую разделить эти процессы и исследовать генетическую составляющую отдельно. В результате была определена наиболее вероятная структура регуляторного механизма, описывающего динамику функционирования геносенсора. Потенциальные регуляторы, реализующие данный механизм, и их роль в ответе гена *dps* на кадмий, были определены с помощью биоинформационных методов анализа регуляторных последовательностей и исходя из известных данных о структуре промотора гена *dps*.

2 Модель

Модель содержит два уровня описания. На первом уровне описываются экспериментальные данные в виде произведения функций генетической и метаболической активности. На втором уровне описываются различные варианты регуляции активности промотора гена *dps*. Для описания использованы обобщенные функции Хилла [4]. Оптимальные значения параметров устанавливались методом ручной подгонки с последующим уточнением методом градиентного спуска.

3 Результаты

3.1 Оценка генетической составляющей механизма регуляции активности геносенсора *E.coli*/pDps-gfp под воздействием ионов кадмия

Модель верхнего уровня описывает данные экспериментов по активности флюоресценции $VE(s,t)$ через произведение функций $V(s)$ и $E(t)$, где $V(s)$ – функция активности промотора гена *dps* в зависимости от концентрации $s=[\text{Cd}^{2+}]$, а $E(t)$ – функция индекса метаболического статуса клетки в зависимости от времени t . Рассчитанная по модели активность геносенсора *E.coli*/pDps-gfp в присутствии

¹² Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (13-01-00344) и бюджетного проекта (VI.61.1.2).

Cd^{2+} хорошо согласуется с полученными ранее данными [7]. Показано, что генетический компонент $V(s)$ ответа клеток геносensors на кадмий при температуре 26°C имеет два пика активности, которые можно описать тремя состояниями промотора гена *dps*, зависящими от концентрации кадмия. Первые два состояния промотора определяются его активацией при низких и высоких концентрациях Cd^{2+} , а третье – репрессией при средних концентрациях Cd^{2+} .

Какой молекулярно-генетический механизм регуляции активности промотора гена *dps* способен воспроизводить подобную кинетику?

3.2 Оценка непротиворечивости различных гипотез о генетических механизмах регуляции активности промотора гена *dps E.coli*

Для ответа на поставленный вопрос, мы рассмотрели различные варианты регуляторных механизмов и для каждого построили специальную обобщенную функцию Хилла. Затем для каждой функции определили оптимальные значения параметров, при которых она наилучшим образом приближает оцененные значения относительной активности промотора гена *dps*. Величина отклонения служила критерием непротиворечивости. Чем меньше была величина отклонения, тем более вероятным считался механизм. Исходя из этого, мы определили, что наиболее вероятный механизм регуляции активности промотора гена *dps* в ответ на кадмий – это взаимодействие трех различных ТФ, два из которых являются активаторами гена *dps*, а один – репрессором, обладающие разной чувствительностью к кадмию. Модель предсказывает также, что предпочтительными являются неконкурентные отношения между ТФ. Существующие данные о структуре промотора гена *dps* не позволяют определить предполагаемый набор регуляторов в полном объеме.

3.3 Биоинформационный и экспериментальный анализ структуры промотора гена *dps E.coli*

С целью проверки предсказания модели мы провели анализ нуклеотидной последовательности промотора гена *dps E. coli* методом SITECON [5] и обнаружили в его структуре два потенциальных сайта связывания ТФ Rob и IscR, которые могут участвовать в ответе гена *dps* на кадмий. Rob чувствителен к присутствию тяжелых металлов, а IscR – к радикал-образующим агентам. Сайты связывания ТФ Rob и IscR в промоторе гена *dps* перекрываются. Их присутствие подтверждено гель-шифт анализом с рекомбинантными белками Rob и IscR *E.coli*.

3.4 Реконструкция механизмов регуляции экспрессии гена *dps E.coli* в присутствии кадмия

Таким образом, в условиях токсического действия Cd^{2+} регуляторами активности гена *dps* могут быть ТФ OxyR, Rob и IscR. ТФ OxyR является активатором транскрипции гена *dps* [1]. В отношении ТФ IscR и Rob данных нет. Анализ промоторов генов-мишеней этих ТФ показал, что репрессорная функция Rob связана с расположением его сайтов связывания в области старта транскрипции. Достаточно удаленное расположение сайта Rob от старта транскрипции в промоторе гена *dps* (-97/-67) позволяет предположить его активаторную роль. Определить роль ТФ IscR в регуляции гена *dps* без дополнительных исследований не удалось.

Что касается предсказания модели относительно участия в регуляторном процессе репрессора, то мы полагаем, что эту роль может выполнить ТФ H-NS. Его негативная роль в экспрессии гена *dps E.coli* показана, однако авторы не связывают ее с реализацией какого-либо стрессового ответа [3]. Выявленное ранее [2] транзитное появление белка H-NS в клетках *E.coli* в период их адаптации к токсическому действию кадмия, когда происходит временная остановка роста клеток, может объяснить его негативный вклад в регуляцию экспрессии гена *dps*. Концентрации кадмия, при которых наблюдали ингибирование активности гена *dps* [7] и транзитное появление белка H-NS в клетках *E.coli*, связанное с остановкой их роста, совпадают [2].

В заключение хотелось бы отметить, что модель, разработанная нами, позволила не только определить наиболее вероятный механизм, реализующий сложную динамику ответа геносensors на токсическое действие, но и провести целенаправленный поиск потенциальных регуляторов с предсказанной ролью.

Список литературы

- [1] S.Altuvia et al. *Mol. Microbiol.*, volume 13, p. 265–272, 1994.
- [2] P.Ferianc et al. *Microbiology*, volume 144, p. 1045–1050, 1998.
- [3] D.C.Grainger et al. *Mol. Microbiol.*, volume 68, p. 1366–1377, 2008.
- [4] V.Likhoshvai, A.Ratushny. *J. Bioinform. Comput. Biol.*, volume 5 (2B), p. 521–531, 2007.
- [5] D.Y.Oshchepkov et al. *Nucl. Acids Res.*, volume 32, p. W208–W212, 2004.
- [6] M.Valko et al. *Curr. Med. Chem.*, volume 12, p. 1161–1208, 2005.
- [7] В.А.Лихошвай и др. *Информационный вестник ВОГИС*, том 13. с. 731–740, 2009.

Использование Flux Balance Analysis для моделирования транспорта кислорода через поверхность изолированной перфузируемой печени крысы

К.В.Шадрин^(1,2), И.И.Моргулис^(1, 2), В.Г.Пахомова⁽¹⁾, А.П.Рупенко⁽¹⁾, Р.Г.Хлебопрос^(1, 3, 4)

Международный научный центр исследований экстремальных состояний организма при Президиуме КНЦ СО РАН, Красноярск, Россия⁽¹⁾, Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия⁽²⁾, Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия⁽³⁾, Институт биофизики СО РАН. Красноярск, Россия⁽⁴⁾

kvsh_buffon@mail.ru

It is shown that the oxygen transport through the surface of isolated perfused rat liver is not the simple diffusion but it is the directed process for which requires the delivery of energy.

1 Введение

В работах [6–8] было показано, что транспорт кислорода через капиллярную фильтрацию является не единственным способом его доставки к клеткам органа. Доставка кислорода может осуществляться и через его базолатеральную поверхность. Эффект был показан для эритроцитов [8] и для изолированной перфузируемой печени [6, 7]. Однако закономерности и возможные механизмы такого транспорта не ясны. Поэтому целью исследования явилось выявление особенностей транспорта кислорода через поверхность изолированной перфузируемой печени крысы в условиях нормального и недостаточного снабжения кислородом.

2 Методы

2.1 Перфузия изолированной печени крысы

Перфузию изолированной печени проводили на крысах-самцах Wistar массой 200–250 г (всего 24 особи). Операцию выделения органа проводили по стандартной схеме, разработанной в МНЦИЭСО при Президиуме КНЦ СО РАН [5], после чего печень помещали в камеру установки для перфузии изолированных органов Гомеостат-3М.

В качестве перфузионной среды использовали раствор Кребса-Рингера с добавлением лактата, аспарагиновой кислоты и хлористого аммония ($[C_3H_6O_3]=1.7\text{мМ}$, $[Asp]=0.2\text{мМ}$, $[NH_4Cl]=5\text{мМ}$). Экспериментальные животные были разделены на 3 группы:

- а) группа 1 (контроль) – перфузионную среду оксигенировали смесью O_2 - CO_2 (95:5);
- б) группа 2 – перфузионную среду оксигенировали смесью O_2 - CO_2 - N_2 (14:5:81);

с) группа 3 – в перфузионную среду, оксигенированную смесью O_2 - CO_2 (95:5), вводили хлорид кобальта в концентрации 10^{-4} мМ со скоростью 0.25 мл/мин с 30-й по 40-ю минуты перфузии.

Камеру с органом оксигенировали газовой смесью O_2 - CO_2 (95:5).

Перфузию проводили в нормотермических условиях. Скорость потока перфузионной среды составляла 23 мл/мин.

Длительность перфузии – 120 минут.

В ходе экспериментов определяли следующие параметры: удельные скорости потребления кислорода через кровяное русло и через поверхность, удельную скорость выделения углекислого газа, удельные скорости потребления глюкозы и выделения лактата, скорость образования мочевины ($\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$).

2.2 Стехиометрическое моделирование метаболизма изолированной перфузируемой печени крысы

Поскольку метаболизм печени в течение перфузии был стабилен, то можно считать, что все потоки находятся в квазистационарном состоянии. Для нахождения распределения потоков в изолированной перфузируемой печени был использован Flux Balance Analysis [1, 4], сутью которого является максимизация или минимизация линейной целевой функции, которая выбирается исходя из физиологических предпосылок. Таким образом, была поставлена задача линейного программирования с максимизацией потока, описывающего гидролиз АТФ [2, 3]. Значения удельных потоков глюкозы, лактата, мочевины, кислорода, углекислого газа, измеренные в эксперименте, были использованы в модели в качестве ограничений.

Для решения задачи линейного программирования использовали функцию «linprog» из пакета MATLAB.

3 Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов по перфузии изолированной печени крысы показали, что в контроле удельная скорость потребления кислорода через сосудистое русло стабильна на протяжении всей перфузии и составляет примерно $2.5 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. При снижении парциального давления кислорода в перфузионной среде (группа 2) скорость потребления кислорода органом стабильна, но снижена относительно контрольных значений в 2.5 раза. При введении в циркуляцию хлорида кобальта (группа 3) наблюдалось быстрое уменьшение скорости потребления кислорода. После прекращения введения CoCl_2 скорость потребления кислорода стабилизировалась на уровне $1.5\text{--}1.7 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$.

Удельная скорость потребления кислорода через поверхность в контрольной группе была стабильна на протяжении всей перфузии и составила приблизительно $2 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. В группах 2 и 3 на 20-й мин перфузии скорость потребления кислорода была неотличима от контроля. Далее в процессе перфузии скорость потребления кислорода снижалась не так быстро и стабилизировалась на значении в $1 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ для группы 3 и $0.5 \text{ мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ для группы 2.

Таким образом, можно полагать, что транспорт кислорода через поверхность не является обыкновенной диффузией, иначе при перфузии средой с низким содержанием кислорода скорость потребления кислорода через поверхность увеличилась бы относительно контрольных значений, чего не происходило. При введении в циркуляцию хлорида кобальта скорость потребления кислорода через поверхность также была снижена даже при достаточном содержании кислорода в перфузионной среде. Поэтому было выдвинуто предположение о том, что механизм, который лежит в основе процесса транспорта кислорода через поверхность печени, является энергозависимым.

В ходе стехиометрического моделирования для каждой группы были подобраны значения АТФ для транспорта кислорода через поверхность таким образом, чтобы значения скорости потребления кислорода через поверхность лучше соответствовали экспериментальным данным. Результаты численных экспериментов показали, что для транспорта одной молекулы кислорода через поверхность изолированной перфузируемой печени в контроле необходимо 2 молекулы АТФ, в группе, где орган перфузировали средой с низким содержанием

кислорода – 7, а в группе, где в циркуляцию вводили CoCl_2 , – 8.

Таким образом, на транспорт кислорода через поверхность изолированной перфузируемой печени влияет не только недостаток кислорода в перфузионной среде, но и невозможность использования его в качестве акцептора электронов даже в его присутствии. При этом транспорт кислорода не только через сосудистое русло, но и через поверхность изолированной перфузируемой печени является не пассивным транспортом путем обыкновенной диффузии, а направленным процессом, требующим затрат энергии.

Список литературы

- [1] K.J. Kauffman, P. Prakash, J.S. Edwards. Advances in flux balance analysis. *Current Opinion in Biotechnology*, volume 14(5), pages 491–496, 2003.
- [2] P. Luly, O. Barnabei, E. Tpia. Hormonal control in vitro of plasma membrane-bound ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) – ATPase of rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, volume 282, pages 447–452, 1972.
- [3] R. Ramakrishna, J.S. Edwards, A. McCulloch, B.O. Palsson. Flux balance analysis of mitochondrial energy metabolism: consequences of systemic stoichiometric constraints. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, volume 280, pages R695–R704, 2001.
- [4] A. Varma, B.W. Boesch, B.O. Palsson. Biochemical production capabilities of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*, volume 42(1), pages 59–73, 1993.
- [5] И.И. Гительзон, В.П. Нефедов, В.А. Самойлов. Культура изолированных органов. Л.: «Наука», 196 с, 1977.
- [6] В.П. Нефедов, А.П. Рупенко, В.А. Валук, А.В. Панов, В.А. Вавилин. Модификация действия адреналина на метаболизм тканей изолированной печени крыс при перфузии средами различного состава. *Успехи гепатологии*, выпуск 15, с. 335–352, 1990.
- [7] А.П. Рупенко, О.В. Круглик, И.И. Моргулис. Снабжение печени кислородом в условиях изолированной перфузии *Доклады Академии наук*, том 418, № 1, с. 128–130, 2008.
- [8] А.М. Уголев. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции. Элементы современного функционализма. Л.: «Наука», 544 с, 1985.

Математическое моделирование образования PS⁺ субпопуляции тромбоцитов через сигнальные пути рецепторов PAR1 и P2Y₁₂

В.И.Шатурный⁽¹⁾, С.С.Шахиджанов⁽¹⁾, М.А.Пантелеев^(1, 2), А.Н.Свешникова^(1, 2)

Физический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр. 2⁽¹⁾, ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Российская Федерация, 117198, Москва, Саморы Машела, 1⁽²⁾
msuff@mail.ru

Resting platelets maintain low level of cytoplasmic calcium $[Ca^{2+}]_{\text{cyt}}$ and high level of mitochondrial and dense tubular system calcium ($[Ca^{2+}]_{\text{mit}}$, $[Ca^{2+}]_{\text{dts}}$). During formation of thrombi or hemostatic plugs, strong platelet activators induce increase of cytoplasmic calcium concentration and trigger calcium concentration oscillations. That results in a rapid cytoplasmic Ca^{2+} uptake by mitochondria. Experimental evidence suggests the correlation between the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), decreasing of mitochondrial membrane potential, and the formation of platelet subpopulations that differ by the phosphatidylserine (PS) expression level on their surfaces. Previously, we developed the model of platelet signal transduction, which was able to predict the formation of the PS⁺ platelet subpopulation, caused by the interplay between signals from PAR1 and P2Y₁₂ receptors. Here, we further investigated the mechanisms of PS⁺ platelet formation by means of this model. The model correctly predicts the dependence between PS⁺ platelets formation and time of thrombin (SFLLRN)/ADP adding to the system. Also we utilize this model to investigate the experimental differences in the platelet subpopulations formation between different donors.

Введение

Для поддержания нормального гемостаза — остановки кровотечения в случае повреждения сосуда — необходимы специализированные клетки, тромбоциты. Активация тромбоцитов различными агонистами приводит к их адгезии к стенкам сосуда и агрегации. Большинство активаторов действуют через сопряженные с G-белками рецепторы на поверхности мембраны, передача сигнала с которых, соответственно, на G-белки приводит к активации фосфолипазы C (PLC) и последующей передачи сигнала на инозитол-1,4,5-трифосфат (IP₃) [6], который вызывает колебания концентрации цитоплазматического кальция (Ca^{2+}) [2]. Кроме обычной активации, существует явление гиперактивации тромбоцитов, когда часть популяции выставляет на внешней стороне мембраны фосфатидилсерин (PS⁺ субпопуляция) и приобретает

свойство на порядки ускорять свертывание плазмы крови [13]. Гиперактивация вызывается сильными активаторами - коллагеном и тромбином (SFLLRN), а АДФ не вызывает гипер-активацию и считается слабым активатором. Однако было показано, что сигнализация через P2Y₁₂ влияет на разделение тромбоцитов на субпопуляции [5]. Также экспериментально была получена зависимость между открытием митохондриальных пор, падением потенциала мембран митохондрий ($\Delta\Psi$) и образованию PS⁺ субпопуляции тромбоцитов [1, 9].

Мы предполагаем, что, поскольку в системе гемостаза огромную роль играет время появления отдельных активаторов, то и в образовании PS⁺ субпопуляции тромбоцитов время появления тромбина (SFLLRN) и АДФ в системе является важным фактором. Для исследования данного эффекта нами использовалась наша предыдущая работа [14, 15].

Методы

Сигнализация через рецепторы PAR1 и P2Y₁₂ представляет собой сложный каскад внутриклеточных событий, поэтому для построения корректной модели полный каскад был разбит на 5 тесно связанных между собой кинетических модулей, правильная работа каждого из которых была подтверждена литературными данными.

Модуль DTS (плотная тубулярная система) включает в себя IP₃ рецептор (IP₃R) и сарко/эндоплазматические АТФазы (Serca2b), описываемые уравнениями из модели J. Sneyd *et al* [10] и экспериментальной работы [11] соответственно.

Модуль, описывающий работу митохондрий, состоит из сложной системы Юнипортер/Антипортер и митохондриальных пор (mPTP), составленной на основе работ G. Magnus *et al* [7] и A.V. Pohilko *et al* [8] соответственно.

Модуль PAR1 и P2Y₁₂ был взят из кинетической модели сигнализации через сопряженные с G-белками рецепторы [4].

Модуль инозитол-1,4,5-трифосфатного (IP₃) пути содержит фосфолипазу C β (PLC β), активность которой регулируется G-белками. В модели мы также учитываем, что концентрация метаболита IP₃ — PIP₂ (фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат) — постоянна [3].

Модуль, отвечающий за метаболизм цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), описывает дей-

ствие $G_i\alpha$ субъединиц на аденилатциклазу III типа (ACIII), единственную представленную в тромбоцитах человека, а также кинетику образования цАМФ из АТФ (постоянная концентрация в модели) [12]. Также модуль содержит блок активации цАМФ зависимой протеинкиназы А (РКА).

Модель описывается системой обыкновенных дифференциальных из 53 уравнений, которая решается с использованием библиотек Scipy, Numpy and Matplotlib для Python 2.7.3.

Результаты

Построенная ранее модель описывает активацию тромбоцита через рецепторы PAR1 и P2Y₁₂, и разделение тромбоцитов на две субпопуляции в зависимости от количества тромбина (SFLLRN) и АДФ. Разделение тромбоцитов на субпопуляции определяется с помощью варьирования количества рецепторов PAR1 и P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов [14, 15].

В настоящей работе мы использовали эту модель для предсказания зависимости кинетики образования субпопуляций тромбоцитов от времени добавления в систему тромбина (SFLLRN) и АДФ. В результате было обнаружено, что при предварительном добавлении АДФ (а затем тромбина (SFLLRN)) в систему количество PS⁺ тромбоцитов увеличивалось примерно в полтора раза по сравнению с количеством PS⁺ тромбоцитов, полученном при совместном добавлении АДФ и тромбина (SFLLRN). Мы предполагаем, что это связано с преактивацией тромбоцитов, в результате которой незначительно повышается концентрация цитоплазматического кальция, который влияет на образование PS⁺ субпопуляции тромбоцитов. Данный эффект был подтверждён в ходе нашей экспериментальной работы.

Исследуя кинетику разделения субпопуляций для отдельных доноров, мы для каждого из них находили специфический порог ($\Delta\psi$), а затем количество пуренэргических рецепторов P2Y₁₂ (по аналогии с нашей предыдущей работой [14, 15]). Мы предполагаем, что получаемая в ходе работы разная кинетика разделения субпопуляций у доноров может быть обусловлена различным количеством рецепторов PAR1 и P2Y₁₂ на их мембранах. Данная модель может успешно описывать разделение тромбоцитов на субпопуляции у разных пациентов.

Список литературы

- [1] H.-J. Choo, T. B. Saafir, L. Mkumba, *et al.* Mitochondrial Calcium and Reactive Oxygen Species Regulate Agonist-Initiated Platelet Phosphatidylserine Exposure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, volume 32, pages 2946-2955, 2012.
- [2] Heemskerk JW, Hoyland J, Mason WT, Sage SO. Spiking in cytosolic calcium concentration in single fibrinogen-bound fura-2-loaded human platelets. *Biochem J*, volume 283(2), pages 379-383, 1992.

- [3] D. W. Hilgemann. Local PIP2 signals: when, where, and how? *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*, volume 455, pages 55-67.
- [4] T.L. Kinzer-Ursem, J.J. Linderman. Both Ligand- and Cell-Specific Parameters Control Ligand Agonism in a Kinetic Model of G Protein-Coupled Receptor Signaling. *PLOS*, volume 3(1), pages 84-94, 2007.
- [5] Y. N. Kotova, F. I. Ataullakhanov, and M. A. Panteleev. Formation of Coated Platelets is Regulated by the Dense Granule Secretion of Adenosine 5'-diphosphate Acting via the P2Y₁₂ Receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, volume 6(9), pages 1603-1605, 2008.
- [6] Li, Z., M. K. Delaney, K. A. O'Brien, and X. Du. Signaling During Platelet Adhesion and Activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, volume 30, pages 2341-2349, 2010.
- [7] G. Magnus, J. Keizer. Minimal Model of Beta-Cell Mitochondrial Ca²⁺ Handling. *Am J Physiol*, volume 273, pages 717-33, 1997.
- [8] A. V. Pokhilko, F. I. Ataullakhanov, and E. L. Holmuhamedov. Mathematical model of mitochondrial ionic homeostasis: Three modes of Ca²⁺ transport. *Journal of Theoretical Biology*, volume 243, pages 152-169.
- [9] G. Remenyi, R. Szasz, P. Friese *et al.* Role of Mitochondrial Permeability Transition Pore in Coated-Platelet Formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, volume 25, pages 467-471, 2005.
- [10] J. Sneyd, J.F. Dufour. A Dynamic Model of the Type-2 Inositol Trisphosphate Receptor. *PNAS*, volume 99(4), pages 2398-403, 2002.
- [11] I. Vandecastelsbeek, M. Trekels, M. De Maeyer, *et al.* Structural basis for the high Ca²⁺ affinity of the ubiquitous SERCA2b Ca²⁺ pump. *PNAS*, volume 106, pages 18533-18538, 2009.
- [12] G. Wangorsch, E. Butt, R. Mark, K. Hubertus. Time-resolved in Silico Modeling of Fine-tuned cAMP Signaling in Platelets: Feedback Loops, Titrated Phosphorylations and Pharmacological Modulation. *BMC Systems Biology*, volume 5, pages 178-196, 2011.
- [13] Практическая коагулология. М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе и др (под ред. А. И. Воробьева). Москва, "Практическая медицина", 2010, 192 стр., ISBN: 978-5-98811-165-8.
- [14] В. И. Шатурный, С. С. Шахиджанов. Математическое моделирование сигнализации тромбоцитов через P2Y₁₂ рецептор. *Математика. Компьютер. Образование. Сб. трудов XXI*, 2014.
- [15] С. С. Шахиджанов, В. И. Шатурный. Модель разделения субпопуляций тромбоцитов, активированных через рецептор PAR1. *Математика. Компьютер. Образование. Сб. трудов XXI*, 2014.

Исследование зависимости сборки стрессовых гранул от параметров микротрубочковой сети и количества стрессового агента с помощью компьютерной модели.

А.А.Шпильман^(1,4), Е.М.Чудинова^(2,4), А.Любительев⁽³⁾, П.А.Иванов⁽³⁾, Е.С.Надеждинка⁽²⁾

ИФХБ им. А.Н.Белозерского МГУ⁽¹⁾, Институт Белка РАН⁽²⁾,
Биологический Факультет МГУ им.М.В.Ломоносова⁽³⁾, ФИВТ МФТИ⁽⁴⁾.
alexey@shpilman.com

Stress granules are RNP-containing aggregates that arise in cells under stress conditions and accumulate small ribosomal subunits, mRNPs and translation initiation factors. We found that stress granule formation did depend on microtubules when the concentration of a stressing agent was low but not when it was high. Stress granules always formed slowly in cells with disrupted microtubules and were smaller. We built a numerical model based on the suggestion that stress granules and their progenitors move in cytoplasm by diffusion and stick to each other on contact. They can also move along microtubules by either linear diffusion or active transport. Decreased probability of merging upon contact made the system depend on microtubules, and microtubules served as assembly scaffolds. The data also confirm the concept of “glue” arising in stressed cells that sticks stress granule components together.

1 Введение

Стрессовые гранулы (СГ) образуются в цитоплазме в ответ на стрессовые воздействия, такие как окислительный стресс, ультрафиолетовое облучение и тепловой шок [5]. СГ представляют собой плотные структуры микронного размера, состоящие из компонентов 48S неканонических пре-инициаторных комплексов (NC48) — мРНК, малых рибосомальных субъединиц, eIF2, eIF3, eIF4F — а также некоторых РНК-связывающих белков, участвующие в регуляции сайленсинга и стабилизации РНК [1]. 60S рибосомальные единицы не присутствуют в СГ, и их мРНК не транслируется.

Стрессовые гранулы являются динамическими структурами, они образуются в течение нескольких минут с начала стресса и растворяются в течение нескольких часов после восстановления нормальных условий [4].

Предположительно NC48 под воздействием стресса приобретают адгезивные свойства к особым белкам, обладающим низкой структурной сложностью и прионными свойствами, таким как TIA/TIAR, FUS/TLC и т.д. [2].

Согласно недавней теории несмешивания по принципу жидкость-жидкость, NC48 в составе СГ

соединяются вместе многочисленными слабыми взаимодействиями между доменами белков низкой структурной сложности и модификация этих взаимодействий фосфорилированием может принимать участие в сборке/разборке СГ [7].

Высокая динамичность компонентов СГ наталкивает на мысль об их активном транспорте в цитоплазме. Действительно, образование СГ зависит от микротрубочковой системы клетки, т.к. оно ингибируется после разрушения микротрубочек. Это обстоятельство предполагает или участие активного транспорта по микротрубочкам компонентов СГ, или функционирование микротрубочек в качестве каркаса для образования СГ.

2 Описание модели

В нашей модели сборки стрессовых гранул мы одинаково обрабатывали как частицы и СГ и NC48. Каждый шаг программы соответствует 1 секунде реального времени. Частицы диффундируют с коэффициентом диффузии D , рассчитанным, исходя из плотности цитоплазмы 6.33 кПа·с.

Пространство модели — параллелепипед $2 \times 2 \times 1.5$ μm^3 . В модели мы размещали 2280 частиц радиуса 10.5 нм.

При столкновении (сближении на расстояние, меньшее, чем сумма радиусов) гранулы сливаются с некоторой вероятностью, образуя новую частицу радиус которой равен $r = (r_1^{1.8} + r_2^{1.8})^{1/1.8}$, где r_1 и r_2 — радиусы сталкивающихся гранул [3]. Коэффициент 1.8 отражает коллоидную природу стрессовых гранул.

Микротрубочки в модели сборки стрессовых гранул представлены как цилиндры радиуса 12.5 нм параллельные X или Y оси параллелепипеда. Частицы присоединяются к микротрубочкам при касании. Присоединенные гранулы могут перемещаться только вдоль вектора микротрубочки. Если гранула присоединена к перпендикулярным микротрубочкам, она не движется. Отсоединение от микротрубочки возможно только в случае разборки микротрубочки.

Динамика микротрубочек была смоделирована согласно [6]. Микротрубочки могут находиться в состоянии роста или разборки. Скорость роста —

200 нм/с, скорость разборки — 233 нм/с, вероятность катастрофы — 0.035, вероятность спасения — 0.2.

3 Результаты

Изначально мы предполагали обязательное слияние гранул при контакте и смоделировали сборку гранул в различных вариациях системы микротрубочек.

К нашему удивлению, формирование стрессовых гранул почти не зависело от микротрубочек. Более того, увеличенное количество микротрубочек снижало формирование стрессовых гранул. Другими словами — результаты симуляции шли в разрез с экспериментальными данными *in vivo*.

Тогда мы сделали предположение, что частицы при столкновении сливаются с некоторой вероятностью. В последующих экспериментах мы изменяли вероятность слипания от 0.001 до 1. Это значит, что гранулы могут сталкиваться, не сливаясь друг с другом, однако, слившись, они уже не могут разделиться. События столкновения без слипания также могут наблюдаться в клетках.

При вероятностях слипания в интервале [0.001-0.1] формирование гранул было менее эффективным, но влияние микротрубочек более соответствовало реальности (Рис. 1А). Такой результат можно интерпретировать следующим образом: микротрубочки каким-то образом повышают вероятность столкновения, разрушение микротрубочковой сети может приводить к ингибированию сборки стрессовых гранул, в то время как внесение большей концентрации “сливающегося” агента в клетки может привести к нормальному уровню сборки стрессовых гранул. Увеличение времени прогона модели также увеличивает количество столкновений гранул, что ведет к увеличению уровня сборки гранул (Рис. 1Б).

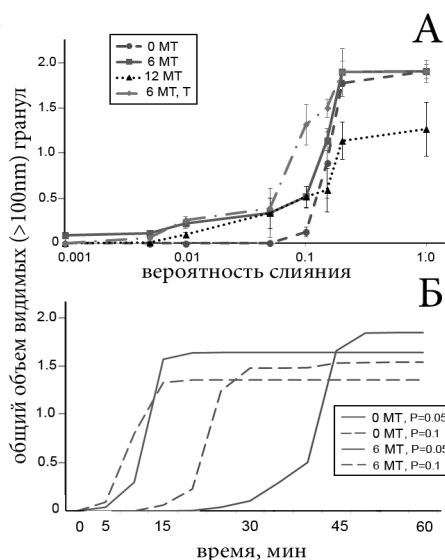


Рисунок 1. А) Зависимость общего объема видимых стрессовых гранул в модели от вероятности слипания при разном количестве микротрубочек (MT) и в присутствии активного транспорта (T).

Б) Зависимость общего объема видимых стрессовых гранул в модели от времени при разном количестве микротрубочек (MT) и вероятности слипания (P).

Эти данные отражают независимость сборки СГ от MT при высоких концентрациях арсенита и также согласуются с последними результатами о белках низкой сложности, которые могут изменять конформацию и локализацию в условиях стресса [7]. Мы предполагаем, что белки такого типа служат в качестве адгезивного агента для СГ, и уровень их активации зависит от уровня стресса.

4 Заключение

В процессе формирования СГ микротрубочки играют роль скаффолдов, связывая NC48 и СГ и позволяя осуществлять движение вдоль микротрубочки. В нашей модели гранулы сливаются не детерминировано, а вероятно. В этом случае микротрубочки сильно увеличивают вероятность столкновения двух гранул, и соответственно, их слипания. Такая вероятность может отражать наличие некоего «клея», количество которого зависит от концентрации стрессового агента.

Увеличение в модели скорости стрессовых гранул вдоль микротрубочки не сильно влияет на формирование стрессовых гранул. Такая имитация активного транспорта увеличивает средний размер гранул, но не влияет качественно на наличие гранул в системе (Рис. 1А).

Список литературы

- [1] P. Anderson and N. Kedersha. Stressful initiations. *J Cell Sci.*, volume 115, pages 3227-34, 2002
- [2] D.M. Baron, L.J. Kaushansky, C.L. Ward, R.R Sama, R.J. Chian, K.J. Boggio, A.J. Quaresma, J.A. Nickerson and D.A. Bosco. Amyotrophic lateral sclerosis-linked FUS/TLS alters stress granule assembly and dynamics. *Mol Neurodegener.* volume 8, page 13, 2013
- [3] K.G. Chernov, A. Barbet, L. Hamon, L.P. Ovchinnikov, P.A. Curmi and D. Pastre. Role of MTs in stress granule assembly: MT dynamical instability favors the formation of micrometric stress granules in cells. *J. Biol. Chem.*, volume 284(52), pages 36569–36580, 2009.
- [4] N.L. Kedersha, M. Gupta, W. Li, I. Miller and P. Anderson. (1999). RNA-binding proteins TIA-1 and TIAR link the phosphorylation of eIF-2 alpha to the assembly of mammalian stress granules. *J Cell Biol.* volume 147(7), pages 1431-42, 1999
- [5] N. Kedersha, P. Ivanov and P. Anderson. Stress granules and cell signaling: more than just a passing phase? *Trends Biochem Sci.*, volume 38(10), pages 494-506, 2013.
- [6] N.M. Rusan, C.J. Fagerstrom, A.C. Yvon and P. Wadsworth. Cell Cycle-Dependent Changes in Microtubule Dynamics in Living Cells Expressing Green Fluorescent Protein-α Tubulin. *Molecular Biology of the Cell.*, volume 12, pages 971-980, 2001.
- [7] F. Wippich, B. Bodenmiller, M.G. Trajkovska, S. Wanka, R. Aebersold and L. Pelkmans. Dual specificity kinase DYRK3 couples stress granule condensation/dissolution to mTORC1 signaling. *Cell.*, volume 152(4), pages 791-805, 2013.

Применение формального анализа строя при исследовании полноразмерных геномов для классификации и изучения эволюции представителей семейства *Rickettsiaceae*

С.Н.Шпынов⁽¹⁾, Н.Н.Поздниченко⁽²⁾, А.С.Гуменюк⁽²⁾
ФГБУ «НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ⁽¹⁾, ОмГТУ⁽²⁾

stan63@inbox.ru, gumas45@mail.ru

Complete genomes of members of the family *Rickettsiaceae* and the mitochondrial genome *Mus musculus* (house mouse) were studied using formal analysis of order of nucleotide chains.

The results supported the classification based on the study of the 16S rRNA gene of *Rickettsia*, and would complement existing understanding about classification of rickettsiae and their evolutionary relationship with the mitochondria of eukaryotes.

Введение

Риккетсии это группа облигатных внутриклеточных прокариот из порядка *Rickettsiales* представляющих наиболее значимый парадокс биологии и медицины [4]. С одной стороны их предшественники приняли участие в эволюции эукариотической клетки, вызвав формирование митохондрий. С другой стороны, они ответственны за появление этиологического агента сыпного тифа – *Rickettsia prowazekii*, передающегося платяной вошью (*Pediculus humanus corporis*) и повинного в наибольшем количестве смертей за историю человечества.

На основании анализа нуклеотидных последовательностей гена 16S рРНК в роде *Rickettsia* выделяют три группы: предковую (*R. bellii* и *R. canadensis*), тифа (*R. prowazekii* и *R. typhi*) и пятнистой лихорадки (*R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica* и др.) [6]. При изучении геномов риккетсий и плазмид была выделена переходная группа (*R. felis* и *R. akari*) [3].

Получение новых знаний о классификации и эволюции риккетсий имеет важнейшее прикладное и фундаментальное значение.

Материалы и методы

Полноразмерные геномы представителей семейства *Rickettsiaceae* (рода *Rickettsia* и *Orientia*) и митохондриальный геном *Mus musculus* (домовая мышь) были исследованы средствами формального анализа строя [9]. Для сравнения геномов была использована числовая характеристика строя – средняя удалённость с привязкой к началу (g) [9]

$$g = \log_2 \Delta_g = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^{n_j} \log_2 \Delta_{ij}.$$

37 полноразмерных геномов представителей семейства *Rickettsiaceae* и 1 митохондриальный геном *M. musculus* были импортированы с сайта NCBI.

Среди них 36 геномов представителей рода *Rickettsia* (*R. prowazekii* – 9 штаммов; *R. rickettsii* – 7 шт.; *R. typhi* – 3 шт.; *R. bellii*, *R. canadensis* и *R. slovaca* – по 2 шт.; *R. felis*, *R. rhipicephali*, *R. japonica*, *R. australis*, *R. parkeri*, *R.*

conorii, *R. massiliae*, *R. philipii*, Candidatus *R. amblyommii*, *R. peacockii* и *R. akari* – по 1 шт.), 1 геном представителя рода *Orientia* (*O. tsutsugamushi*) и 1 митохондриальный геном *M. musculus*. Размер генома риккетсий составил от 1111445 (*R. prowazekii* str. BuV67-CWPP) до 1528980 (*R. bellii* OSU 85-389) пар оснований, *O. tsutsugamushi* str. Boryong – 2127051 п.о., митохондриальный геном *M. musculus* – 16299 п.о.

Результаты и обсуждение

Вычисленные характеристики показали высокую чувствительность к расположению нуклеотидов в полноразмерных геномах и специфичность предлагаемого метода изучения геномов для классификации прокариот из семейства *Rickettsiaceae* на таксономических уровнях: семейство, род и вид.

Геном *O. tsutsugamushi* был включён в исследование для верификации применения метода на таксономическом уровне семейства, так ранее этот вид (*Rickettsia tsutsugamushi*) относился к роду *Rickettsia*, образуя группу кустарникового тифа. Анализ показал, что средняя удалённость у *O. tsutsugamushi* (1,445994) выходит за пределы интервала, в котором находились значения характеристик представителей всех групп рода *Rickettsia* (1,418232-1,437473). Это обосновывает реконструкцию семейства *Rickettsiaceae* с выделением *O. tsutsugamushi* и созданием нового рода *Orientia* [7].

Применение средств анализа строя позволило осуществить ревизию групп риккетсий внутри таксономического уровня род. Представители рода *Rickettsia* образовали группу пятнистой лихорадки, тифа и предковую, что соответствует современной классификации [6]. При этом *R. felis* сохранила свою позицию в переходной группе, а *R. akari* заняла позицию между группой пятнистой лихорадки и *O. tsutsugamushi* и может претендовать на образование одноимённой группы на границе с родом *Orientia* (Рис.1). В классификации риккетсий особое значение имеет экологическая связь с хозяином-членистоногим, который, как правило, является переносчиком и резервуаром. Этим можно объяснить расположение *R. akari* между группой пятнистой лихорадки и *O. tsutsugamushi*, так как все они экологически связаны с членистоногими класса арахнид (*Arachnida*). В отличие от *R. felis* и риккетсий группы тифа хозяевами, которых являются представители класса насекомых (*Insecta*).

Полученные результаты продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность применяемых средств внутри таксономической категории вид. Все штаммы *R. prowazekii* (9), *R. rickettsii* (7), *R. typhi* (3), *R. bellii* и *R. canadensis* (2) расположились строго в пределах каждого вида. При этом значение средней удалённости не зависит от размера генома, что

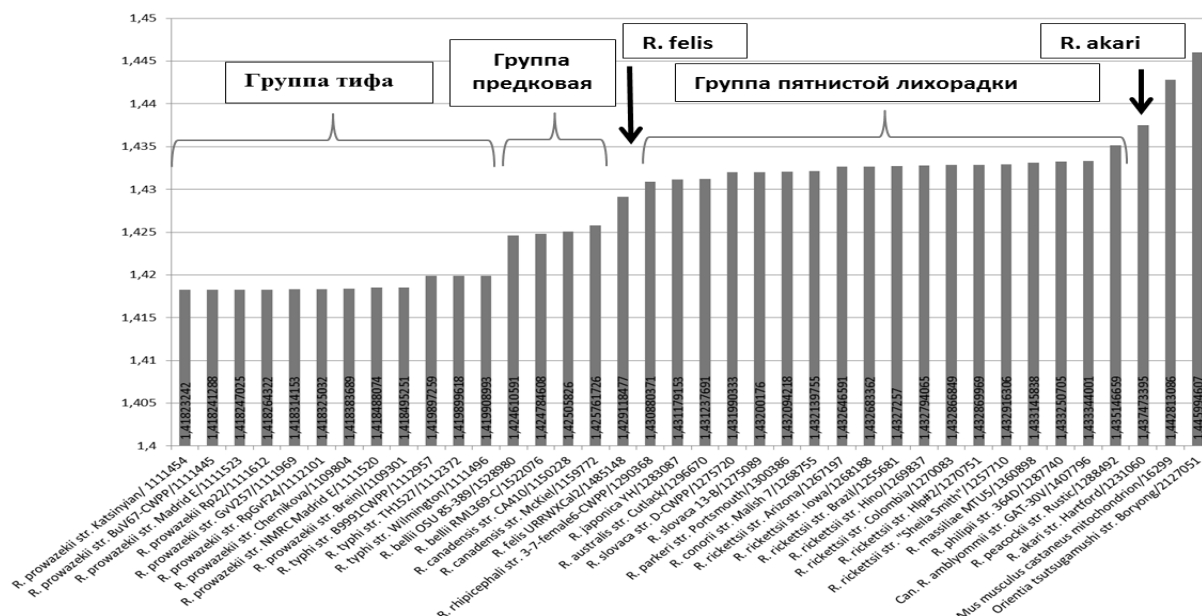


Рис. 1. Распределение геномов по средней удалённости с указанием размера генома

показывает универсальность данной характеристики. Значения средней удалённости среди членов группы тифа оказались самыми низкими и составили от 1,418232 у *R. prowazekii* str. Katsinyan до 1,419908 у *R. typhi* str. Wilmington, при самых малых отличиях размеров генома от 1111454 до 1111496 п.о., соответственно. При этом все штаммы *R. prowazekii* (9) образовали целостную группу вместе с примыкающими штаммами *R. typhi* (3). В то же время, члены расположившейся рядом предковой группы, имеющие наиболее близкие значения средней удалённости от 1,424610 у *R. bellii* OSU 85-389 до 1,425761 у *R. canadensis* str. McKiel, имели выраженно отличающиеся размеры геномов, от одного из самых малых у *R. canadensis* str. McKiel – 1159772, до одного из самых больших среди риккетсий у *R. bellii* OSU 85-389 – 152898 п.о.

Данные филогенетического анализа гена 16S рРНК показали, что *R. prowazekii* наиболее тесно связана с митохондриями, чем любой другой микроорганизм, и что они произошли от общего предка [1,4]. Возможно, митохондрии имеют многих предков, включая прото-*Rickettsiales* [2]. Для подтверждения этого и изучения возможностей предлагаемого аппарата была вычислена средняя удалённость для митохондриального генома *M. musculus*. При ранжировании геномов по средней удалённости было установлено, что позиция *M. musculus* (1,442813) находится между *R. akari* (1,437473) и *O. tsutsugamushi* (1,445994). Что хорошо объясняется экологической связью (ко-эволюцией) этих близкородственных бактерий и *M. musculus*, которая является резервуаром этих патогенов человека [5,8].

Таким образом, представленные в данной работе результаты подтверждают общность происхождения риккетсий и митохондрий от общего предка. Это демонстрирует значимость участия предка риккетсий в эукариогенезе и эволюции жизни.

Закключение

Средства формального анализа строя могут быть применены при исследовании полноразмерных геномов

для классификации прокариот на различных таксономических уровнях: семейство, род и вид.

Применение метода позволило выделить *R. akari* в самостоятельную группу, располагающуюся между группой пятнистой лихорадки и родом *Orientia*, что обосновано с позиции экологии этих микроорганизмов.

Показана перспективность применения метода для изучения эволюции риккетсий и эукариогенеза.

Список литературы

- Andersson SG, Zomorodipour A, Andersson JO, Sicheritz-Pontén T, Alsmark UC, Podowski RM, Nässtrand AK, Eriksson AS, Winkler HH, Kurland CG. The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature*. 1998 Nov 12;396(6707):133-40.
- Georgiades K, Raoult D. The rhizome of *Reclinomonas americana*, *Homo sapiens*, *Pediculus humanus* and *Saccharomyces cerevisiae* mitochondria. *Biol Direct*. 2011 Oct 20;6:55.
- Gillespie, J.J., Beier, M.S., Rahman, M., Ammerman, N.C., Shallom, J.M., Purkayastha, A., Sobral, B.S., Azad, A. (2007) Plasmids and rickettsial evolution: insight from *Rickettsia felis*. *PLoS ONE* 2: e266.
- Gray MW. *Rickettsia*, typhus and the mitochondrial connection. *Nature*. 1998 Nov 12;396(6707):109-10.
- Kass EM, Szaniawski WK, Levy H, Leach J, Srinivasan K, Rives C. *Rickettsia* in a New York City hospital, 1980 to 1989. *N Engl J Med*. 1994;331:1612-7.
- Stothard, D.R. and P.A. Fuerst. 1995. Evolutionary analysis of the spotted fever and typhus groups of *Rickettsia* using 16S rRNA gene sequences. *Syst. Appl. Microbiol.* 18:52-61.
- Tamura A, Ohashi N, Urakami H, Miyamura S. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1995 Jul;45(3):589-91.
- Zhang M, Zhao ZT, Wang XJ, Li Z, Ding L, Ding SJ, Yang HL. Genetic variants of *Orientia tsutsugamushi* in domestic rodents, northern China. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jul;19(7):1135-7.
- Гуменюк А. С., Поздниченко Н. Н., Родионов И. Н., Шпынов С.Н. О средствах формального анализа строя нуклеотидных цепей. Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т. 8. No 1. С. 373-397.

Применение формального анализа строя при исследовании полноразмерных геномов прокариот

С.Н.Шпынов⁽¹⁾, Н.Н.Поздниченко⁽²⁾, А.С.Гуменюк⁽²⁾
ФГБУ «НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ ⁽¹⁾, ОмГТУ⁽²⁾

stan63@inbox.ru, gumas45@mail.ru

Application of formal analysis of order in the study of the 232 prokaryotic genomes confirms the hypothesis of a chimeric nature of microbial genomes. Location of taxons in the resulting scheme is justified by permanent process of horizontal gene transfer.

Approach based on analysis of the 16S rRNA gene, reflecting the evolution of replicative systems ribosomal-encoded microorganisms remains true in systematics, classification and taxonomy of prokaryotes at higher taxons.

Введение

Изучение структуры генов 16S рРНК прокариот и 18S рРНК эукариот позволило провести разделение клеточных форм жизни на три царства – *Archaea*, *Eukaria* и *Bacteria* [9].

В «Bergey's taxonomy 5.0», построенной на основании анализа структуры нуклеотидных последовательностей «панбактериального» гена прокариот 16S рРНК [3], пронумерованы все таксономические уровни от филума до рода. В «ТОВА 7.7», построенной в соответствии с характеристиками полноразмерных геномов прокариот [4], отказались от нумерации таксонов, что демонстрирует отсутствие иерархии внутри всех таксономических уровней.

Существующая систематика и классификация прокариот основана на изучении гена 16S рРНК и генов актуальных в масштабе изучаемого таксона. Выравнивание, сравнение и подсчёт степени гомологии с помощью математических и статистических методов затруднителен при анализе полноразмерных геномов, когда количество общих генов ограничено даже у близкородственных видов. Так геном *Rickettsia conorii* (1374 генов) имеет только 775 общих генов с геномами *R. typhi* (838) и *R. prowazekii* (835) [7]. При этом геном последней содержит 24% некодирующей ДНК.

Также предлагаются подходы, основанные на избирательном анализе регионов геномов, например: progressiveMauve [1] и CGCPhy [2].

Актуальным является создание новых подходов для изучения характеристик полноразмерных геномов позволяющих отображать строй последовательностей нуклеотидов числовыми характеристиками.

Материалы и методы

Полноразмерные геномы прокариот из доменов *Archaea* (2 филума) и *Bacteria* (21 из 25 филумов, за исключением представителей филумов *Thermomicrobia*, *Acidobacteria*, *Lentisphaerae* и *Victivallales*) были импортированы из базы данных GenBank NCBI (США). Выборка была ограничена наличием депонированных геномов в некоторых филумах.

С применением средств формального анализа строя [10] были исследованы 232 генома, включая 16 геномов

из домена *Archaea* и 216 геномов из домена *Bacteria* (из них 4 вида бактерий с мульти-хромосомами).

Для сравнения геномов использована числовая характеристика строя – показатель средней удалённости с привязкой к началу (g) [10]

$$g = \log_2 \Delta_g = -\frac{1}{n} \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^{n_j} \log_2 \Delta_{ij}.$$

Результаты и обсуждение

Проведённые исследования позволили установить, что показатель g у изученных геномов находился в диапазоне от 1,341157 у *Thermodesulfobacterium geofontis* OPF15 (филум *Thermodesulfobacteria*) до 1,562326 у *Coriobacterium glomerans* PW2 (филум *Actinobacteria*).

Размер геномов варьировался от 793224 пар оснований у *Mesoplasma florum* L1 (филум *Firmicutes*) до 14782125 п.о. у *Sorangium cellulosum* So0157-2 (филум *Proteobacteria* класс *Deltaproteobacteria*).

Наибольшее количество геномов – 123 было изучено среди представителей филума *Proteobacteria*, так как они имеют выраженное различие по фенотипическим характеристикам и составляют треть описанных видов прокариот. Среди них 51 геном видов из класса *Alphaproteobacteria*. Представители этого класса имеют распределение по всему массиву выборки и характеризуются наибольшим варьированием показателя g от 1,418232 у *R. prowazekii* str. Katsinyian (1111454 п.о.) до 1,536762 у *Oligotropha carboxidovorans* OM5 (3745629 п.о.). Порядок *Rickettsiales* был представлен 41 геномом, из них 36 из рода *Rickettsia*, включая 9 штаммов *R. prowazekii* и 7 штаммов *R. rickettsii*. Геномы видов одного рода и штаммы одного вида группировались компактно. Близкие величины показателя g указывают на общность репертуаров генов при формировании геномов.

Применение метода продемонстрировало высокую чувствительность показателя g , который реагировал на внесение произвольной единичной замены в геноме *R. prowazekii* str. Breinl (1109301 п.о.) в позиции 516957 нуклеотида «С» на артефакты «А», «Т» и «G», что вызвало изменение показателя с 1,418495251 на 1,418493418, 1,418493656 и 1,418495033, соответственно. Индикация заметы на «А» и «Т» происходила в 6 разряде после запятой, а на комплементарный «G» в 7 разряде.

Геномы четырёх видов бактерий из выборки (*Leptospira interrogans* serovar Lai str. 56601, *Brucella abortus* biovar 1 str. 9-941, *Burkholderia mallei* ATCC 23344 и *Burkholderia cepacia* GG4) были представлены мульти-хромосомой, состоявшей из двух хромосом, у которых показатель g был изучен по-отдельности.

Разность показателя g у хромосом *L. interrogans* (филум *Spirochaetes*) составила – 0,0003, при выраженном отличии размера хромосом – 359372 и 4338762 п.о., у остальных видов (филум *Proteobacteria*) – 0,003 при длине размера хромосом: 1162204 и 2124241, 2325379 и 3510148, 3003666 и 3463655, соответственно.

Полученные данные, основанные на изучении характеристик 232 полноразмерных геномов представителей 23 из 27 филумов прокариот, показали мозаичность распределения микроорганизмов по сравнению со схемой, построенной при изучении нуклеотидных последовательностей гена 16S рРНК. Наиболее широкое распространение по глубине схемы имели представители филумов *Proteobacteria* (особенно класса *Alphaproteobacteria*) и *Firmicutes* из домена *Bacteria*, из домена *Archaea* – филума *Euryarchaeota*. При частом соседстве представителей филумов *Proteobacteria* и *Euryarchaeota*.

Подобное расположение прокариот получено также с применением нового метода CGCPhy, позволяющего анализировать в геномах только ортологичные гены, чтобы исключить события связанные с горизонтальным переносом генов [2]. Горизонтальный перенос генов является главной движущей силой в эволюции прокариот. Считается, что при формировании рода *Rickettsia* этот процесс диффузно охватил 10-25% генома риккетсий [6]. Были проанализированы 28 отобранных из 617 геномов 19 филумов прокариот имеющих ортологичные гены. Филогенетическое древо показало, что в результате дивергенции *Alphaproteobacteria* образовались две ветви. Одна далее разделилась на два кластера – *Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria*, другая также сформировала два кластера, один из которых образовали представители филумов *Euryarchaeota* (*Archaea*), *Cyanobacteria* и *Deinococcus-Thermus*, другой виды из филума *Spirochaetes*. Таким образом, анализ ортологичных генов указал на их происхождение у *Alphaproteobacteria* и появление в дальнейшем у других групп прокариот.

Однако объективность такого распределения, требует более глубокого исследования структуры полноразмерных геномов и совершенствования инструментов для подобных исследований.

Микробная геномика показала, что эволюция лучше описывается как «биологические изменения с течением времени». Изменения не являются однозначными и не обязательно мутации приводят к выгодному увеличению приспособляемости, скорее всего это происходит в условиях случайного отбора в результате стохастических катастрофических процессов [8]. Геномы развивались через многие события, происходившие с генами: делеции, дупликации, инсерции, рекомбинации, а не через последовательные адаптационные процессы. Геномы – динамические и химерные сущности с генными репертуарами, которые следуют из вертикальных и горизонтальных приобретений, а так же создания новых генов.

Химерный характер микробных геномов исключает возможность нахождения единого общего предка для всех генов, записанных в настоящее время [8]. Геномы являются коллекциями генов с различными эволюционными историями, которые не могут быть представлены одним древом жизни. Лес, или корневище

жизни более точные образы эволюционных взаимоотношений между видами.

Заключение

Мир прокариот сложнее, чем наше представление о нём, а применяемые методы далеки от совершенства.

В ближайшее время может произойти ре-классификация в высоких таксонах (домен, филум, класс), объединяющих отдалённые по фенотипическим и генотипическим характеристикам микроорганизмы.

Расположение таксонов в схеме прокариот, полученной с применением формального анализа строя может быть обосновано с позиции перманентного процесса горизонтального переноса генов. Что усложняет задачу поиска общего предка и требует дальнейшего анализа с применением не только удалённости, но и других характеристик строя.

На данный момент, применительно к систематике, классификации и таксономии прокариот на уровне высоких таксонов остаётся верным подход К. Вёзе (C. Woese), основанный на анализе нуклеотидных последовательностей гена 16S рРНК, отражающий эволюцию репликативной системы рибосомно-кодируемых микроорганизмов (*Bacteria*, *Archaea*).

Список литературы

- [1] Darling AE, Mau B, Perna NT. Progressive Mauve: multiple genome alignment with gene gain, loss and rearrangement. PLoS One. 2010 Jun 25;5(6):e11147.
- [2] Du W, Cao Z, Wang Y, Sun Y, Blanzieri E, Liang Y. Prokaryotic phylogenies inferred from whole-genome sequence and annotation data. Biomed Res Int. 2013;2013:409062.
- [3] Garrity G.M., Bell J. A., and Lilburn T. G. Taxonomic Outline of the Prokaryotes. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Release 5.0, Springer, New York, NY, USA, 2nd edition, 2004.
- [4] Garrity G. M., Lilburn T. G., Cole J. R., Harrison S. H., Euzéby J., and Tindall B. J. The Taxonomic Outline of Bacteria and Archaea (TOBA), Release 7.7, Michigan State University Board of Trustees, East Lansing, USA, 2007.
- [5] Georgiades K, Raoult D. The rhizome of *Reclinomonas americana*, *Homo sapiens*, *Pediculus humanus* and *Saccharomyces cerevisiae* mitochondria. Biol Direct. 2011 Oct 20;6:55.
- [6] Hernández-López A, Chabrol O, Royer-Carenzi M, Merhej V, Pontarotti P, Raoult D. To Tree or Not to Tree? Genome-Wide Quantification of Recombination and Reticulate Evolution during the Diversification of Strict Intracellular Bacteria. Genome Biol Evol. 2013 Jan;5(12):2305-17.
- [7] McLeod MP, Qin X, Karpathy SE, Gioia J, Highlander SK, Fox GE, McNeill TZ, Jiang H, Muzny D, Jacob LS, Hawes AC, Sodergren E, Gill R, Hume J, Morgan M, Fan G, Amin AG, Gibbs RA, Hong C, Yu XJ, Walker DH, Weinstock GM. Complete genome sequence of *Rickettsia typhi* and comparison with sequences of other rickettsiae. J Bacteriol. 2004 Sep;186(17):5842-55.
- [8] Merhej V, Raoult D. Rhizome of life, catastrophes, sequence exchanges, gene creations, and giant viruses: how microbial genomics challenges Darwin. Front Cell Infect Microbiol. 2012 Aug 28;2:113.
- [9] Woese C.R., Kandler O., Wheelis M. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukaria // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – 87. – P. 4576-4579.
- [10] Гуменюк А. С., Поздниченко Н. Н., Родионов И. Н., Шпынов С.Н. О средствах формального анализа строя нуклеотидных цепей. Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т. 8. No 1. С. 373–397.

Модель построения сложного признака радикала методом анализа элементов фенотипов в изучаемой популяции

С.И.Неуймин, А.А.Монтиле, С.А.Шавнин
Ботанический сад УрО РАН, Екатеринбург, Россия

sergneu@mail.ru, sash@botgard.uran.ru, org17@mail.ru

In this study the problem of phenotypical variability in populations analyses with the complexes of attributes is considered. We offer the method of complex radical attribute construction. The method is based on transformation of quantitative attributes elements.

1 Введение

Изучение фенотипической изменчивости популяций является важной предпосылкой к возможной оценке их генетического разнообразия, а также средством выявления общих закономерностей конструкции организмов [3]. Выявленные принципиальные трудности при сопоставлении проявления в процессе онтогенеза признаков растительного организма с работой конкретных генов привели к развитию метода фенетики популяций, «которая рассматривается как распространение генетических подходов и принципов на виды и формы, собственно генетическое изучение которых затруднено или невозможно» [3].

Выделяются два уровня популяционно-биометрического анализа [2]:

- статистическая обработка собранного материала,
- взаимные оценка и тестирование выдвинутых гипотез о популяционно-генетических факторах.

Подчеркивается, что ограничение только этапом статистической обработки не достаточно для понимания изменчивости в популяции и процессов, обуславливающих ее генетическую структуру, в то время как второй этап должен быть основан «не на статистических моделях..., а на моделях динамических, учитывающих возможные изменения популяционной структуры под действием предполагаемых популяционно-генетических факторов» [2].

Решение той или иной популяционной проблемы связано с анализом значительного числа особей популяции или различных популяций, что влечет необходимость трудоемкой обработки большого объема первичной информации. Вследствие этого становится необходимым хранение и обеспечение доступа к большим массивам собранных данных и высокая степень автоматизации их сбора и анализа.

2 Сложный радикал

Фенотип растения представлен многими согласованно изменяющимися в процессе развития или адаптации к различным внешним условиям количественными и качественными признаками. Учет взаимной выраженности и соразмерности количественных характеристик является важной частью подхода к формализации понятия конструкции растительного организма. При этом, как правило, для адекватного представления о конструкции и ее изменчивости необходимо вовлекать в анализ большое количество признаков и большое количество дискретных элементов растительной системы. Картирование согласованного проявления совокупности многих морфологических признаков [4], описывающих конструкцию растения в целом, представляется важной проблемой, решение которой дает возможность выявлять закономерности фенотипической изменчивости в популяциях.

Еще в начале прошлого века рядом ученых была предпринята попытка раскрытия свойств отдельных признаков и использования их в качестве радикала [1, 4, 6]. При детальном изучении радикалов складывается более сложное представление о составе, однозначности и о самой возможности выявления таких признаков для некоторых изучаемых видов и подвидов, что дает право говорить об изменчивости радикала. Как правило, радикал у видов не бывает представлен только одним признаком, но может выражаться рядом из значительного числа вариантов. Е.Н. Синская [5] указывала на 11 наиболее часто встречающихся в практике исследователей популяций и систематиков типов параллелизма рядов, выделяя особую категорию – рядовую изменчивость количественных признаков. Например, ряд $a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, \dots$ – в котором можно предполагать «квантированность» в процессах усиления или ослабления одного и того же признака или свойства. Параллельные ряды проявляются не только в отношении отдельных признаков, но и при сравнении групповой изменчивости [5].

3 Модель построения радикала

Предложен способ преобразования количественных признаков, охватывающих два взаимосвязанных уровня описания конструкции (введенные ранее «дискретные» признаки, состав которых определяется суммарным выражением «элементарных» признаков) генеративной сферы

с формулой $\Sigma x''_i = S/\Sigma x'_i * 0.618$. Наконец, гомологичные дискретные признаки суммируются по всем экоморфам, находятся $\Sigma_{A,B,C,...}(\Sigma x''_i)$, $x=a, b, c, \dots$

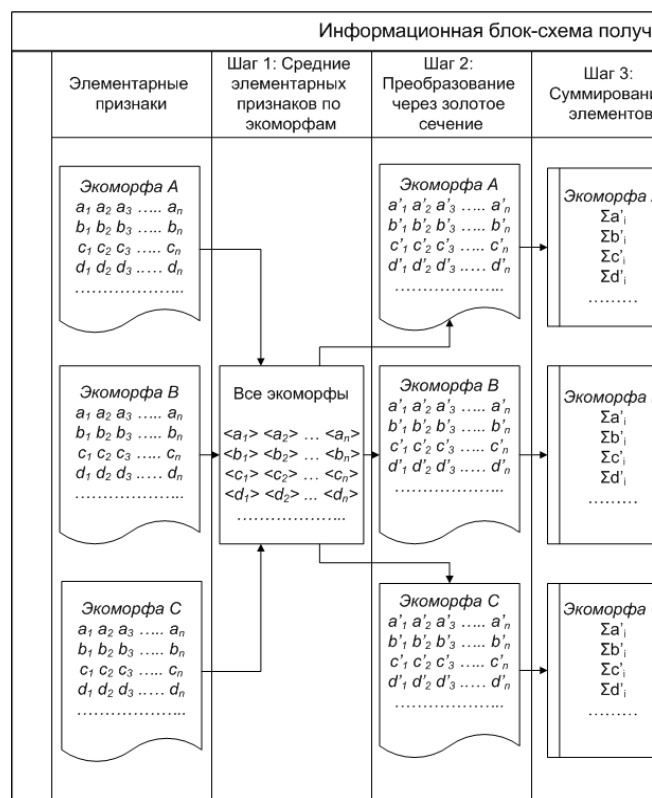


Рисунок 1. Схема расчетов сложного признака радикала по фиксируемым последовательностям элементарных признаков в составе дискретных признаков (a, b, c, d, ...).

На первом шаге расчет среднего для каждого элементарного признака по всем экоморфам производится по формуле $\langle x_i \rangle = (\sum_{A,B,C,\dots} x_i) / N$, $x=a, b, c, \dots$. На втором – элементарные признаки преобразуются в соответствии с формулой $x'_i = x_i / \langle x_i \rangle * 0.618$, $x=a, b, c, \dots$. Следующий этап – нахождение суммарного дискретного признака, суммированием элементарных для каждого признака $x=a, b, c, \dots$ в пределах данной экоморфы A, B, C, ... Далее находится общее среднее признаков по всем экоморфам по формуле $S = (\sum_{A,B,C,\dots} (\sum_{a,b,c,\dots} Sx'_i)) / Nn$, $x=a, b, c, \dots$. Затем следует преобразование уже суммированных признаков $x=a, b, c, \dots$ в соответствии

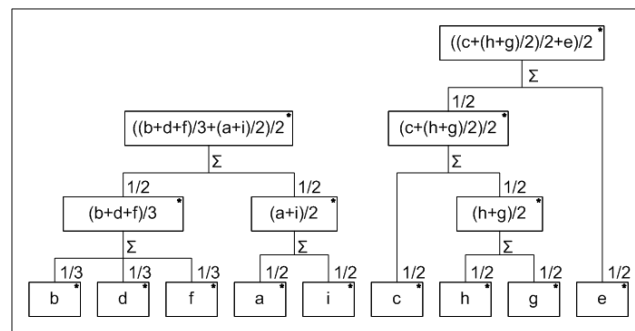


Рисунок 2. Схема классификации суммированных признаков с иерархическим усреднением.

Суммарные признаки упорядочиваются по возрастанию значений на оси. Заключительный этап классификация признаков с иерархическим усреднением (рис. 2). Классификация производится на суммированных по экоморфам признаках, в соответствии с ней упорядочиваются и признаки каждой экоморфы. Из двух групп признаков выбирается та, которая соответствует наибольшей выраженности, она и является сложным радикалом.

Работа выполнена при поддержке
интеграционного проекта 12-С-4-1028 УрО РАН и СО
РАН.

Список литературы

- [1] Н.И.Вавилов Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. *Тр. III Всероссийского селекционного съезда в Саратове*. Саратов. 1920. С. 58.
- [2] Л.А.Животовский Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. С. 271.
- [3] М.М.Магомедмирзаев Введение в количественную морфогенетику. М.: Наука, 1990. С. 232.
- [4] С.И.Неуймин, А.И.Монтиле, С.А.Шавнин Модель сжатия совокупности эпигенетических признаков растений в виде интегрального показателя. *Математическая биология и биоинформатика*, том 2, № 1, с. 154-159, 2007.
- [5] Е.Н.Синская Об уровнях группового приспособления в растительных популяциях. Сб. *«Проблема популяций у высших растений»*, Л., выпуск. 1, с. 65-66, 1961.
- [6] Е.Н.Синская Проблемы популяционной ботаники. Екатеринбург: УрО РАН. 2002. Т 1. С. 194.

Моделирование взаимодействия между обучением и эволюцией

В.Г. Редько

Научно-исследовательский институт системных исследований РАН
vgredko@gmail.com

The model of interaction between learning and evolutionary optimization is investigated. The mechanisms of this interaction are analyzed using the quasispecies model.

1 Введение

Взаимодействие между обучением и эволюцией изучалось путем компьютерного моделирования рядом исследователей. В хорошо известной работе Хинтона и Новлана [1] было продемонстрировано, что обучение может направлять эволюционный процесс к нахождению оптимума. В [2] было показано, что эффективное обучение также может и препятствовать эволюционной оптимизации, если обучение увеличивает шансы нахождения хорошего фенотипа независимо от генотипа особи. Это было названо в [2] эффектом экранирования. В [2] было также учтено, что процесс обучения имеет дополнительную нагрузку на особь (обучение требует времени и ресурсов) и приспособленность особи может уменьшаться под влиянием этой нагрузки. Важную роль во взаимодействии между обучением и эволюцией играет генетическая ассимиляция, при которой индивидуально приобретаемые путем обучения навыки «переизобретаются» эволюцией и записываются непосредственно в генотип особей. Однако в [1,2] были использованы довольно сложные схемы генетического алгоритма со скрещиванием, поэтому было продемонстрировано само влияние обучения на эволюцию, а механизмы генетической ассимиляции, эффекта экранирования и влияния нагрузки на обучение, не были четко представлены. В нашей работе [3] была использована одна из наиболее четких моделей эволюции – модель квазивидов Эйгена (без скрещивания) [4,5], что позволило количественно проанализировать указанные механизмы. В настоящей работе продолжен анализ работы [3] и построена дополнительная модель на базе подхода Хинтона и Новлана [1] с использованием модели квазивидов [4,5].

2 Основная модель

Рассматривается эволюционирующая популяция особей. Каждая особь имеет генотип и фенотип, которые определяются одинаковыми по форме цепочками символов. Генотип k -й особи S_{Gk} представляет собой цепочку символов S_{Gki} , $k = 1, \dots, n$, $i = 1, \dots, N$. Длина цепочки N и численность популяции n велики: $N, n \gg 1$, $2^N \gg n$. Символы S_{Gki} равны 0 либо 1. Генотип особи не меняется в течение ее жизни и передается (с малыми мутациями) потомкам особи. В

момент рождения k -й особи ее фенотип S_{Pk} равен генотипу: $S_{Pk}(t=1) = S_{Gk}$. Время дискретно: $t = 1, \dots, T$. T – время жизни одного поколения. Фенотип S_{Pk} меняется в течение жизни особи путем обучения.

Имеется оптимальная цепочка S_M длины N (символы которой также равны 0 или 1), которая ищется в процессе эволюции и обучения особей. При обучении меняются текущие символы фенотипа S_{Pk} : каждый такт времени t каждый символ S_{Pki} меняется на случайный (равный 0 либо 1), и если новый символ S_{Pki} совпадает с соответствующим символом S_{Mi} оптимальной цепочки S_M , то этот символ сохраняется, в противном случае происходит возврат к старому символу фенотипа S_{Pk} .

В конце поколения происходит отбор особей в соответствии с их приспособленностями, определяемыми конечными фенотипами особей при $t = T$. Обозначим $S_{Fk} = S_{Pk}(t=T)$. Приспособленность k -й особи определяется расстоянием по Хеммингу $\rho(S_{Fk}, S_M)$ между S_{Fk} и S_M :

$$f_k = \exp[-\rho(S_{Fk}, S_M)] + \varepsilon, \quad (1)$$

параметр ε характеризует влияние случайных факторов на приспособленность особей, $0 < \varepsilon \ll 1$. Особи в новое поколение отбираются с вероятностями, пропорциональными приспособленностям особей.

Дополнительно учитывается роль нагрузки на обучение. В этом случае вводятся модифицированные приспособленности особей:

$$f_{mk} = \exp(-d) \{ \exp[-\rho(S_{Fk}, S_M)] + \varepsilon \}, \quad (2)$$

где $d = \rho(S_{Gk}, S_{Fk})$ – расстояние по Хеммингу между начальным и конечным фенотипом особи.

Путем компьютерного моделирования были проанализированы а) генетическая ассимиляция, б) эффект экранирования и в) влияние нагрузки на обучение на взаимодействие между обучением и эволюцией. Параметры расчета были равны: длина цепочек $N = 100$, численность популяции $n = 100$, вероятность замены любого символа генотипа в одном поколении $p_m = 0.01$, длительность поколения $T = 2$, параметр случайных факторов $\varepsilon = 10^{-6}$.

Были сопоставлены режим эволюции с обучением (изложенный выше) и режим эволюции без обучения и показано, что обучение может приводить к генетической ассимиляции и радикальному ускорению эволюции.

Механизм генетической ассимиляции иллюстрируется рис. 1, на котором представлено распределение особей $n(\rho)$ по ρ (ρ – расстояние по

Хеммингу до оптимальной цепочки S_m) в разные моменты первого поколения эволюции.

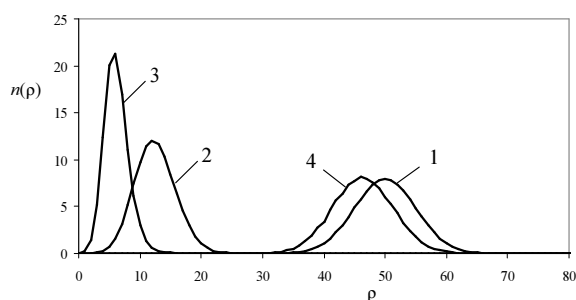


Рис. 1. Распределение особей $n(\rho)$ по величинам ρ в первом поколении эволюции

Кривая 1 на рис. 1 показывает распределение по $\rho = \rho(S_{G_k}, S_m)$ для исходных генотипов особей в начале поколения. Кривая 2 показывает распределение по $\rho = \rho(S_{F_k}, S_m)$ для особей после обучения, но еще до отбора. Кривая 3 показывает распределение по $\rho = \rho(S_{F_k}, S_m)$ для отобранных особей. Кривая 4 показывает распределение по $\rho = \rho(S_{G_k}, S_m)$ для генотипов отобранных особей в конце поколения. Генотипы отобранных особей S_{G_k} достаточно близки к фенотипам обученных и отобранных особей S_{F_k} , поэтому распределение по $\rho = \rho(S_{G_k}, S_m)$ для генотипов (кривая 4) перемещается в сторону распределения для конечных фенотипов S_{F_k} (кривая 3). В следующих поколениях происходит аналогичное дальнейшее смещение распределения $n(\rho)$ в сторону меньших значений ρ . Такое смещение характеризует механизм генетической ассимиляции: свойство приближения к S_m , полученное в результате индивидуального обучения, становится наследуемым.

Был количественно проанализирован механизм эффекта экранирования, при котором сильное обучение тормозит эволюционный поиск.

Был проведен анализ влияния нагрузки на обучение. Для этого случая приспособленность определялась выражением (2). Было показано, что учет нагрузки на обучение приводит к усилению генетической ассимиляции и значительному ускорению эволюции.

Подробнее результаты исследования основной модели представлены в [3].

3 Дополнительная модель

Для сопоставления с подходом Хинтона и Новлана [1] была построена дополнительная модель, также основанная на модели квазивидов. В дополнительной модели изменялись только приспособленности особей следующим образом.

Обычно приспособленность k -й особи определялась конечным фенотипом:

$$f_k = \exp[-\rho(S_{F_k}, S_m)], \quad (3)$$

где $S_{F_k} = S_{F_k}(t = T)$, $\rho = \rho(S_{F_k}, S_m)$ – расстояние по Хеммингу между S_{F_k} и оптимальной цепочкой S_m .

С учетом нагрузки на обучение приспособленность модифицировалась:

$$f_{mk} = \exp(-d) \exp[-\rho(S_{F_k}, S_m)], \quad d = \rho(S_{G_k}, S_{F_k}). \quad (4)$$

Компьютерное моделирование показало, что результаты по дополнительной модели почти совпадали с результатами исследования основной модели. Для дополнительной модели не было только явного сопоставления режимов эволюции с обучением и эволюции без обучения.

Совпадение существенных результатов для основной и дополнительной модели показывает малую роль параметра ε в основной модели. Этот параметр важен только для явного сопоставления режимов эволюции с обучением и эволюции без обучения.

4 Заключение

Проведенное исследование показывает, что а) генетическая ассимиляция, б) эффект экранирования и в) значительное ускорение генетической ассимиляции и эволюционного процесса под влиянием нагрузки на обучение наблюдаются при следующих предположениях:

- 1) Каждая особь эволюционирующей популяции имеет генотип и фенотип.
- 2) Генотип и фенотип представляют собой цепочки символов одинаковой формы.
- 3) Генотипы предаются от родителей к потомкам с небольшими мутациями. Генотип особи не меняется в течение ее жизни.
- 4) Начальный фенотип особи равен ее генотипу.
- 5) Имеется определенная оптимальная цепочка символов, которая ищется в процессе обучения и эволюции.
- 6) Фенотип существенно модифицируется путем обучения в течение жизни особи. В процессе обучения фенотип приближается к оптимальной цепочке.
- 7) Отбор особей в новое поколение определяется конечными фенотипами особей.

Список литературы

- [1] G.E. Hinton, S.J. Nowlan. How learning can guide evolution. *Complex Systems*. V. 1. No. 3. P. 495-502. 1987.
- [2] G. Mayley. Guiding or hiding: Explorations into the effects of learning on the rate of evolution. In *Proceedings of the Fourth European Conference on Artificial Life (ECAL 97)*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press. 1997. P. 135-144.
- [3] В.Г. Редько. Модель взаимодействия между обучением и эволюционной оптимизацией. *Математическая биология и биоинформатика*. Т.7. № 2. С. 676-691. 2012. http://www.matbio.org/2012/Redko_7_676.pdf
- [4] М. Эйген. *Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул*. М.: Мир, 1973.
- [5] М. Эйген, П. Шустер. *Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул*. М.: Мир, 1982.

Численные методы решения прямых и обратных задач иммунологии¹³

С.И. Кабанихин^(1, 2), О.И.Криворотько^(1, 2)

Новосибирский государственный университет⁽¹⁾,
Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН⁽²⁾

krivorotko.olya@mail.ru

Most immunology problems can be described by systems of nonlinear differential equations with specific parameters. An optimization algorithm for solving an inverse immunology problem for determining the unknown model parameters using available experimental observations is considered.

1 Постановка прямой и обратной задач

В последнее время активно развивается математическое моделирование иммунологических систем, основанное на численном решении системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) первого порядка [1, 2, 5, 6, 9, 10]. Разработанные модели характеризуются своими параметрами, которые необходимо идентифицировать для получения информации о характере заболевания, об иммунном ответе, о восприимчивости организма к конкретному виду лекарств и т.д. В данной работе для идентификации параметров модели используется оптимизационный подход, предлагаемый в теории решения обратных задач [8], основанный на определении неизвестных параметров модели по экспериментальным данным (наблюдениям) в фиксированные моменты времени.

Рассмотрим задачу Коши для системы ОДУ

$$\begin{cases} \dot{X} = P(X(t), \Theta), & t \in (0, T); \\ X(0) = X^0. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь $X(t) = (X_1(t), \dots, X_N(t))$ - вектор переменных модели, $\Theta = (\Theta_1, \dots, \Theta_M)$ - вектор параметров модели, $P(X(t), \Theta) = (P_1(X(t), \Theta), \dots, P_N(X(t), \Theta))$, где функция P_n непрерывная, $n = 1, \dots, N$, $X^0 = (X_1^0, \dots, X_N^0)$ - вектор начальных данных задачи (1).

Прямая задача состоит в определении вектора $X(t) := X(t; \Theta)$ из системы (1) по заданным параметрам Θ модели и начальным данным X^0 .

Пусть о решении прямой задачи $X(t; \Theta)$ известна дополнительная информация следующего вида

$$X_n(t_k; \Theta) = \Phi_n(t_k), \quad k = 1, \dots, K_n, n = 1, \dots, N. \quad (2)$$

Здесь $\Phi_n(t_k) := \Phi^{(k)} = (\Phi_1^{(k)}, \dots, \Phi_N^{(k)})$ - вектор данных обратной задачи размерности $K := K_1 + \dots + K_N$, который определяется, например, по данным анализа крови, мочи в моменты времени $t_k \in (0, T)$, $k = 1, \dots, K$.

Обратная задача (1)-(2) состоит в определении вектора параметров Θ по данным (2).

1.1 Пример простейшей модели иммунологии

Приведем пример простейшей модели иммунной системы, предложенной Г.И. Марчуком в 1980 году [9]

$$\begin{cases} \dot{V} = (\beta - \gamma F(t))V(t), & V(0) = V^0; \\ \dot{C} = \alpha F(t)V(t) - \mu_c(C(t) - C^*), & C(0) = C^*; \\ \dot{F} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta \gamma V(t))F(t), & F(0) = \rho C^* / \mu_f; \\ \dot{m} = \sigma V(t) - \mu_m m(t), & m(0) = 0. \end{cases}$$

Здесь $V(t)$ - концентрация патогенных размножающихся антигенов, $F(t)$ - концентрация антител (субстраты иммунной системы, нейтрализующие антигены), $C(t)$ - концентрация плазматических клеток (популяция носителей и продуцентов антител), $m(t)$ - относительная характеристика пораженного органа. Эта система сводится к системе (1) со следующими обозначениями:

$$\begin{aligned} N = 4, \quad M = 10, \quad X(t; \Theta) &= (V(t), C(t), F(t), m(t)), \\ \Theta &= (\beta, \gamma, \alpha, \mu_c, C^*, \rho, \mu_f, \eta, \sigma, \mu_m). \end{aligned}$$

Пусть в фиксированные моменты времени t_k проведены измерения четырех функций $X_n(t_k; \Theta)$, которые объединены в вектор $\Phi_n^{(k)}$, $k = 1, \dots, K$.

В работе [6] для простейшей модели иммунологии Г.И. Марчука приведены аналитические выражения десяти параметров системы при заданных функциях $V(t)$, $F(t)$, $C(t)$ и $m(t)$. Получить четыре функции на практике с хорошей точностью достаточно сложно. Поэтому в дальнейшем будем работать с дополнительной информацией вида (2).

2 Метод оптимизации

Приведем оптимизационный алгоритм решения обратной задачи (1)-(2), основанный на решении сопряженной задачи.

2.1 Вариационная постановка обратной задачи

Представим обратную задачу (1)-(2) в операторном виде $A(\Theta) = \Phi$, $\Phi = (\Phi^{(1)}, \dots, \Phi^{(K)})$, решение которой будем искать, минимизируя целевой функционал

¹³ Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации.

$$J(\Theta) = \|A(\Theta) - \Phi\|^2 = \sum_{k=0}^K |X(t_k; \Theta) - \Phi^{(k)}|^2. \quad (3)$$

Для решения задачи $\min_{\Theta} J(\Theta)$ используем градиентные методы, которые заключаются в определении приближенного решения

$$\Theta_{j+1} = \Theta_j - \alpha_j J'(\Theta_j), \quad \alpha_j > 0. \quad (4)$$

Здесь α_j - параметр оптимизации, который классифицирует градиентные методы [8], $J'(\Theta)$ - градиент целевого функционала (3), выражение которого получено в следующей лемме [7]:

Лемма. Градиент $J'(\Theta)$ целевого функционала (3) определяется следующим соотношением:

$$J'(\Theta) = - \int_0^T \Psi(t)^T P_{\Theta}(X(t), \Theta) dt. \quad (5)$$

Здесь $\Psi(t)$ - решение сопряженной задачи

$$\begin{cases} \dot{\Psi} = -P_X^T(X(t), \Theta)\Psi(t), & t \in \bigcup_{k=0}^K (t_k, t_{k+1}), \\ \Psi(T) = 0, & t_0 = 0, t_{K+1} = T, \\ [\Psi]_{t=t_k} = 2(X(t_k; \Theta) - \Phi^{(k)}), & k = 1, \dots, K, \end{cases} \quad (6)$$

$$P_X(X(t), \Theta) = \left(\frac{\partial P_n}{\partial X_n} \right)_{n=1, \dots, N} \quad u$$

$$P_{\Theta}(X(t), \Theta) = \left(\frac{\partial P_n}{\partial \Theta_m} \right)_{\substack{n=1, \dots, N \\ m=1, \dots, M}} \quad - \text{соответствующие}$$

матрицы Якоби. Знак $\Psi(t)^T$ означает транспонирование, $[\Psi]_{t=t_k}$ - скачок вектор-функции Ψ в точке t_k .

Для простейшей модели иммунологии приведем явное выражение градиента (5) целевого функционала:

$$J'(\Theta) = - \int_0^T \sum_{i=1}^4 \Psi_i(t) a_i(t) dt,$$

$$a_1(t) = V(t)(1 - F(t)),$$

$$a_2(t) = V(t) - a_1(t) - C(t) + C^* + \mu_c,$$

$$a_3(t) = (\eta + \gamma)F(t)V(t) + C(t) - F(t), \quad a_4(t) = V(t) - m(t).$$

Здесь $\Psi(t) := (\Psi_1(t), \Psi_2(t), \Psi_3(t), \Psi_4(t))$ - решение сопряженной задачи (6) с матрицей Якоби

$$P_X = \begin{pmatrix} -\beta - \gamma F(t) & 0 & -\gamma V(t) & 0 \\ \alpha F(t) & -\mu_c & \alpha V(t) & 0 \\ \eta \gamma F(t) & \rho & -\mu_c + \eta \gamma V(t) & 0 \\ \sigma & 0 & 0 & -\mu_m \end{pmatrix}.$$

2.2 Алгоритм численного решения обратной задачи

В качестве разностного метода решения прямой (1) и сопряженной (6) задач можно использовать метод Рунге-Кутты четвертого порядка аппроксимации.

Оптимизационный алгоритм решения обратной задачи (1)-(2) состоит в следующем:

1. Задаем начальное приближение Θ_0 (например, параметры здорового организма).

2. Решаем прямую задачу (1) для заданного набора параметров методом Рунге-Кутты четвертого порядка аппроксимации и определяем вектор $X(t_k; \Theta_j) = \Phi^{(k)}$, $k = 1, \dots, K$.

3. Решаем сопряженную задачу (6) на промежутках (t_k, t_{k+1}) , $k = 0, 1, \dots, K$, $t_0 = 0, t_{K+1} = T$, учитывая в точках t_k разрывы решения задачи Коши (6).

4. Определяем по формуле (5) градиент целевого функционала $J(\Theta)$.

5. Руководствуясь типом градиентного метода, определяем параметр оптимизации α_j и следующую итерацию, согласно соотношению (4). Затем снова переходим к пункту 2.

Отметим, что даже в линейном случае решение обратной задачи (1)-(2) может быть неединственным. Однако в работах [3, 4] приведены условия, при которых начальная система (1) сводится к эквивалентной системе с идентифицируемыми параметрами.

Список литературы

- [1] S. Ehl, P. Klennerman, R.M. Zinkernagel, G. Bocharov. The impact of variation in the number of CD8 T-cell precursors on the outcome of virus infection. *Cellular Immunology*, volume 189(1), pages 67-73, 1998.
- [2] H.W. Engl, C. Flamm, P. Kugler, J. Lu, S. Muller, P. Schuster. Inverse problems in systems biology. *Inverse Problems*, volume 25(12), 123014, 2009.
- [3] Y. Guo, J. Tan. Identifiability and identification of switched linear biological models. *BioSystems*, volume 118, pages 31-38, 2014.
- [4] H. Miao, X. Xia, A.S. Perelson, H. Wu. On identifiability of nonlinear ODE models and applications in viral dynamics. *SIAM Review*, volume 53(1), pages 3-39, 2011.
- [5] A. Romanyukha, A. Yashin. Age related changes in population of peripheral T cells: towards a model of immunosenescence. *Mechanisms of Ageing and Development*, volume 123, pages 433-443, 2003.
- [6] T. Sannikova. Analysis of infectious mortality by means of the individualized of risk model. *Mathematical Modeling of Biological Systems: Evolution and Ecology, Immunology, Neural Systems and the Brain, and Innovative Mathematical Methods*, volume 2, pages 169-181, 2008.
- [7] А.И. Ильин, С.И. Кабанихин, О.И. Криворотько. Об определении параметров биологических моделей, описываемых системами нелинейных дифференциальных уравнений. *Сибирские электронные математические известия*, том 11, с. С4-С18, 2014.
- [8] С.И. Кабанихин. *Обратные и некорректные задачи*. Новосибирск: Сибирское научное издательство, 2009.
- [9] Г.И. Марчук. *Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты*. Москва: Наука, 3-е издание, 1991.
- [10] А.А. Романюха, С.Г. Руднев, С.М. Зуев. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний. В кн.: *Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования*. Том 2, Математическое моделирование (под ред. В.П. Дымникова), Москва: Наука, стр. 352-404, 2005.

Мультирежимность динамики миграционно-связанных популяций¹⁴

Е.Я.Фрисман, М.П.Кулаков, Г.П.Неверова

Институт комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН, Биробиджан, Россия
frisman@mail.ru

This paper researches the dynamic modes of spatially distributed populations. We consider the influence of moving process on synchronization and modification of oscillations in two i) homogeneous and ii) structured subpopulations. For analysis and interpretation of investigation results we introduced a new notion. It is multimodiness.

1 Введение

Реальные биологические популяции, как правило, пространственно распределены по своему ареалу, представлены взаимодействующими локальными группами особей, обменивающимися мигрантами, и образуют, так называемые, метапопуляции. Механизмы формирования периодической и нерегулярной динамики в этом случае оказываются существенно сложнее, чем для отдельной изолированной популяции, и в большей степени определяются миграционным взаимодействием. Одним из наиболее распространенных подходов для изучения и описания динамики таких популяций является применение систем связанных отображений.

2 Динамические режимы взаимодействующих однородных популяций

В рамках данной работы исследуется система двух миграционно связанных популяций, динамика каждой из которых описывается моделью Рикера,

$$\begin{cases} x_{n+1} = (1-m) \cdot ax_n e^{-x_n} + m \cdot ay_n e^{-y_n} \\ y_{n+1} = (1-m) \cdot ay_n e^{-y_n} + m \cdot ax_n e^{-x_n} \end{cases}, \quad (1)$$

где m – коэффициент связи двух полностью идентичных локальных популяций или коэффициент миграции, x и y – относительные численности субпопуляций, n – номер сезона размножения, a – коэффициент рождаемости.

Несмотря на свою простоту, данная модель имеет ряд особенностей динамического поведения. Так при одних и тех же значениях демографических параметров в зависимости от начальных значений численности субпопуляций в системе оказывается возможным возникновение принципиально разных динамических режимов, при этом фазовое пространство модели весьма причудливо дробится бассейнами притяжений этих режимов. В частности показано, что могут одновременно сосуществовать

синхронные (цикл длины 2, 4, 8 и хаотическая динамика) и несинхронные режимы (цикл длины 2, 8 и квазипериодическая динамика, когда в фазовом пространстве формируется две предельные инвариантные кривые). Более того с ростом значений параметра, характеризующего репродуктивный потенциал популяций, происходит увеличение возможных мультистабильных состояний. Так в диапазоне существования устойчивого цикла длины 2 наблюдается единственный цикл противофазный ему, а в области нерегулярной синфазной динамики существует, по крайней мере, 7 видов цикла длины 8, которые отличаются фазой колебания. Каждый режим имеет свои сложно устроенные области (бассейны) притяжения. Таким образом, взаимодействующие популяции с неперекрывающимися поколениями способны демонстрировать весьма сложное динамическое поведение вследствие «скачков» по бассейнам притяжения.

3 Динамические режимы взаимодействующих структурированных популяций

Ситуация существенно усложняется, если рассматривать динамику численности взаимодействующих популяций с учетом возрастной структуры. Рассмотрим модификацию предыдущей модели, предположив, что каждая субпопуляция к началу очередного сезона размножения представлена двумя возрастными классами: младшим, состоящим из неполовозрелых особей, и старшим. Особи старшей группы принимают участие в размножении. Считается, что в популяции осуществляется плотностная регуляция рождаемости, т.е. наблюдается снижение рождаемости с ростом численности. Для описания процессов саморегуляции полагается, что рождаемость является функцией от численности обоих возрастных классов; в качестве такой функции выбрана модель Рикера. Соответственно уравнения динамики принимают вид:

$$\begin{cases} x_{n+1}^{(1)} = ay_n^{(1)} \exp(-\alpha x_n^{(1)} - \beta y_n^{(1)}) \\ y_{n+1}^{(1)} = sx_n^{(1)} + y_n^{(1)}(1-m) + y_n^{(2)}m \\ x_{n+1}^{(2)} = ay_n^{(2)} \exp(-\alpha x_n^{(2)} - \beta y_n^{(2)}) \\ y_{n+1}^{(2)} = sx_n^{(2)} + y_n^{(2)}(1-m) + y_n^{(1)}m \end{cases}, \quad (2)$$

где $x_n^{(1)}$ и $y_n^{(1)}$, $x_n^{(2)}$ и $y_n^{(2)}$ – численность младшего возрастного класса и репродуктивной части

¹⁴ Исследование выполнено при финансовой поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований «Дальний восток»

популяции в первой и второй субпопуляции, соответственно, в n -й сезон. Коэффициенты s и v выражают выживаемость соответствующего возрастного класса.

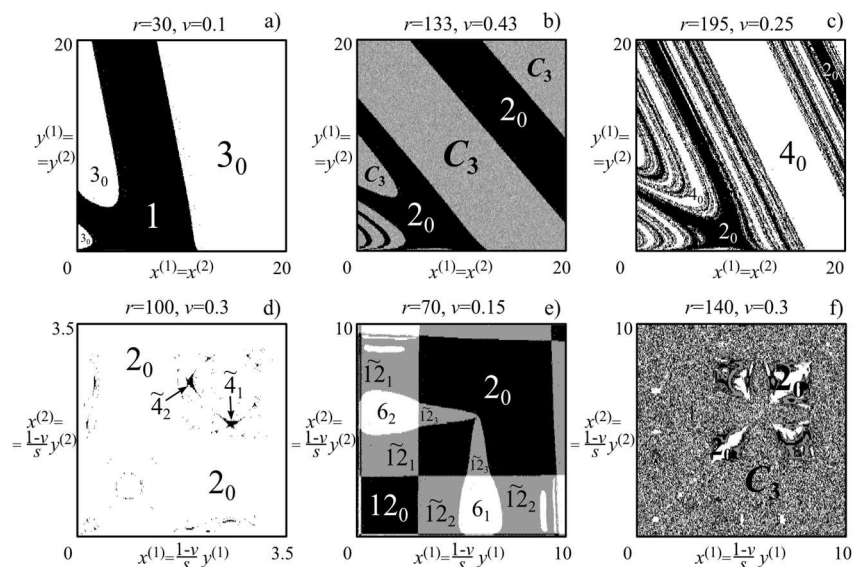


Рис. Бассейны притяжения некоторых динамических режимов системы (2), цифрам соответствуют длины наблюдаемых циклов, C - хаотическая динамика

α – максимальный коэффициент рождаемости, α и β характеризуют воздействие соответствующего возрастного класса на плотностное лимитирование рождаемости, m – коэффициент миграции репродуктивной части популяции, который очевидно не отрицателен и не превосходит единицы.

Проведено подробное аналитическое и численное исследование данной модели. Показано, что данная система имеет единственное нетривиальное равновесие. В зависимости от значений демографических параметров модели определены условия его устойчивости, изучены сценарии перехода от равновесия к нерегулярной динамике. Ряд сделанных численных экспериментов показал, что в фазовом пространстве исследуемой модели могут сосуществовать несколько аттракторов со своими бассейнами притяжения. В частности, обнаружилось, что в области параметров, где равновесие популяции устойчиво, существует подобласть, в которой наряду с этим равновесием появляется еще устойчивый аттрактор - цикл длины три, т.е. возникает проблема глобальной устойчивости нетривиального равновесия. Цикл длины три формируется в результате касательной бифуркации. Для анализа влияния начального приближения на траектории данной модели были построены бассейны притяжения и карты асимптотических динамических

режимов. Рассмотрены сценарии потери устойчивости 3-цикла. Установлено, что они отличаются для синхронных и несинхронных режимов и существенно зависят от вклада младшего класса в плотностное лимитирование рождаемости. Выделено два принципиально разных фазового пространства (полуплоскости), соответствующие синхронной и несинхронной динамике. Показано, что такие режимы имеют различные области устойчивости, между которыми в зависимости от выбора начальной численности популяций происходит своего рода «переключение» границ устойчивости. Такое «переключение» выражается изменениями, как размеров, так и размерностей областей притяжения.

4 Заключение

В целом при анализе и интерпретации полученных результатов исследования возникает потребность в дополнительном понятии: назовем возможность одновременного сосуществования разных динамических режимов в системе - мультирежимностью. На наш взгляд это понятие отражает суть явления, наблюдаемого в реальных объектах (разные динамические режимы численности популяции в зависимости от начальных условий). Действительно к настоящему времени накопилось значительное количество эмпирических данных о динамике численности популяций, которые не только подтверждают закономерные колебания численности, но и демонстрируют явные переходы от одних динамических режимов к другим. Самыми известными и яркими примерами смен динамических режимов являются исчезновения циклов в популяциях лемминга (*Lemmus lemmus*) на Юге Норвегии и красно-серой полевки (*Clethrionomys rufocanus*), обитающей в Финляндии. Следует отметить, что наблюдаемая в природе смена динамических режимов вполне объясняется мультирежимностью, поскольку модифицирующее влияние внешних факторов можно рассматривать, в частности, как модификацию начальных условий. Соответственно влияние внешних климатических факторов на процессы воспроизводства популяции расширяет диапазон возможных динамических режимов, и приводит, фактически, к случайному блужданию по бассейнам притяжения этих режимов. Таким образом, выявленные аспекты динамического поведения моделей, позволяют объяснить наблюдаемые различия в динамике численности популяций одного вида, обитающих в практически идентичных условиях.

Флуктуации популяционной динамики: влияние начального приближения¹⁵

Г.П. Неверова, Е.Я. Фрисман

Институт комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН, Биробиджан, Россия
galina.nev@gmail.com

This paper investigates fluctuations of populations with a simple age structure and density dependence regulation of juvenile's survival rate. We consider juvenile's survival rate as Verhulst model and as Ricker model. It is shown that dynamic modes depend on initial conditions in both cases. It is observed in the stability domain of nontrivial equilibrium and in area of irregular dynamics.

1 Введение

Флуктуации динамики численности популяций являются одним из интереснейших экологических феноменов. Важным этапом в понимании механизмов, вызывающих популяционные колебания, стало применение рекуррентных уравнений к изучению и моделированию динамики численности тех биологических видов, жизнедеятельность которых носит четко выраженный сезонный характер. По-видимому, одной из первых моделей, явно отражающей дискретность размножения, является модель Рикера [5], предложенная для описания связи запаса и пополнения в популяции лососевых рыб. Рекуррентные уравнения позволили объяснить резкие колебания численности популяций при сравнительно постоянных внешних условиях [4, 5, 6, 7 и др.]. Оказалось, что периодические колебания, наблюдаемые в живых системах, могут определяться не только внешними воздействиями, но и внутренними свойствами самой системы.

В дальнейшем, развитие данного направления шло по пути усложнения моделей: вводились сложные нелинейные зависимости, позволяющие описывать эффекты плотностной регуляции; увеличивалось количество компонент, фазовых переменных, для того чтобы учесть структуру популяции. В литературе описан и детально исследован целый ряд двумерных моделей популяционной динамики [2, 4, 6, 7 и др.], в которых при изменении бифуркационного параметра равновесие теряет устойчивость и возникают колебания. Казалось бы, что этот пласт двумерных рекуррентных моделей основательно и полностью исследован. Однако в работах [1, 3], в ходе исследования уравнений Хенна [8], удалось показать, что в области устойчивости нетривиального равновесия сосуществуют несколько устойчивых аттракторов, а именно стационарное состояние и цикл длины 3. В зависимости от начальных условий модель может демонстрировать либо стабильную динамику, либо трехгодичные колебания. Этот эффект

возникает, вследствие того, что стационарное решение не глобально устойчиво, и поэтому эффекты мультистабильности проявляются в области устойчивости нетривиального равновесия.

В целом, обнаруженные особенности динамического поведения в модели Хенна [8], позволяют предположить, что в популяционных системах, состоящих из двух рекуррентных уравнений, также будет наблюдаться чувствительность к начальным условиям. Исходя из этого, в рамках изучения двумерных рекуррентных моделей возникает ряд задач, которые требуют дополнительных исследований. А именно, какие эффекты возникают в динамическом поведении при вариации начального приближения.

2 Уравнения динамики

В рамках данной работы мы сосредоточились на исследовании модели, описывающей режимы динамики численности популяций с простой возрастной структурой и учитывающей плотностную регуляцию выживаемости молоди [2, 7]. Соответственно уравнения динамики имеют вид:

$$\begin{cases} x_{n+1} = a \cdot y_n \\ y_{n+1} = x_n \cdot s(x_n, y_n) + v \cdot y_n \end{cases}, \quad (1)$$

где x - численность младшего возрастного класса, y - численность старшего возрастного класса, составляющего репродуктивную часть популяции, n - номер периода размножения, a - коэффициент рождаемости, v ($0 \leq v \leq 1$) - коэффициент выживаемости взрослых особей, $s(x, y)$ - функция, описывающая связь между выживаемостью молоди и плотностью популяции.

С точки зрения чувствительности к начальному приближению рассматривались 2 вида функций, описывающих процессы лимитирования выживаемости молоди:

$$1) s(x, y) = s(1 - \alpha \cdot x - \beta \cdot y), \quad (2)$$

$$2) s(x, y) = s \cdot \exp(-\alpha \cdot x - \beta \cdot y), \quad (3)$$

где s - коэффициент потенциальной выживаемости молоди, α - коэффициент, описывающий интенсивность воздействия особей младшего возрастного класса, коэффициент β характеризует интенсивность воздействия особей второго возрастного класса на выживаемость молоди. Для

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований «Дальний восток»

анализа влияния начального приближения на траектории данной модели были построены бассейны притяжения и карты асимптотических динамических режимов.

3 Результаты исследования

3.1 Динамические режимы модели (1) при

$$s(x, y) = s(1 - \alpha \cdot x - \beta \cdot y).$$

Ключевым моментом при исследовании системы (1) с учетом (2) является то, что значения фазовых переменных неотрицательны в узкой области параметрического пространства, а именно, когда значения параметров таковы, что переводят единичный квадрат $x \in [0, 1]$; $y \in [0, 1]$ в себя. Оказалось, что даже при таких жестких ограничениях, в области устойчивости нетривиального равновесия возникает касательная бифуркация, в результате которой формируется цикл длины три. Следует отметить, что диапазон значений демографических параметров, при которых возможна касательная бифуркация, очень узок. Бассейн притяжения в данном случае имеет фрактальную структуру и представляет собой смесь 3 видов точек, каждый из которых соответствует определенному типу динамического поведения: стационарное состояние, убегание траектории на бесконечность и цикл длины 3.

3.2 Динамические режимы модели (1) при

$$s(x, y) = s \cdot \exp(-\alpha \cdot x - \beta \cdot y).$$

При исследовании системы (1) с учетом (3), как и в предыдущем случае (пункт 3.1) удалось показать, что в области устойчивости нетривиального равновесия при одних и тех же значениях демографических параметров могут сосуществовать несколько динамических режимов. Исходя из этого, наблюдается существенная зависимость характера динамики от начальных условий. На рисунке 1 представлена одна из карт динамических режимов, соответствующая начальному условию $x_0 = y_0 = 1$. Как видно, область устойчивости (область цикла длины 1) имеет резкую границу сверху, в связи с тем, что на нее «наползает»

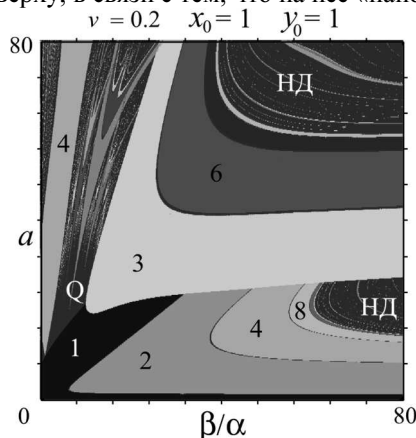


Рис. Карта динамических режимов системы (1) с учетом (2). Цифрам соответствуют длины наблюдаемых циклов, Q – квазипериодическая динамика, НД – нерегулярная динамика

цикл длины 3. Следует отметить, что вариация начального приближения может привести как к расширению, так и сужению параметрической области, в которой популяция демонстрирует стабильную динамику. Соответственно, в зависимости от начальных условий может наблюдаться либо цикл длины 3, либо любой из режимов под ним. В данном случае возможен переход от околостабильной динамики к трехгодовым флуктуациям или любым другим колебаниям, являющимся результатом бифуркации цикла длины 3. В системе также наблюдаются перескоки от трехгодовых колебаний к четырехгодовым; здесь цикл длины 4 является результатом бифуркации устойчивого ненулевого равновесия по сценарию Фейгенбаума. Цикл длины три формируется вследствие касательной бифуркации, и после его рождения наблюдается резкая трансформация фазового пространства. Происходит значительное сужение областей значений начальных приближений, при которых динамика численности популяции стабилизируется.

4 Заключение

В ходе данного исследования показано, что в рассматриваемой модели оказывается возможным одновременное существование нескольких различных предельных режимов, каждый из которых имеет свой бассейн притяжения; и соответственно начальное условие оказывает существенное влияние на поведение траекторий системы.

Список литературы

- [1] A.N. Pisarchik, U. Feudel. Control of multistability. In *Physics Reports*, volume 540, pages 167–218, 2014.
- [2] E.Ya. Frisman, G.P. Neverova, O.L. Revutskaya. Complex Dynamics of the Population with a Simple Age Structure. In *Ecological Modelling*, volume 222, pages 1943–1950, 2011.
- [3] J.M. Saucedo-Solorio, A.N. Pisarchik, V.Aboites. Shift of critical points in the parametrically modulated Hénon map with coexisting attractors. In *Physics Letters*, volume A 304, pages 21–29, 2002.
- [4] R.M. May. Biological populations with non-overlapping generations: stable points, stable cycles and chaos. In *Science*, volume 186, pages 645–647, 1974.
- [5] W.E. Ricker. Stock and recruitment. In *J. Fish. Res. Board Can.*, volume 5(5), pages 559–623, 1954.
- [6] А.П. Шапиро, С.П. Луппов. Рекуррентные уравнения в теории популяционной биологии. М: Наука, 1983. 132 с.
- [7] Е.Я. Фрисман, Е.И. Скалецкая. Странные аттракторы в простейших моделях динамики численности биологических популяций. *Обозрение прикладной и промышленной математики*, том 1, № 6, с. 988–1008, 1994.
- [8] М. Хенон. Двумерное отображение со странным аттрактором. *Странные аттракторы*. С. 152–163. М.: Мир, 1981.

Мультистабильность и кластеризация метапопуляционной динамики¹⁶

М.П. Кулаков

Институт комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН
k_matvey@mail.ru

This paper researches a model of space-time dynamics of metapopulation based on a non-global coupled Riker maps. It is investigated the phenomenon of clustering in such models on an example of two-cluster states. It is shown the forming of clusters is complex depends on initial distribution of individuals. The bifurcation scenario of two equal clusters formation is correlated clusters with ordered phase. As result it is shown its attraction basins coincide partially with basins of antiphase modes in system of two symmetrical coupled Riker maps.

1 Введение

Ареалы реальных биологических популяций и сообществ, как правило, фрагментированы и представлены примыкающими друг к другу субареалами с проживающими в них локальными популяциями (субпопуляциями), которые связаны между собой миграционными потоками. Такие системы субпопуляций называются метапопуляциями. В этом случае популяционная динамика будет намного более сложная, чем у одиночной локальной популяции или биологического сообщества. Для исследования пространственно-временной динамики метапопуляций можно использовать решетки связанных отображений, которые демонстрируют эффекты мультистабильности, синхронизации, перемежаемости и кластеризации.

В данной работе изучается феномен кластеризации и мультистабильности в системах связанных логистических отображений Рикера. Очевидно, что связь между субпопуляциями не может быть глобальной, и представляет собой сезонные перемещения или миграцию особей в соседние местообитания.

2 Постановка задачи

Как известно в системах глобально связанных отображений с диссипативной связью между элементами динамика каждого одиночного элемента $x_n^{(i)} \in R^+$ ($i = 1, 2, \dots, N$) складывается из динамик всех остальных элементов и может быть записана в виде:

$$x_{n+1}^{(i)} = \sum_{j=1}^N m_{i,j} f(x_n^{(j)}) \quad (i = 1, 2, \dots, N), \quad (1)$$

где коэффициент $0 \leq m_{i,j} \leq 1$ ($i \neq j$) легко интерпретируются как доля особей из j -й субпопуляции, совершающие сезонные перемещения в i -ю (коэффициент миграции). Тогда коэффициент

$m_{i,i} = 1 - \sum_{j=1, j \neq i}^N m_{j,i}$ ($j \neq i$, $i = 1, 2, \dots, N$) указывает на

вклад локальной динамики, определяемой одиночным уравнением $x_{n+1}^{(i)} = f(x_n^{(i)}) = ax_n^{(i)} \exp(-x_n^{(i)})$, в динамику i -й субпопуляции после ее взаимодействия со всеми остальными.

Очевидно, что в метапопуляции, расположенной на некотором «плоском ареале», связь между субпопуляциями не может носить глобальный характер, и связанными оказываются лишь проживающие в примыкающих друг к другу субареалах (с общими границами). В этом случае число эмигрантов оказывается прямо пропорциональным плотности особей в данном субареале, а коэффициент пропорциональности ($m_{i,j}$) прямо зависит от длин границ с соседними субпопуляциями. В этом случае обязательно, что $m_{i,j} = m_{j,i}$. Тогда среди всех коэффициентов $m_{i,j}$ выделяются ненулевые $m_{i,j} = m_{j,i}$ для связанной i -й и j -й субпопуляции, $m_{i,j}$ – доля особей оставшихся в i -й субпопуляции после эмиграции, и нулевые – для прямо не связанных или не имеющих общих границ локальных популяций. В этом случае динамика N произвольным образом расположенных популяций с равными субареалами может быть описана системой вида (1).

Как известно, в ходе своей эволюции переменные системы (1) способны образовывать группы или кластеры, демонстрирующие, по крайней мере, синфазные реализации. В этом случае говорят о явлении кластеризации, которое с биологической точки зрения подобно тому, как в ходе пространственного перераспределения особей по ареалу может образовываться множество постоянных или временных группировки различного размера с принципиально разными динамическими характеристиками (ядерные и спутниковые). Идентификация таких групп на фоне всей метапопуляции возможна, в частности, благодаря синхронному поведению всех составляющих эти группы частей, т.е. более мелких и не делимых групп особей.

В данной работе делается попытка сравнить динамическое поведение группы популяций, синхронной динамикой (кластера) с динамикой отдельной локальной популяции.

На рисунке 1 проиллюстрировано, что динамику двух кластеров можно попытаться аппроксимировать двумя агрегированными переменными (суммой переменных, образующих кластеры) – $y_n^{(1)}$ и $y_n^{(2)}$,

¹⁶ Исследование выполнено при финансовой поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований «Дальний восток» и РФФИ (проект № 14-01-31443 мол_а).

динамика которых так же описывается системой связанных отображений (1), но уже не идентичных; а случае формирования более двух не равных кластеров еще и несимметрично связанных.

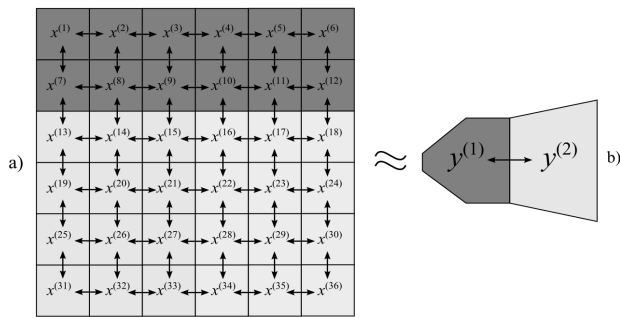


Рис. 1. а) Образование двух не равных кластеров из 36 точечных идентичных популяций, б) две не идентичные точечные популяции

Действительно, в простейшем случае, если первый кластер системы (1) состоит из $N_0 < N$ элементов и второй соответственно из $N - N_0$, а число непосредственных (прямых) связей (миграционных переходов) между первым и вторым кластером равно N_S , то уравнения аппроксимирующие суммарную динамику каждого кластера имеют вид:

$$\begin{cases} y_{n+1}^{(1)} = \left(1 - \frac{N_S}{N_0} m\right) f_1(y_n^{(1)}) + \frac{N_S}{N - N_0} m f_2(y_n^{(2)}) \\ y_{n+1}^{(2)} = \left(1 - \frac{N_S}{N - N_0} m\right) f_2(y_n^{(2)}) + \frac{N_S}{N_0} m f_1(y_n^{(1)}) \end{cases}, \quad (2)$$

где $y_n^{(1)} = \sum_{j=1}^{N_0} x_n^{(j)}$, $y_n^{(2)} = \sum_{j=N_0+1}^N x_n^{(j)}$, $f_1(y_n^{(1)}) =$

$$= a y_n^{(1)} \exp\left(-\frac{1}{N_0} y_n^{(1)}\right),$$

$$f_2(y_n^{(2)}) = a y_n^{(2)} \exp\left(-\frac{1}{N - N_0} y_n^{(2)}\right).$$

Дробь в показателях степени функций f_1 и f_2 выражает, экологическую нишу кластера, которая прямо зависит от его размера (числа локальных точечных популяций образующих его). Чем больше размер кластера, тем большую численность может достичь группа популяций (кластер) описываемая одним из уравнений вида (2).

3 Результаты

Оказалось, что полное совпадение переменных системы (2) и суммы элементов кластера системы (1) возможно лишь в случае полной синхронизации динамики всех элементов кластера. Несмотря на это удалось показать, что качественные механизмы формирования кластеров и формирования несинхронных режимов в аппроксимирующих системах вида (2) идет по одним и тем же сценариям. Более того полностью совпадают области притяжения (бассейны) различных фаз кластеризации системы (1)

и несинхронных режимов системы (2) для разных размеров кластеров (рис. 2), а так же совпадают области их существования в параметрическом пространстве.

Изображенные на рисунке 2 области притяжения построены на двумерных срезах фазового пространства и показывают множество начальных численностей вида: $X_0 = x_0^{(1)} = x_0^{(2)} = \dots = x_0^{(18)}$ и $Y_0 = x_0^{(19)} = x_0^{(20)} = \dots = x_0^{(36)}$, которые как видно не всегда приводят к формированию двух равных кластеров.

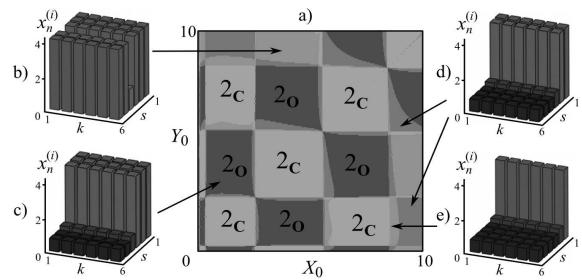


Рис. 2. а) Бассейны притяжения когерентной динамики (2с) и фазы с равными кластерами (2о), б)-е) примеры кластеров при $a=12$ и $m=0.05$

Бассейны притяжения, расположенные вдоль биссектрисы соответствуют устойчивой когерентной динамике, когда все локальные популяций синхронны между собой (2с). Темные области – бассейны так называемой упорядоченной фазы, когда сформировалось два устойчивых равных кластера (2о). Так же здесь выделяются области притяжения иных кластеров, которые отличаются размером и числом самих кластеров. Данные режимы являются своего рода переходными состояниями между двумя этими выделенными фазами (2с и 2о).

Для большей наглядности на рисунке 2 приведены примеры пространственной динамики 36 популяций расположенных на квадратном ареале, которые демонстрируют режимы динамики с двумя (с, d, e) или даже тремя кластерами (b), как равными (с) так и неравными (d, e).

Исследование других бассейнов показало, что фазовое пространство состоит из огромного числа вложенных друг в друга областей притяжения схожих фаз кластеризацией. Данные режимы являются своего рода переходными состояниями между когерентной динамикой и состоянием с двумя равными кластерами. Помимо таких областей, обнаружены области притяжения, приводящие к формированию трехкластерных состояний, которые являются объединением бассейнов двухкластерных фаз отличающиеся числом заполнения.

Детальное исследование подобных кластеров в системах большого числа связанных популяций показало, что формирование и трансформация кластеров имеет бифуркационную природу, а усложнение динамики реализуется лишь по сценарию удвоения периода.

Особенности взаимодействия миграционно-связанных сообществ¹⁷

Е.В. Курилова

Институт комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН

katkurilova@mail.ru

Based on the Bazykin's equation the mathematical model of population dynamics for migration-connected communities is developed. We study features of the individuals moving between two different predator-prey communities. The differences are different birth rates. The synchronization conditions of fluctuations between communities are studied.

1 Введение

В настоящее время работы многих ученых посвящены изучению причин возникновения и характера колебаний численностей взаимодействующих биологических видов. Детальное изучение получили системы небольшой размерности, состоящие из нескольких популяций, связанных трофическими взаимодействиями [4, 5]. В последнее время, как продолжение данных идей, рассматриваются задачи, посвященные исследованию закономерностей развития взаимосвязанных сообществ, каждое из которых, в частности, представляет собой автоколебательную систему. Это направление является достаточно новым, и соответственно многие аспекты динамического поведения таких систем не до конца изучены.

В данной работе разрабатывается математическая модель динамики численности двух связанных взаимодействующих сообществ. Предполагается, что связь между ними реализуется за счет миграции между хищниками. Каждая локальная популяция представляет собой систему «хищник–жертва». Полагается, что динамика каждого сообщества описывается при помощи уравнений Базыкина [2]. Следовательно, предлагаемая модель учитывает следующие факторы: нелинейный характер размножения жертв при малых плотностях их популяций, насыщение хищников, внутривидовую конкуренцию в популяциях жертвы, вызванную ограниченностью ресурсов.

2 Постановка задачи

Пусть оба сообщества обитают в максимально схожих условиях и отличаются только скоростями размножения популяции жертвы, коэффициенты межвидовых взаимодействий на локальном уровне в обеих подсистемах будут равными. Предполагается, что доли мигрантов относительно численности

хищника из одной территории на другую также равны. Гибель особей в процессе миграции неявно включается в общую смертность. Внешние факторы, влияющие на развитие сообществ, не учитываются. Таким образом, уравнения динамики численности двух миграционно-связанных сообществ «хищник–жертва» имеют вид:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = a_1 x_1 \frac{K - x_1}{K} - \frac{b x_1 y_1}{1 + A x_1} \\ \dot{y}_1 = -c y_1 + \frac{d x_1 y_1}{1 + A x_1} + m y_2 - m y_1 \\ \dot{x}_2 = a_2 x_2 \frac{K - x_2}{K} - \frac{b x_2 y_2}{1 + A x_2} \\ \dot{y}_2 = -c y_2 + \frac{d x_2 y_2}{1 + A x_2} + m y_1 - m y_2 \end{cases} \quad (1)$$

где $a_{1,2}$ – скорость размножения популяции жертвы в отсутствии хищника, $f = a_{1,2} / K$ – коэффициент внутривидовой конкуренции жертв (самолимитирование), b – удельная скорость потребления популяцией хищника популяции жертвы при единичной плотности обеих популяций, c – естественная смертность хищника d/b – коэффициент переработки потребленной хищником биомассы жертвы в собственную биомассу, A – коэффициент насыщения хищника, m – коэффициент миграции хищника.

В ходе исследования динамических режимов модели особое внимание уделяется изучению условий синхронизации колебаний численности между сообществами. Для изучения условий синхронизации колебаний используются элементы теории синхронизации связанных нелинейных осцилляторов. Под синхронизацией понимается максимально широкое ее значение – подстройка ритмов, которая может сопровождаться совпадением фаз, частот и амплитуд колебаний [1, 3].

3 Результаты

В работе рассмотрен случай сосуществования на соседних территориях популяций жертв с разными скоростями роста их численностей. Показано что при большом разрыве в скоростях роста числа жертв увеличение коэффициента миграции хищников приводит к полному уничтожению популяции жертв с низкой скоростью воспроизводства численности (сильное сообщество подавляет более слабое).

¹⁷ Исследование выполнено при финансовой поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований «Дальний восток».

В результате исследования установлено, что изменение параметра связи влияет на регулярность, периодичность и синхронность колебаний численностей двух рассматриваемых сообществ: при его малом значении наблюдается нерегулярная динамика обеих популяций, с ростом значения миграции динамика становится регулярной и приводит к частичной синхронизации численностей хищника.

При уменьшении разницы между скоростями роста числа жертв с увеличением значения параметра связи после нерегулярной динамики обоих сообществ наступает переход к упорядоченным периодическим не синхронным колебаниям (с одинаковым периодом, но разными амплитудами и фазами). Дальнейшее увеличение коэффициента связи приводит к частичной синхронизации роста численности жертв с последующим захватом их фаз, затем, следуя за этим изменением, происходит частичная синхронизация численностей хищников.

Таким образом, показано, что разница в значениях скоростей роста численностей жертв влияет на различия в фазах и амплитудах колебаний динамик двух сообществ и возможность их синхронизации: чем меньше разница в значениях скоростей роста численности жертв, тем ближе друг другу становятся колебания соседних сообществ, что влияет на скорость синхронизации. Так при равных значениях скоростей роста числа жертв наступает полная взаимная синхронизация динамики обоих сообществ. От величины коэффициента связи зависит скорость синхронизации. При этом происходит захват как периода колебаний, так амплитуды и фазы.

Случай равенства скоростей роста числа жертв изучен более подробно. Показано, что при малой интенсивности миграций для достижения полной синхронизации каждому сообществу требуется разное число популяционных циклов, что связано с

первоначальным различием в длинах периодов колебаний изолированных систем. Очень сильная связь стремится сделать состояния обоих осцилляторов идентичными. Обнаружено, что существует некоторое критическое значение параметра, характеризующего миграционное взаимодействие, при котором синхронизация наступает максимально быстро. Показано, что переход через это значение ведет к увеличению числа периодов достижения синхронизации.

Следует отметить, что динамика популяций, при любых значениях скоростей роста численностей жертв, не зависят от начальных условий (что говорит об устойчивом переходе к предельному циклу).

Список литературы

- [1] Анищенко В.С., Астахов С. В., Вадивасова Т.Е., Феоктистов А. В. Численное и экспериментальное исследование внешней синхронизации двух частотных колебаний // Нелинейная динамика, 2009, т. 5, № 2, с. 237–252.
- [2] Базыкин А.Д.. Математическая биофизика взаимодействующих популяций. М., Наука, 1985.- 181с.
- [3] Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю., Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. Пер.с англ. А.С. Пиковского, М.Г.Розенблюма.-М. ТЕХНОСФЕРА, 2003.- 496с.2012.
- [4] Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биофизике и экологии. Москва-Ижевск, ИКИ, 2003, -184 с.
- [5] Садовский М.Г. Модель «хищник-жертва», в которой особи совершают целенаправленные перемещения по пространству // Журн. общей биол. 2001. Т.62, № 3. – С.239-246.

Влияние Th17 типа иммунного ответа на динамику формирования антител при системной красной волчанке (СКВ): опыт вычислительного эксперимента.

С.Р.Кузнецов, В.И.Шишкин, В.М. Лыкосов

Санкт-Петербургский государственный университет⁽¹⁾
abxy01@yandex.ru

A special mathematical model was developed to investigate Th17 lymphocytes impact to pathogenesis of SLE. It was found, that switching from Th2 to Th17 immune response increases the level of plasma cells and antibodies about 6 times, which negatively affects the pathogenesis of SLE.

1 Введение

Одной из особенностей СКВ является наличие большого числа аутоантител разной специфичности, порождающих огромное количество иммунных комплексов, которые откладываются в тканях и усиливают патологический процесс. Одной из косвенных причин развития СКВ согласно генетическим исследованиям является усиление пролиферации Th17 [2]. Также известно, что синтезируемый этими клетками IL-17 более чем в 3 раза увеличивает выживаемость В-лимфоцитов при пролиферации [1]. С помощью модификации оригинальной математической модели, разработанной нами ранее [3, 4], мы исследовали, как эти факты влияют на динамику синтеза аутоантител.

2 Материалы и методы

2.1 Краткое описание модели

Модель представляет собой систему из 15 ОДУ и 4 ДУвЧП, построенных аналогично [3, 4]. Лимфоидная ткань рассматривалась при этом как один большой лимфоузел, в котором происходит презентация антигена, пролиферация и дифференцировка Th и В-лимфоцитов, синтез ими цитокинов IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 и IL-21, а также синтез антител плазмочитами, с учетом переключения класса синтезируемых антител с IgM на IgG. Модель содержит 42 коэффициента, имеющих реальный физический смысл и определенных на основе экспериментальных данных.

2.2 Численные методы и программная реализация

Модель решалась численно. Для решения ОДУ использовался метод Эйлера с пересчетом; для ДУвЧП – метод Лакса-Вендроффа с элементами метода коррекции потоков. Методы были реализованы на языке Python с использованием пакетов NumPy и Matplotlib.

2.3 Начальные условия эксперимента

Чтобы имитировать развитие СКВ в покоей системе, мы использовали две заранее заданные функции, построенные на основе реальных экспериментальных данных. Так в течение 200 суток эксперимента интенсивность внешнего источника антигена постепенно росла, и постепенно формировались новые аутоспецифичные клоны Th и В- лимфоцитов, которые сразу вовлекались в иммунный ответ.

3 Результаты

Были рассмотрены два случая: в первом клетки дифференцируются только в сторону 2-х фенотипов Th1 и Th2 (рис. 1), во втором – в сторону трех Th1, Th2 и Th17 (рис. 2). При этом в последнем случае в модель был дополнительно добавлен сильный внешний источник IL-6, который обеспечил переключение иммунного ответа именно в сторону Th17. Из графиков видно, что переключение иммунного ответа приводит к увеличению примерно в 6 раз концентрации плазмочитов и антител (см. табл. 1). Это явилось результатом увеличения выживаемости В-лимфоцитов при пролиферации за счет цитокинов Th17 профиля.

В свете полученных данных становится понятным наличие связи между предрасположенностью к развитию Th17 и риском СКВ: увеличение выживаемости В-лимфоцитов приводит к значительному увеличению концентрации плазмочитов, следствием чего становится увеличение уровня аутоантител и ухудшение патогенеза СКВ.

Таблица 1. Концентрации клеток и аутоантител на конец (200-е сутки) эксперимента.ⁱⁱ

Th1, клеток	Th2, клеток	Th17, клеток	Плазмочиты (в совокупности), клеток	Концентрация IgM аутоантител в крови, г/л	Концентрация IgG аутоантител в крови, г/л
$2,3 \cdot 10^6$	$4,5 \cdot 10^6$	0,0	$8,0 \cdot 10^6$	0,3	3,1
$1,7 \cdot 10^6$	$2,1 \cdot 10^6$	$3,1 \cdot 10^6$	$4,8 \cdot 10^7$	1,9	20,2

ⁱⁱ Концентрации клеток приводятся в расчете на всю лимфоидную ткань.

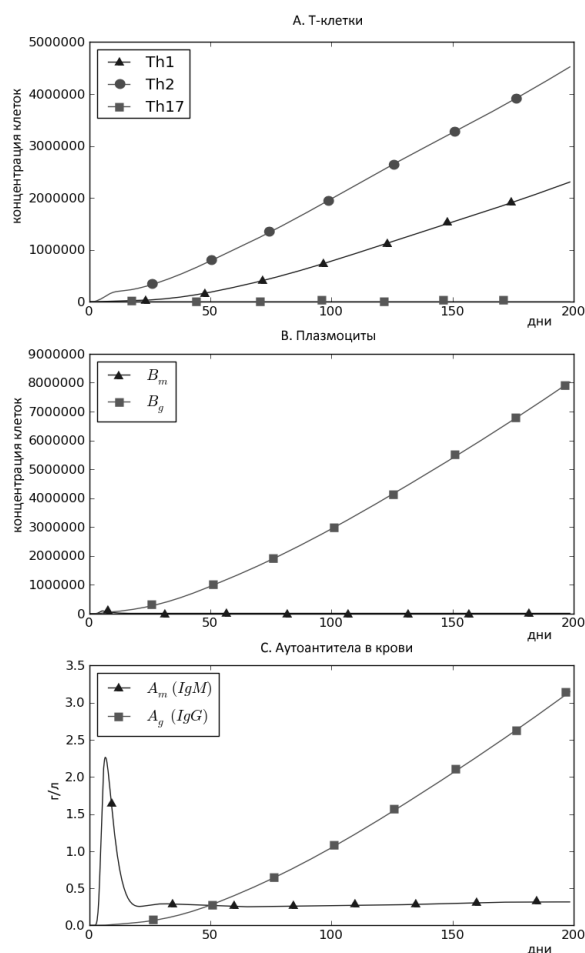


Рисунок 1. Случай Th2 иммунного ответа. А. Динамика концентрации специфических к антигену Т-клеток. В. Динамика концентраций плазмocyтов, синтезирующих IgM (B_m) и IgG (B_g) антитела. С. Концентрация антител в крови, г/л. На рисунках А и В дано количество клеток в расчете на всю лимфоидную ткань.

Список литературы

- [1] A. Doreau, A. Belot, J. Bastid, B. Richel, et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology*, volume 10, pages 778-785, 2009.
- [2] S.G. Guerra, T.J. Vyse, D.S. Cunninghame-Graham. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Research & Therapy*, volume 14, issue 3, 2012.
- [3] С.Р. Кузнецов. Математическая модель активации, пролиферации и дифференцировки Т-
- [5]

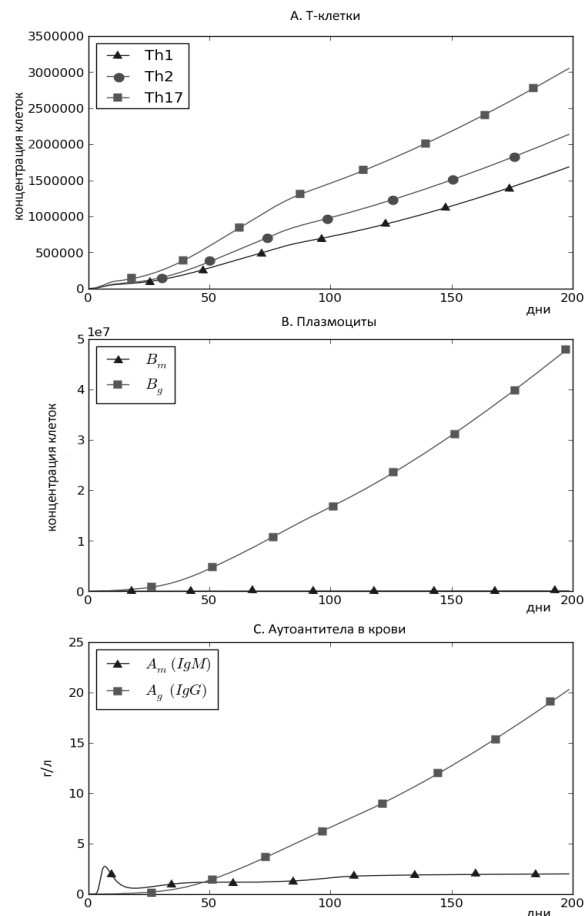


Рисунок 2. Случай Th17 иммунного ответа. А. Динамика концентрации специфических к антигену Т-клеток. В. Динамика концентраций плазмocyтов, синтезирующих IgM (B_m) и IgG (B_g) антитела. С. Концентрация антител в крови, г/л. На рисунках А и В дано количество клеток в расчете на всю лимфоидную ткань.

и В-лимфоцитов при их взаимодействии в лимфоузле с описанием переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов IgM и IgG. *Процессы управления и устойчивость: Труды 44-й международной научной конференции аспирантов и студентов*, СПб.: Издат. Дом С.-Петерб. гос. ун-та, с. 339-344, 2013.

- [4] С.Р. Кузнецов, В.И. Шишкин. Обобщенное представление процессов пролиферации и дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов: математическая модель. *Российский иммунологический журнал*, том 7(16), № 2-3, с. 176-177, 2013.

Модели коэволюции в трофических сообществах одноклеточных организмов: влияние пространственной неоднородности.

Ю.Г.Матушкин^(1,2), А.И.Клименко⁽¹⁾, С.А.Лашин^(1,2)

ФГБУН Институт цитологии и генетики СО РАН⁽¹⁾

ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет⁽²⁾

mat@bionet.nsc.ru

Most of the prokaryotes live in complex laminated structures – bacterial mats or biofilms. Spatial distribution of species' representatives may play a significant role in local microbial cooperation and competition. Migration processes in populations are important evolutionary factors for such communities. Interacting with the other evolutionary factors, they significantly affect the dynamics of allelic frequencies in populations of the community. We needed a simulation tool, which could describe the object of investigation on the different levels of biological organization, in order to take into account ecological, migration, transport, population, metabolic and genetic processes and their combinations. Therefore, we used for our purpose a software package Haploid Evolutionary Constructor 3D (elaboration of earlier introduced Haploid Evolutionary Constructor [1]). We analyzed the “Poisoner-prey” models in spatial environments of different structure. It has been shown, that population dynamics and evolution of both “poisoner” and “prey” significantly depend on cells localization, presence/absence of chemotaxis ability and spatial environment structure. We also investigated the model of mutation emergence in spatial distributed inhibitory trophic cycles. The models of this type have expressed correlation between the population dynamics and location of mutation cells origin, as well as the flow direction. The modeling of horizontal gene transfer in fluctuating environmental conditions has shown that system dynamics depends on flow direction, presence/absence of chemotaxis ability and ability to compensate lack of substrates.

1 Материалы и методы

В природе прокариоты живут в составе огромных сообществ, эволюция которых зачастую не может быть редуцирована до эволюции отдельных особей или популяций. Одним из основных инструментов исследования эволюционных механизмов в таких сообществах является математическое и компьютерное моделирование. Разработанный нами программный комплекс «Гаплоидный эволюционный конструктор» (ГЭК) позволяет описывать сообщество

на генетическом, метаболическом, популяционном и экологическом уровнях организации. ГЭК позволяет исследовать модели как в среде с полным перемешиванием субстратов и клеток (0D) [1,2] так и в средах с пространственным распределением (1D, 2D и 3D)..

2 Результаты и обсуждение

Построена модель эволюции прокариотического сообщества вида «отравитель-жертва», состоящего из двух популяций. Популяция P1 – отравляет популяцию P2 субстратом s2, в то время как P2 кормит популяцию P1 субстратом s1. В этой модели наблюдаются различные динамические режимы (стационарные, колебательные). Исследовалась эволюция популяций P1 и P2 в модели 0D. Скорость потери (исходно одинакового) генетического разнообразия популяции – вымывание слабоприспособленных аллелей – почти в два раза выше для жертв P2. Введение пространственной компоненты усложняет поведение сообщества и делает его более устойчивым к мутациям. Наличие популяции жертвы, безусловно необходимое для жизнедеятельности всего сообщества в 0D-среде (среда с полным перемешиванием), не является таковым для всех регионов пространственно распределённого сообщества, даже для случая 1D-среды. Фактически, наличие жертв-производителей субстрата необходимо только в некоторых районах пространства, если в дальнейшем этот субстрат может транспортироваться в другие районы (например, с помощью протока). Исследованы пространственно распределённые модели изменения генетической сложности симбиотического прокариотического сообщества. Ранее было показано влияние условий окружающей среды на режимы эволюции такого сообщества: в жёстких условиях среды наблюдалось усложнение генетической структуры сообщества, тогда как в мягких условиях – упрощение. Показано, что пространственная неоднородность в прокариотических сообществах может обуславливать большую вариативность в скорости протекания эволюционных процессов. В частности, в 1D-модели наблюдается значительно более сильные различия в скорости эволюции по сравнению с 0D-случаем. Среднее время потери генетического разнообразия у жертв и отравителей различается примерно в 10 раз, в

то время, как в 0D случае мы наблюдали разницу только в ~2 раза.

Программа доступна по адресу: <http://evol-constructor.bionet.nsc.ru>

3 Выводы

1. Разработан комплекс программ, позволяющий моделировать сообщества прокариот как с учётом факторов пространственного распределения, так и с учётом генетической изменчивости.

2. Показано, что пространственная локализация клеток в исследуемых моделях популяций, влияет на интенсивность отбора и скорость их эволюции.

3. В системах с ортогональным протоком и диффузией пространственная неоднородность может приводить к возникновению хаотоподобной динамики численностей популяций, однако генетическое разнообразие (набор частот аллелей) при этом устойчиво.

4. Факторы миграции (хемотаксис) вкупе с неоднородным пространственным распределением

клеток и веществ могут существенно влиять на жизнь прокариотических сообществ, что проявляется как в популяционной динамике, так и в изменении генетического разнообразия в популяциях

Благодарности

Работа частично поддержана грантом РФФИ №13-04-00620, стипендией Президента Российской Федерации, Программой Президиума РАН 28.

Список литературы

- [1] Lashin S.A., Matushkin Yu.G. (2011/2012) Haploid evolutionary constructor: new features and further challenges // *In Silico Biol.* V.11, 125-135.
- [2] Lashin et al. (2012) Computer modeling of genome complexity variation trends in prokaryotic communities under varying habitat conditions // *Ecological Modelling*, 2012, V.224, 124-129.

Оценка времени преодоления длинного свободно-энергетического барьера

А. В. Финкельштейн

Институт белка РАН
afinkel@vega.protres.ru

This communication presents a simple but rather general analytical estimate of the characteristic time of crossing a long, high and arbitrary bumpy free energy barrier in the course of a chemical, biochemical or physical reaction.

1 Введение

Многие важные химические, биохимические и биофизические реакции, – такие, как полимеризация^{1,2} (Рис.1) или агрегация белков, а также самоорганизация³ белка или РНК, – включают ряд последовательных шагов, связанных с пересечением длинного свободно-энергетического барьера.

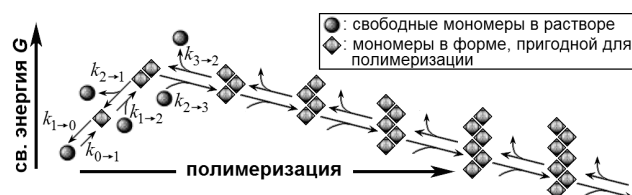
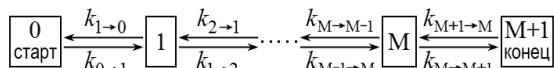


Рисунок 1. Схема процесса полимеризации белков.^{1,2} Форма мономера, пригодная для полимеризации, неустойчива в отдельно взятой молекуле и в очень коротком полимере; длинные же полимеры стабильны. $k_{i \rightarrow i+1} \equiv c \times k_{i \rightarrow i+1}^0$ (где c – концентрация свободных мономеров) – константа скорости перехода из состояния i в следующее состояние $i+1$, а $k_{i+1 \rightarrow i}$ константа скорости обратного перехода из $i+1$ в i .

В 1907 году московский ученый А. Раковский дал общее решение систем кинетических уравнений, описывающих последовательные реакции⁴:



Оно основано на трудоемком численном расчете собственных значений многомерных матриц, отвечающих таким системам уравнений.

Однако в том случае, когда свободные энергии промежуточных состояний много выше, чем свободные энергии и начального, и конечного состояний, можно применить квазистационарное приближение, широко используемое в химической кинетике^{5,6} (и заключающееся в том, что населенности промежуточных состояний $i=1, \dots, M$ не меняются, т.е. $dn_i/dt=0$, а $-dn_0/dt = dn_{M+1}/dt = I$, в результате чего поток

I не меняется по всему ходу реакции). В результате можно получить^{2,7} простую оценку времени преодоления изображенного на Рис.1 барьера и в прямом, и в обратном направлении:

$$t_{0 \rightarrow \dots \rightarrow M+1} \cong \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \left[\frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T} \right], \quad (1)$$

$$t_{M+1 \rightarrow \dots \rightarrow 0} \cong \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \left[\frac{G_{j-1} - G_{M+1}}{k_B T} \right]. \quad (2)$$

Здесь $\tau_j \equiv \frac{1}{k_{j-1 \rightarrow j}}$, $\exp \left[\frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T} \right] \equiv \frac{k_{1 \rightarrow 0}}{k_{0 \rightarrow 1}} \times \dots \times \frac{k_{j-1 \rightarrow j-2}}{k_{j-2 \rightarrow j-1}}$, k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура.

Однако то же квазистационарное приближение дает возможность⁸ выразить населенности промежуточных состояний n_i ($i=1, \dots, M$) через n_0 и n_{M+1} ,

$$\begin{aligned} n_i = \exp \left[\frac{G_0 - G_i}{k_B T} \right] n_0 \cdot \frac{\sum_{j=i+1}^{M+1} \tau_j \exp \left[\frac{G_j - G_i}{k_B T} \right]}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \left[\frac{G_j - G_i}{k_B T} \right]} \\ + \exp \left[\frac{G_{M+1} - G_i}{k_B T} \right] n_{M+1} \cdot \frac{\sum_{j=1}^i \tau_j \exp \left[\frac{G_j - G_i}{k_B T} \right]}{\sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \exp \left[\frac{G_j - G_i}{k_B T} \right]}, \end{aligned} \quad (3)$$

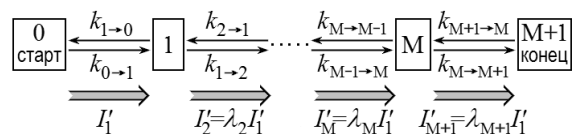
и показать, что dn_i/dt ($i=1, \dots, M$) не равны 0.

Следовательно, необходимо рассмотреть следующее, более высокое приближение, принимающее во внимание изменение населенностей промежуточных состояний в ходе реакции.

2 Результаты и обсуждение

2.1 Более корректная модель преодоления барьера

Если в квазистационарном приближении поток I не меняется по всему ходу реакции, то теперь мы должны рассмотреть более реалистичную схему



в которой поток I' по ходу реакции меняется.

В результате, система уравнений для потоков получается в следующем виде (здесь, для простоты,

мы рассмотрим только «прямой» поток, т.е. случай, в котором $n_{M+1}=0$). Соответствующая система уравнений

$$\begin{cases} n_0 - (k_{1 \rightarrow 0}/k_{0 \rightarrow 1})n_1 = \tau_1 \cdot I'_1 \\ \dots \\ n_{i-1} - (k_{i \rightarrow i-1}/k_{i-1 \rightarrow i})n_i = \tau_i \cdot \lambda_i I'_i \\ \dots \\ n_M = \tau_{M+1} \cdot \lambda_{M+1} I'_1, \end{cases} \quad (4)$$

отличающимся от системы уравнений, отвечающей традиционному квазистационарному приближению, только заменой множителей τ_i на $\tau_i \lambda_i$ ($i=1, \dots, M+1$, причем $\lambda_1=1$). Теперь время преодоления барьера в прямом направлении есть

$$t_{0 \rightarrow \dots \rightarrow M+1} = \sum_{j=1}^{M+1} \tau_j \lambda_j \exp \left[\frac{G_{j-1} - G_0}{k_B T} \right], \quad (1a)$$

и таким же образом (за счет введения пока не определенных коэффициентов λ_j) модифицируется и формула (2) для оценки времени преодоления барьера в обратном направлении, и формула (3) для расчета населенностей промежуточных состояний.

Дальнейшие расчеты делаются в предположении постоянства формы потока ($d\lambda_i/dt=0$ для всех i), которое является обобщением квазистационарного приближения.

Согласно системе (4) и приведенной в данном разделе уточненной схеме потока, $I'_i \equiv \lambda_i I'_1 = -\frac{d}{dt} \left(\sum_{j=0}^{i-1} n_j \right)$. Из модифицированной (за счет включения $\tau_i \lambda_i$ вместо τ_i и использования $n_{M+1}=0$) формулы (3) следует⁸, что $\lambda_i I'_1 = I'_1 \cdot \sum_{j=0}^{i-1} \frac{n_j}{n_0}$. Иначе говоря,

$$\lambda_i = 1 + \sum_{j=1}^{i-1} \frac{n_j}{n_0}, \quad (5)$$

т.е. λ_i растет с i , но при этом, т.к. n_j не превосходит термодинамически-равновесной (по отношению к n_0) населенности состояния i , то есть

$$\lambda_i \leq 1 + \sum_{j=1}^{i-1} \exp \left[\frac{G_0 - G_j}{k_B T} \right]. \quad (6)$$

Значит, если все свободные энергии интермедиатов высоки, то все λ_i близки у 1, и ранее полученная оценка (1) времени преодоления барьера – удовлетворительна.

2.2 Время преодоления сложного барьера: общий случай

Однако ситуация меняется, если перед барьером с высокой свободной энергией находится ряд состояний с низкой (Рис. 2).

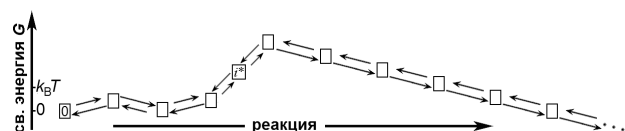


Рисунок 2. Схема реакции, где состояния с низкой свободной энергией предшествуют стадии i^* , где начинается высокая ($\gg k_B T$) свободная энергия барьера.

При этом $\lambda_i \approx \sum_{j=0}^{i-1} \exp \left[\frac{G_0 - G_j}{k_B T} \right]$ до $i \leq i^*$, когда начинается значительный рост свободной энергии. Здесь величина λ практически достигает своего максимума $\lambda_i \approx \sum_{j=0}^{i-1} \exp \left[\frac{G_0 - G_j}{k_B T} \right]$ и далее почти не меняется.

Таким образом, окончательное выражение для характерного времени пересечения сложного барьера есть

$$t_{0 \rightarrow \dots \rightarrow M+1} \approx \left\{ \sum_{j=0}^{i^*-1} \exp \left[\frac{-G_j}{k_B T} \right] \right\} \times \left\{ \sum_{j=i^*}^{M+1} \tau_j \exp \left[\frac{G_{j-1}}{k_B T} \right] \right\}. \quad (7)$$

Развивая изложенные в книге⁹ соображения, это уравнение можно обобщить для оценки времени пересечения энергетического барьера в процессе диффузии:

$$t_{\text{diff-barrier}} \approx \left\{ \frac{1}{l_0} \int_0^{l^*} \exp \left[\frac{-E(l)}{k_B T} \right] dl \right\} \times \left\{ \frac{1}{|\bar{v}|} \int_{l^*}^{l^{**}} \exp \left[\frac{E(l)}{k_B T} \right] dl \right\}. \quad (8)$$

Здесь $E(l)$ – потенциальная энергия молекулы в точке l ; l^* , l^{**} – границы энергетического барьера; l_0 – длина свободного пробега молекулы; $|\bar{v}|$ – средняя скорость диффузии молекул (причем $D = \frac{1}{2} l_0 |\bar{v}|$ – коэффициент диффузии).

3 Благодарности

Я благодарен В.В. Филимонову, А. Croce и G. Van der Zwan за ценные советы.

Работа была поддержана грантом № 14-24-00157 Российского научного фонда.

Список литературы

- [1] F. Oosawa, S. Asakura, K. Hotta, N. Imai, T. Ooi. G-F transformation of actin as a fibrous condensation. *J. Polym. Sci.* **1959**, 37, 323–336.
- [2] A. Rakowski. Kinetik der Folgereaktionen erster Ordnung. *Z. Phys. Chem.* **1907**, 57, 321–340.
- [3] А.В. Финкельштейн, О.Б. Птицын. *Физика белка*. 4-е дополненное издание. Лекции 8, 19–21. М.: Книжный Дом Университет, 2012.
- [4] F. Ferrone. Analysis of protein aggregation kinetics. *Methods Enzymol.* **1999**, 309, 256–274.
- [5] H. Pelzer, E. Wigner. Über die Geschwindigkeitskonstante von Austauschreaktionen. *Z. Phys. Chem.* **1932**, B15, 445–471.
- [6] Н.М. Эмануэль, Д.Г. Кнорре. *Курс химической кинетики*. 4-е изд. Гл. II, III, V (§§ 2, 3). 1984. — М.: Высшая Школа.
- [7] R. Becker, W. Döring. Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen. *Ann. Physik* **1935**, 24, 719–749.
- [8] Finkelstein A.V. Characteristic time of crossing a long ragged free energy barrier. Preprint *arXiv:1405.1621v1 [physics.chem-ph]* **2014**.
<http://arxiv.org/abs/1405.1621v1>.
- [9] R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. *The Feynman Lectures on Physics*. Vol. 1, chapter 43, §5. Addison-Wesley Publishing Company, Inc., Reading, MA – Palo Alto – London, 1963.

Молекулярные взаимодействия в моделях с периодическими граничными условиями

А.В. Теплухин

Институт математических проблем биологии РАН

tepl@impb.psn.ru

The problem of implementation of long-range potentials for the molecular simulation under the periodical boundary conditions is discussed.

Современные версии силовых полей позволяют рассчитать с высокой точностью структурные и термодинамические характеристики различных веществ, используя потенциалы кулоновского и леннард-джонсовского типа для невалентных взаимодействий и простой гармонический потенциал (закон Гука) для учета деформации валентных углов и химических связей.

Помимо поиска параметров потенциалов, компьютерное моделирование водных растворов биополимеров требует решения дополнительных задач, характерных для конденсированного состояния. Из-за ограниченности вычислительных ресурсов приходится рассматривать модели конечного размера, вводя периодические граничные условия (далее – ПГУ).

Полностью устраняя поверхностные эффекты, ПГУ делают моделируемую систему безграничной, но при этом она приобретает несвойственную жидкостям трансляционную симметрию. Следует отметить, что погрешность, вносимая искусственной периодичностью, «нейтрализуется» экстраполяцией к термодинамическому пределу результатов расчетов систем различного размера. В то же время именно периодичность позволяет получить удобные для расчета энергии системы формулы, учитывающие не только взаимодействия частиц в основной ячейке, но и с их образами, заполняющими окружающее пространство.

Наибольшую известность получили два, крайних по своей сути, способа расчета потенциальной энергии моделей с ПГУ: метод ближайшего образа и метод Эвальда, основанный на преобразовании «решеточных» сумм в быстро сходящиеся ряды [1]. В первом случае учитывается взаимодействие только с одним (ближайшим) образом частицы основной ячейки, во втором – со всеми её 3D-периодическими образами.

В современной практике метод ближайшего образа применяется редко, причем не только из-за введения серьезных погрешностей в исследуемую модель, но и из-за низкой вычислительной эффективности (квадратичная зависимость от числа частиц). В то же

время аналоги метода Эвальда, использующие сеточные аппроксимации зарядового распределения (например, PME [2]), напротив, получили широкое распространение в моделировании, обеспечивая и высокую точность, и производительность типа $N \ln N$ (N – число частиц).

В теории алгоритмов понижение вычислительной трудоемкости до $N \ln N$ считается очень крупным достижением, однако даже и в этом случае удвоение линейного размера модели потребует увеличения времени работы компьютера более чем в десять раз. Радикальным средством для устранения проблемы роста размера модели является доменная (пространственная) декомпозиция [3]. Поскольку при этом большая исходная задача разбивается на несколько одновременно решаемых подзадач меньшего размера (количество процессоров растет пропорционально числу доменов), то затраты календарного времени сокращаются, стремясь к значениям для моделей, соответствующих размерам подзадач.

Следует отметить, что максимальная производительность параллельных вычислений по такой схеме достижима лишь при условии статистической независимости частиц, одновременно изменяющих свое положение в пространстве. В свою очередь, выполнение этого требования обеспечивается путем искусственного ограничения радиуса межмолекулярных взаимодействий.

Основная цель данной работы – выяснить, сколь сильно искажаются результаты расчета структурных характеристик воды при использовании различных способов сферически-симметричного ограничения радиуса взаимодействий.

Расчеты выполнены на суперкомпьютере «Ломоносов» в МГУ, г. Москва (<http://parallel.ru/cluster>).

Список литературы

- [1] Ewald P.P. *Annalen der Physik*, volume 369(3), pages 253-287, 1921.
- [2] Darden T., York D., Pedersen L. *J. Chem. Physics*, volume 98, pages 10089-10092, 1993.
- [3] Теплухин А.В. *Журнал структурной химии*, том 54, выпуск (№) 1, с. 71-81, 2013.

Possible mechanism of amyloid formation

O.V. Galzitskaya, N.V. Dovidchenko, M.Yu. Suvorina, O.M. Selivanova, A.K. Surin, A.V. Finkelstein

Institute of Protein Research, RAS, Pushchino
ogalzit@vega.protres.ru

In this work a kinetic model of the process of formation of amyloid protofibrils is suggested which allows calculation of the size of the nuclei using only kinetic data. In addition to the stage of primary nucleation, which is believed to be present in many protein aggregation processes, the given model includes both linear growth of protofibrils (proceeding only at the cost of attaching of monomers to the ends) and exponential growth of protofibrils at the cost of growth from the surface, branching, and fragmentation with the secondary nuclei. Theoretically, only the exponential growth is compatible with the existence of a pronounced lag-period (which can take much more time than the growth of aggregates themselves).

1 Introduction

First major advances in the understanding of the rate laws which drive protein polymerization reactions were done in the work by Oosawa *et al.* [1]. The authors have shown that the process of actin filament formation can be successfully approximated by model which consists of two stages - primary nucleation and consecutive joining of monomers (the model of the so called "linear growth"). To the main results of this work one should attribute the analytical solution of the rate equations, which has shown that, in such a kinetic scheme, the fibril mass accumulation during the initial aggregation phase (i.e., the time when still a small amount of aggregates exists) follows the quadratic dependence on time. Later this model was generalized as described in [2] for different special cases. However, the prediction of quadratic dependence of fibril mass accumulation on time during initial phase has failed for hemoglobin S in sickle cell anemia [3] which led to the next major step in the understanding of kinetic features on protein aggregation. To explain the observed effect of "extreme autocatalysis" and the strong concentration dependence, Ferrone *et al.* developed a model of "heterogeneous nucleation" [4]. This model assumes the following events: first, in the normal course of nucleation, a protofibril is formed, and then, on its surface, additional protofibrils can be formed. The concept of heterogeneous nucleation was a new and important contribution to the theory of protein aggregation. Moreover, it follows from this model, that the amount of available surface for aggregation (addition of monomers) increases mainly due to the increase in the size of the aggregate (because the surface of protofibrils can also produce nuclei), which results in a comparatively long lag-period at the beginning of the process and a very rapid fibril mass accumulation ("exponential" growth, rather than "quadratic") after the lag-period.

Despite all the variety of scenarios and models used to explain characteristic kinetic features of the amyloid self-assembly process, there are still questions to answer because of technical difficulties; it is not always clear how individual stages influence the course of the reaction in general, since one should use simplifications or numerically simulate the kinetic scheme with a very large number of parameters. In this work we suggest a generalized model where different regimes of growth are considered.

2 Results and Discussion

2.1 Kinetic curves of ThT fluorescence

The ThT fluorescence as a function of incubation time was obtained for samples of insulin and LysPro insulin at concentrations of 2, 4, 6, 8, 10, and 15 mg/ml at 37 °C in 20% acetic acid (pH 2.0) containing 140 mM NaCl (i.e., conditions where insulin is known to be monomeric). The increase in ThT fluorescence intensity, in a wide range of protein concentration (2-15 mg/ml), follows the typical sigmoid pattern at all concentrations and has common features (look like a classical three-steps curve – showing the nucleation (with lag-time), elongation, and maturation phases of fibril formation). However, the lag-time values decreases with increasing insulin concentration and almost do not change at insulin concentrations of 10-15 mg/ml, which agrees with the data of Foderà *et al* [5]. It should be noted that one can see changes in the kinetic profiles between insulin and LysPro insulin at relatively low insulin concentrations, particularly at 2 and 4 mg/ml. At 2 mg/ml, the lag-phase of insulin and LysPro insulin varies from 7 to 12 hours, and at 4 mg/ml – from 5 to 10 hours, correspondingly.

According to our theory, one can distinguish some mechanism of growth on the basis of kinetic data. Thus, the small (<0.2) value of L_{rel} (the lag-time to the growth time ratio) together with independence of L_{rel} on the total concentration M_{Σ} of protein in solution determines applicability of the linear regime of growth, and in case of inapplicability of the latter consideration of the exponential mechanism of growth is required. We have $L_{rel} \approx 2-3$, which means that it is definitely an exponential growth scenario for both of insulins. One can roughly define three types of possible mechanisms of exponential growth: growth from the surface, bifurcation, and fragmentation. Despite the difference of the processes, in kinetic experiment fragmentation and bifurcation show a very similar behavior if the size of the secondary nucleus is equal to zero. According to our theory, there is no

chance to distinguish between these two scenarios of exponential growth without direct experiments demonstrating what exact scenario takes place in the given case. However, the behavior of kinetic dependencies in the case of growth from the surface scenario differs from that in the fragmentation/bifurcation scenario.

One of the conclusions that can be made from our theory is that the dependence of $\ln T_2$ (T_2 being the transition time) on $\ln[M_\Sigma]$ in the case of exponential growth must be linear and moreover, in the case of growth from the surface its tangent coefficient $k = \frac{d(\ln T_2)}{d(\ln[M_\Sigma])}$ must

be -1, while in the case of the bifurcation scenario (in our case the branching process was determined to be the primary one, according to the results on EM data) it must

be $-\frac{n_2+1}{2}$ where n_2 is the size of the secondary nucleus.

The experiments support our theory resulting in linear dependence of $\ln T_2$ on $\ln[M_\Sigma]$. Calculations of the tangent coefficient give -0.52 ± 0.13 for insulin and -0.40 ± 0.51 for LysPro insulin which means that, according to our theory, $n_2 = -1 - 2 \frac{d(\ln T_2)}{d(\ln[M_\Sigma])}$ is very close to zero

for the “bifurcation” scenario.

2.2 Modeling of insulin amyloid formation

We demonstrated that the linear growth model can be applied only when $L_{rel} < 0.2$, where L_{rel} is the ratio of the lag-period time to the characteristic time of transition of protein molecules into amyloid aggregates. The kinetics of formation of insulin and LysPro insulin amyloids is exponential because L_{rel} is about 2 and 3, correspondingly. It should be noted that the first who noticed such behavior of kinetics of amyloidogenesis for insulin was Fodera *et al.* [5]. We found $\langle L_{rel} \rangle$ for the kinetic data from that work to be ~ 5 , which is not equal to L_{rel} what we get in our experiments, but it could be addressed to different experiment conditions. We analyzed data from Fodera's work and obtained $n_2 = -0.48 \pm 0.16$ (i.e., the size of the secondary nucleus is close to zero) and $n^* = 1.13 \pm 0.19$ (i.e., the size of the primary nucleus close to 1). From our EM data we can say that the insulin protofibrils have the points of growth situated along the length of the growing fibril, which lead to the formation of a fibrillar amyloid layer. This scenario is a form of the bifurcation scenario of amyloid aggregate growth which was reported recently for glucagon and A β 42 peptide. From the dependence $\ln T_2$ on $\ln[M_\Sigma]$ we obtained that the size of the secondary nucleus is zero, that means that the initiation energy is connected with deformation of the protofibril rather than with the deformation of the adhering monomer. Moreover a comparison of L_{rel} obtained in the experiments with different protein concentrations showed that L_{rel} is virtually independent of the concentration of insulin and LysPro monomers. According to our theory, for the bifurcation scenario $L_{rel} = \text{const} \cdot (n^* - n_2 - 1) \cdot \ln[M_\Sigma]$ for bifurcation, where $[M_\Sigma]$ is the initial concentration of monomers, n_2 is the size of secondary nucleus, and n^* is the size of the primary nucleus (i.e., the number of

monomers in the most unstable intermediate of the growing protofibril).

So, the virtual independence of L_{rel} on $[M_\Sigma]$, as in the case of insulin or LysPro insulin, is possible only if the size of primary nucleus n^* is close to 1. This result can be verified by a direct calculation of n^* from the experimental data by plotting the experimental points in the coordinates

$(L_{rel}, \ln[M_\Sigma])$. Given $n^* = 1 + n_2 - \frac{d(L_{rel})}{d(\ln[M_\Sigma])}$ one easily obtains (with n_2 taken from the dependence $(\ln T_2, \ln[M_\Sigma])$) that $n^* = 0.81 \pm 0.54$ for insulin and $n^* = 0.51 \pm 2.05$ for LysPro insulin.

3 Conclusions

In order to obtain a deeper understanding of the insulin fibrillation process, experimental and theoretical approaches have been combined in our study. In addition to the amyloid fibrillogenesis of zinc-free recombinant human insulin, the amyloid fibrillogenesis of the LysPro human analog insulin (LysPro insulin) has been investigated for the first time by ThT fluorescence, electron microscopy, X-ray diffraction, and theoretical modeling. According to ThT fluorescence and EM data, human regular insulin and LysPro insulin have different lag-time of fibril formation (especially at 2-4 mg/ml). The morphology of both regular and LysPro human insulin fibrils is identical. In the case of insulin and LysPro insulin we observed exponential growth of amyloid fibrils following the “bifurcation + lateral growth” scenario. In accord with the developed theory and the experimental data we obtained that the size of the primary nucleus is equal to one monomer and the size of the secondary nucleus is zero in both insulin and LysPro insulin. The knowledge of the lag-phase period can help to guide an important medical task of developing insulin analogues with pharmacokinetic characteristics different from those of regular insulin, and in particular analogues with a longer lag-phase of amyloid formation.

References

- [1] Oosawa, F. et al. Transformation of Actin as a Fibrous Condensation. *J. Polym. Sci.*, 37, 323-336, 1959.
- [2] Frieden, C.; Goddette, D.W. Polymerization of Actin and Actin-Like Systems: Evaluation of the Time Course of Polymerization in Relation to the Mechanism. *Biochemistry*, 22, 5836-5843, 1983.
- [3] Hofrichter, J. et al. Kinetics and Mechanism of Deoxyhemoglobin S Gelation: A New Approach to Understanding Sickle Cell Disease. *PNAS*, 71, 4864-4868, 1974.
- [4] Ferrone, F.A. et al. Kinetic Studies on Photolysis-Induced Gelation of Sickle Cell Hemoglobin Suggest a New Mechanism. *Biophys. J.*, 32, 361-380, 1980.
- [5] Fodera, V. et al. Secondary Nucleation and Accessible Surface in Insulin Amyloid Fibril Formation. *J. Phys. Chem. B*, 112, 3853-3858, 2008.

Acknowledgements

This study was supported in part by the Russian Science Foundation (14-14-00536), Russian Academy of Sciences (programs "Molecular and Cell Biology").

Различные структурные мотивы в белках, образованные спиралями, как объекты для распознавания с помощью спектрально-аналитического метода

Л.И. Куликова, А.Н. Панкратов, В.Р. Руднев, Ф.Ф. Дедус

Институт математических проблем биологии РАН
likulikova@mail.ru

Разработанный авторами комбинированный подход к решению задач анализа пространственной структуры белков на основе аналитического описания основной цепи белковой глобулы и спектрального метода распознавания повторов успешно применялся для распознавания структурных мотивов на примере α - α -углов. Нами изучены некоторые супервторичные структуры белковых молекул, в образовании которых участвуют спирали, и все полученные знания использованы при адаптации разработанного метода для распознавания структурных мотивов белковых молекул.

Для предсказания пространственной структуры белков необходимо знать все возможные конформации полипептидной цепи и структуры, а также принципы укладки полипептидной цепи в пространственные структуры. Ранее были разработаны простые правила укладки белковой цепи [1], приведшие к построению структурных деревьев, которые описывают многообразие белковых структур. Успешное решение задачи предсказания трехмерной структуры белка напрямую связано с разработкой информационных технологий. В частности, необходимо научиться с высокой точностью распознавать структурные мотивы в известных структурах белков, что может способствовать построению соответствия между первичной и третичной структурой белка. В связи с этим, в настоящее время объектом пристального внимания исследователей являются элементы пространственной структуры белков, структурные мотивы, состоящие из двух и более элементов вторичной структуры и имеющих уникальные укладки полипептидной цепи в пространстве. Такой интерес к структурным мотивам обусловлен уникальностью структур и их возможной ролью в процессе сворачивания белков. Структурные мотивы могут быть использованы в качестве стартовых структур для поиска возможных упаковок полипептидной цепи.

Созданный авторами программно-аналитический комплекс служит для распознавания супервторичных структур в глобулярных белках с решенными 3D структурами методами рентгеноструктурного анализа и ядерно-магнитного резонанса. Для этого были получены характеристические профили структур

белков, представленных в формате PDB, а потом применен спектральный алгоритм поиска заданного паттерна [2, 3] супервторичной структуры в исследуемых белках. Уникальные белковые профили получались путем аналитического описания координат C_α -атомов основной цепи белковой глобулы. Первым объектом для распознавания был выбран один из часто встречаемых структурных мотивов в гомологичных и негомологичных белках - α - α -уголки. Эта супервторичная структура образована двумя соседними по полипептидной цепи α -спиралями, связанными между собой разной длины перетяжкой и упакованными в пространстве ортогонально. В белках α - α -уголки встречаются в форме левой суперспирали. Их последовательности имеют определенное расположение в цепи гидрофобных, гидрофильных и глициновых остатков. Нами найдено 110 α - α -углов в базе данных PDB, соответствующих заданному эталону 1D1L C_α : 15-37 [3].

На следующем этапе исследований было решено расширить спектр объектов распознавания. Известны и другие структурные мотивы, в образовании которых участвуют спирали: α - α -шпильки, L-образные, V-образные структуры и др.

α - α -Шпильки - это супервторичная структура из двух соседних по цепи α -спиралей, которые связаны перетяжкой и упакованы антипараллельно. α - α -Шпилька может быть левой или правой в зависимости от того, как расположена вторая α -спираль относительно первой - справа или слева. Длина перетяжек между спиралями тоже может быть разной, при этом каждая стандартная α - α -шпилька должна иметь строго определенное и свойственное только ей расположение в цепи гидрофобных, гидрофильных и глициновых остатков [4].

L-Образные структуры образованы двумя спиралями. Особую роль в образовании таких структур играет пролин, именно он способствует излому между двумя α -спиралями. L-Образные структуры могут быть правыми или левыми [5].

В образовании V-образных структур также участвуют две α -спирали. Они очень похожи на α - α -шпильки, у которых сильно удалены друг от друга несвязанные концы α -спиралей, также похожи на L-образные структуры. В V-образных структурах α -спирали имеют длину, как правило, не превышающую трех-четырёх витков.

Наше внимание привлекли также некоторые ранее нами не изученные вторичные структуры полипептидных цепей: полипролиновая спираль (poly(PRO))II и спираль (3₁₀)_R. Весь наш опыт работы с белками связан с супервторичными структурами, в состав которых входят α -спирали. Потому как именно правая α -спираль оптимально плотно упакована, именно она из всех видов спиралей преобладает в белках. Вероятно, это связано с тем, что является более стабильным элементом вторичной структуры. Левых α -спиралей в белках практически нет, практически нет в белках и спиралей π , 27. В белках встречаются спирали 3₁₀, в основном, правые, в виде коротких фрагментов. Есть очень важная спираль, полипролиновая спираль, представляющую собой довольно растянутую левозакрученную спираль. Она входит в состав коллагена в виде правозакрученной суперспирали, состоящей из трех левозакрученных спиралей (poly(PRO))II. Если в α -спирали приходится на один виток 3,6 остатка, то в этой спирали на виток приходится 3 остатка.

Нами изучены выше описанные структуры, и все полученные знания использовались при адаптации разработанного метода для распознавания структурных мотивов белковых молекул.

Работа выполняется при поддержке грантов РФФИ № 14-07-00924, 14-07- 31306, 14-07-31196.

Список литературы

- [1] Efimov A.V. Standard Structures in Protein // *Prog. Biophys. Molec. Biol.*, 1993, Vol.60, Pp.201-239.
- [2] Pankratov A.N., Gorchakov M.A., Dedus F.F., Dolotova N.S., Kulikova L.I., Machortykh S.A., Nazipova N.N., Novikova D.A., Olshevets M.M., Pyatkov M.M., Rudnev V.R., Tetuev R.K., Filippov V.V. Spectral Analysis for Identification and Visualization of Repeats in Genetic Sequences // *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2009, Vol.19, №4, Pp.687-692.
- [3] Руднев И.Р., Панкратов А.Н., Куликова Л.И., Дедус Ф.Ф., Тихонов Д.А., Ефимов А.В. Распознавание и анализ устойчивости структурных мотивов типа α - α -уголок в глобулярных белках // *Математическая биология и биоинформатика*, 2013, Т.8., №2, с.398-406. http://www.matbio.org/2013/Rudnev_8_398_pdf.
- [4] Brazhnikov E.V. and Efimov A.V. Structure of α - α -Hairpins with Short Connections in Globular Proteins // *Molecular Biology*, Vol. 35, No.1, 2001, pp. 89–97.
- [5] Ефимов А.В. L-Образная структура из двух α -спиралей с остатком пролина между ними // *Молекулярная биология*, 1992, Т.26, с.1370-1376.

Theoretical study of various configurations of Quercetin and Dihydroquercetin

E. Gonzalez⁽¹⁾, V. Palacios⁽¹⁾, M. Solis⁽¹⁾, C. Sanchez⁽¹⁾, V. Poltev⁽¹⁾, M. Deryabin⁽²⁾, A. Gavrilov⁽³⁾,
A. Deriabina⁽¹⁾

Benemerita Universidad Autonoma de Puebla, Puebla, 72570, Mexico⁽¹⁾, Radiophysical Research
Institute, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia⁽²⁾, Institute for Biological Instrumentation, 142290
Pushchino, Russia⁽³⁾
gonzalez@cfm.buap.mx

Flavonoids are naturally occurring compounds. They are secondary metabolites of plants with anti-inflammatory and antioxidant properties that proved to be helpful in the prevention and treatment of cardiovascular and hepatic diseases and cancer. In this work we study quercetin (Q), one of the most abundant flavonoids in nature, and its derivative - dihydroquercetin (DHQ). Both of them possess five hydroxyl (OH) groups, which play important role in antioxidant activity and in the interactions with enzymes. The orientation of each of five OH groups modifies the energy, geometry and physical properties of Q and DHQ molecules. We analyzed these changes for all the possible orientation of OH groups using HF/6-31G(d,p) method. As the result, six configurations are proposed as possible candidates to be used in future theoretical studies of Q and DHQ with proteins.

1 Introduction

The use of natural antioxidants in areas of great impact to the health of consumers, such as food, pharmaceutical and medical, is gaining importance. In this respect, quercetin (Q) and dihydroquercetin (DHQ) have received much attention due to their high antioxidant activity and potential application in preventing and treatment of serial of diseases [1]. Although the structure of Q and DHQ is well known (fig.1), the structure-properties relationship and the effect of the latter on the radical scavenging mechanism are still unclear. This is the reason why a great number of studies have been carried out around this subject for several decades. Because flavonoids carry out their radical scavenging activity by donating their hydrogen atoms (H-atoms), some experimental and computational studies have established important parameters, such as bond dissociation enthalpies (BDEs) and ionization potentials (IPs) [2].

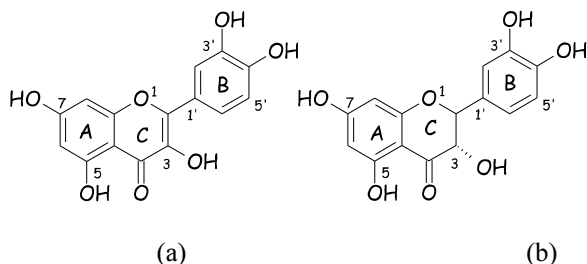


Fig. 1. Structure and atom numbering of quercetin (a) and dihydroquercetin (b)

As we can observe from the Fig.1, Q and DHQ have five

hydroxyl group at 3, 5, 7, 3' and 5' positions. In experimental data of complexes of this flavonoids with proteins, the orientations of these groups are not outlined, besides in some cases even the orientation of the ring B is not determined [3]. Ring B is considered to be in *anti* orientation when OH3' and OH3 groups are in opposite positions (as in Fig.1). In interactions of flavonoids with some enzymes different orientation of OH groups and B ring can provoke important differences in configurations, that's why the study of most favorable configurations and the energy differences, which each OH group can provoke, is important. In this work we studied these possible orientation and chose the subset of most probable from the analysis of their characteristics.

2 Methods

We perform *ab initio* calculation using Hartree-Fock approximation and 6-31G(d,p) basis set implemented in Gaussian 09 package [4].

3 Results

All possible combinations of the five OH group orientations give in total 32 configurations. However, configurations involving orientation H3' towards H4' are not stabilized due to the repulsive forces. So only 24 configurations for Q and DHQ were optimized. In Fig.2 we present the configurations I and II that resulted in the most favorable energies for quercetin, the corresponding energy values are listed in Table.1.

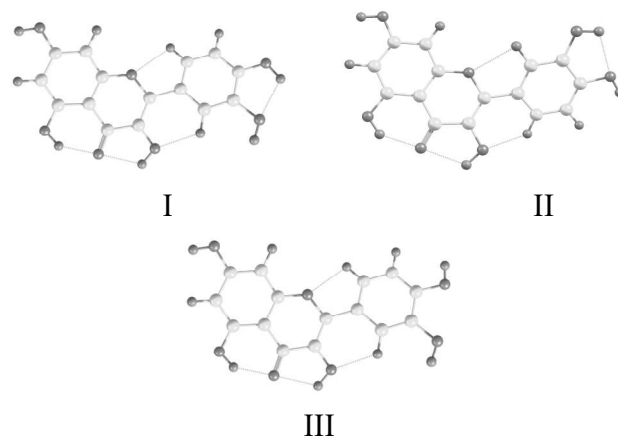


Fig. 2. The most favorable structures (I and II) and the experimental [5] structure (III) of quercetin optimized at HF/6-31G(d,p).

Table 1. The energy of the structures I, II and III of quercetin optimized at HF/6-31G(d,p).

Configuration	E(Hartrees)	O3' orientation	H3' orientation
I	-1097.919511	syn	towards 3'
II	-1097.918278	anti	towards 4'
III	-1097.911866	syn	towards 4'

We also included the configuration III, which is similar to the one obtained experimentally in crystals [5]. Its energy is 4.8 kcal/mol less favorable than that of the configuration I. However, the presence of this structure in crystals can be explained by the fact, that there are two water molecules bound to OH3' and OH4'. The evaluation with HF/6-31G(d,p) of the energies of interaction with water molecules has shown that the bonding energy of each water molecule is about -8.0 kcal/mol. So, the presence of only one hydrogen bridge with water in the Q molecule compensates almost two times the absence of the H-bond between O3' y H3'.

In Fig.3 the energy profile obtained by rotating B ring 360° for the configuration I is presented.

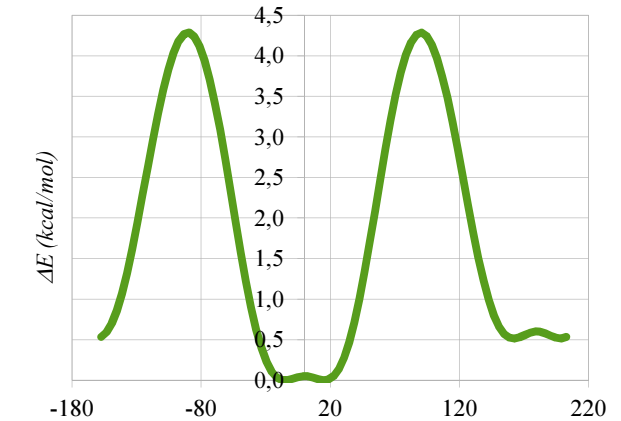


Fig. 3. The energy profile (in kcal/mol) obtained by rotating B ring 360° for the configuration I at HF/6-31G(d,p).

4 Discussion

The study of 24 possible configurations of Q and DHQ showed, that the most important groups to consider are OH3' and OH4', along with the orientation *syn-anti* of B ring. The orientation of H3 is tightly fixed by H-bond with carbonyl O4. The energy changes corresponding to its rotation go from 10 to 12 kcal/mol. H5 is less influential and leads to changes from 4 to 5 kcal/mol. H7 resulted to be the less significant, provoking changes of 0.3 to 0.8 kcal/mol.

If we analyze the two most favorable configurations: I and II, they resulted to be less than 1 kcal/mol apart from each other. However configuration I is in *syn* orientation of B ring, meanwhile configuration II is in *anti*. Besides, the H3' and H4' orientation are opposite in I and II. So these two rather different structures can be both present in the complex with IRE-RNAs reported in [3], for example. Further analysis of the possible H-bonds with this enzyme should be made for the final determination. Also, if the water is present, the configuration III becomes a viable candidate, as this particular H3' and H4' mutual orientation leads to the most favorable interaction with two water molecules.

The analysis of the energy profile in the Fig.3 shows that the energy barrier between *syn* and *anti* orientations of B ring is 4.3 kcal/mol and corresponds to almost perpendicular orientation of the ring. Considering the energy with one water molecule to be around -8 kcal/mol, this barrier is easily crossable in the presence of at least one water molecule.

The energy difference between *syn* and *anti* positions for configuration I is 0.52 kcal/mol. The similar to Fig.3 profiles were obtained for configurations II and III, resulting in respective differences of 0.33 and 0.24 kcal/mol (Table 1). This fact makes them all good candidates to be present experimentally, so these six configurations (I_{syn}, I_{anti}, II_{syn}, II_{anti}, III_{syn} and III_{anti}) should be taking into account in the theoretical study of the interactions between Q and the enzymes. Similar results and recommendations have been obtained for the DHQ isomers.

References

- [1] K. R. Narayana, M. S. Reddy, M. R. Chaluvadi, and D. R. Krishna, Indian J. Pharmacol., V. 33, pp. 2–16, 2001.
- [2] M. Leopoldini, N. Russo, and M. Toscano, Food Chem., V. 125, pp. 288–306, 2011.
- [3] R. L. Wiseman, Y. Zhang, K. P. K. Lee, H. P. Harding, C. M. Haynes, J. Price, F. Sicheri, and D. Ron, Mol. Cell, V. 38, pp. 291–304, 2010.
- [4] M. J. Frisch, et. al. Gaussian 09. Wallingford, CT, USA: Gaussian, Inc., 2009.
- [5] G.-Z. Jin, Y. Yamagata, and K. Tomita, Acta Crystallogr. C, V. 46, pp. 310–313, 1990.

Компьютерное моделирование переноса электрона белком пластоцианином при фотосинтезе¹⁸

И.Б. Коваленко, Г.Ю. Ризниченко, А.Б. Рубин

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
ikovalenko78@gmail.com

Based on the method of the multiparticle Brownian dynamics we designed a model of the direct electron transfer from cytochrome f to P700 in Photosystem 1 via protein plastocyanin in the luminal space of a chloroplast thylakoid. The model simulates protein-protein complex formation, electron transfer and complex dissociation reactions proceeding after a short light flash. The results of the simulation were compared with the experimental kinetic curves obtained on isolated spinach chloroplast samples. We studied the influence of plastocyanin concentration and the geometrical shape of a thylakoid membrane on the shape of the kinetic curves. The spatial organization and dimensions of the thylakoid membrane were shown to have a strong effect on the actual kinetics of P700 reduction and especially on Cyt f oxidation. Computer simulation demonstrates that Brownian diffusion and electrostatic interactions in the complex interior of the photosynthetic membrane provide physical conditions for the directed electron flow along the electron transport chain.

1 Введение

Работа посвящена изучению роли белок-белковых взаимодействий в регуляции направленного потока электронов в хлоропласте зеленых растений и водорослей методом многочастичного компьютерного моделирования. Используемый подход интегрирует знания как о структуре белков и реакционного объема, так и представления об элементарных физических процессах, обеспечивающих взаимодействие макромолекул. В основе предлагаемого подхода лежит метод броуновской динамики. Однако, особенностью и новизной используемого метода является возможность с его помощью исследовать взаимодействия нескольких молекул белков одновременно, что позволяет моделировать процесс образования большого количества комплексов так, как это происходит в растворе или компартменте клетки, а также наблюдать реальную кинетику этого процесса во времени и изучать процесс формирования комплексов белков в зависимости от геометрических размеров и формы реакционного объема.

2 Методы

2.1 Метод многочастичной броуновской динамики

В предлагаемом методе моделирование производится в виртуальном трехмерном реакционном объеме, в котором случайным образом распределены молекулы белков. Для описания движения используется уравнение Ланжевена, описывающее изменение каждой координаты со временем под действием случайной и внешней сил. Трехмерные модели молекул белков строятся по данным Protein Data Bank. Электростатические взаимодействия между белками учитываются при сближении белков на расстояние менее 35 Å. Белок представлен как область с диэлектрической постоянной $\epsilon = 2$ и пространственно распределенными парциальными зарядами, а для окружающего раствора $\epsilon = 80$.

Модельная сцена представляет собой две мембраны, заключающие между собой люминальное пространство, в которое выступают водорастворимые субъединицы трансмембранных белковых комплексов Cyt b₆f и PSI. Сами трансмембранные комплексы встроены в мембрану, белок Pс распределяется в люминальном пространстве. Для детального моделирования взаимодействия белков были использованы модели отдельных парных белок-белковых взаимодействий, разработанные нами ранее и описанные в процитированных ниже работах.

2.2 Модели взаимодействия пластоцианина с цитохромным комплексом и фотосистемой 1

В работе построена модель направленного переноса электрона белком пластоцианином от цитохромного b₆f комплекса на фотосистему 1 в люминальном пространстве тилакоида с учетом неравномерного распределения белковых комплексов на мембране. При этом были использованы ранее разработанные модели взаимодействия пар белков в растворе: пластоцианина и цитохрома f [2], пластоцианина и ФС1 [3]. В приведенных работах получены зависимости скорости реакции взаимодействия белков от ионной силы раствора, а также точечных мутаций белков. Показано, что скорость образования комплексов электрон-транспортных белков зависит от ионной силы раствора немонотонно и достигает максимального значения при значениях ионной силы 30-50 мМ.

¹⁸ Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-04-00302)

Также в работе были использованы ранее созданные модели диффузии и взаимодействия пластоцианина и цитохрома *f* в люминальном пространстве тилакоида хлоропласта [5] с учетом электрического заряда мембраны [4]. С помощью этих моделей исследована зависимость константы скорости взаимодействия белков пластоцианина и цитохрома *f* от размера люминального пространства и сделан вывод о возможности ингибирования реакции при гиперосмотическом стрессе. Показано влияние электрического поля тилакоидной мембраны на процесс диффузии и образования комплекса пластоцианин-цитохром *f* в люмене тилакоида хлоропласта.

3 Моделирование процессов переноса электронов пластоцианином в тилакоиде хлоропласта

Расчеты показали, что модель корректно воспроизводит процессы образования белок-белковых комплексов, перенос электрона и диссоциации комплексов после короткой вспышки света. Кинетические кривые окисления Cyt *f* имеют 25 мкс лаг-период, обусловленный тем, что белку Pс после вспышки необходимо передать электрон на P700, затем отстыковаться и дойти до Cyt *f*. На модели показано, что кривая восстановления P700 имеет две фазы с характерными временами порядка 30 мкс и 400 мкс, а кривая окисления Cyt *f* имеет две фазы с характерными временами порядка 200 мкс и 1000 мкс, что согласуется с экспериментальными данными в нативном хлороласте [1].

С использованием модели исследовали влияние концентрации молекул пластоцианина и геометрической формы тилакоидной мембраны на

кинетические характеристики процессов восстановления пигмента P700 фотосистемы 1 и окисления цитохрома *f* цитохромного bf комплекса. Показано, что броуновская диффузия и дальнедействующие электростатические взаимодействия в сложном интерьере тилакоидной мембраны обеспечивают физические условия для направленного транспорта электронов при фотосинтезе.

Список литературы

- [1] W. Haehnel, A. Propper, H. Krause Evidence for complexed plastocyanin as the immediate electron donor of P-700. *Biochim. Biophys. Acta*, volume 593, pages 384–399, 1980.
- [2] I.B.Kovalenko, A.M.Abaturova, P.A.Gromov, D.M.Ustinin, E.A.Grachev, G.Y.Riznichenko, A.B.Rubin Direct simulation of plastocyanin and cytochrome *f* interactions in solution. *Phys. Biol.*, volume 3, pages 121–129, 2006.
- [3] I.B.Kovalenko, A.M.Abaturova, G.Y.Riznichenko, A.B.Rubin Computer simulation of interaction of photosystem 1 with plastocyanin and ferredoxin. *BioSystems*, volume 103, pages 180–187, 2011.
- [4] О.С.Князева, И.Б.Коваленко, А.М.Абатурова, Г.Ю.Ризниченко, Е.А.Грачев, А.Б.Рубин. Многочастичная модель диффузии и взаимодействия пластоцианина с цитохромом *f* в электростатическом поле фотосинтетической мембраны. *Биофизика*, том 55, с. 259–268, 2010.
- [5] И.Б.Коваленко, А.М.Абатурова, П.А.Громов, Д.М.Устинин, Е.А.Грачев, Г.Ю.Ризниченко, А.Б.Рубин Компьютерное моделирование образования комплекса между пластоцианином и цитохромом *f* в люмене тилакоида. *Биофизика*, том 53, с. 261–270, 2008.

Молекулярно-динамическая модель молекулы липополисахарида¹⁹

Т.В. Галочкина^(1, 2), А.М. Нестеренко⁽¹⁾, Д.В. Зленко⁽¹⁾, И.Б. Коваленко^(1, 2)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова⁽¹⁾, Федеральный научно-клинический центр ФМБА России⁽²⁾
ikovalenko78@gmail.com

We developed a full atom molecular dynamics model of a lipopolysaccharide (LPS) molecule. The model was created on the basis of the OPLS-AA force field. Different spatial configurations of the O-antigen of LPS molecule were studied by full atom molecular dynamics. Existence of the right and left spiral motives in structure of the O-antigen chain strongly distinguishes the structure of this polysaccharide from other biopolymers, such as nucleic acids and proteins. Alternation of the right and left twisted fragments leads to more complex and extremely irregular spatial structure of LPS molecules.

1 Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении инфекционных заболеваний, сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины. Отмечаемый рост частоты сепсиса связывают в том числе с увеличением числа антибиотико-устойчивых штаммов возбудителей. Ключевую роль в развитии сепсиса и септического шока, вызванных грамотрицательной инфекцией, играют эндотоксины, выделяющиеся в кровяное русло из разрушенных клеток бактерий. По химическому строению эндотоксины относятся к липополисахаридам (ЛПС) и являются основным компонентом наружной мембраны, входящей в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий. В последнее время получили широкое распространение методы очистки плазмы крови от ЛПС при помощи аффинной хроматографии. Для разработки новых сорбентов необходимо понимание деталей их взаимодействия с ЛПС. Высокое разнообразие структур молекул ЛПС затрудняет экспериментальное исследование молекулярных деталей их взаимодействия с сорбентами, для поиска возможных пространственных структур этих молекул нами был использован метод молекулярной динамики (МД).

2 Методы

2.1 Полноатомная модель

Полноатомная модель молекулы ЛПС была создана нами на основании силового поля OPLS-AA [3]. В следствие высокой вариативности химической структуры углеводов, в силовом поле OPLS AA описаны не все встречающиеся в молекуле ЛПС сочетания атомов. Для отсутствующих фрагментов методами квантовой химии (КХ, [2]) были рассчитаны недостающие в силовом поле параметры.

2.2 Расчет парциальных зарядов атомов

Был проведен расчет парциальных зарядов для атомов, находящихся на стыке стандартных атомных групп. Каждый проблемный фрагмент ЛПС был выделен в виде небольшой молекулы, для которой были произведены КХ расчеты: молекулы α, α -диметоксипропионовой кислоты, 1-диметоксипропионата и диметилпирофосфата. Парциальные заряды были вычислены с помощью процедуры RESP [1], заключающейся в фитировании полученного КХ потенциала, потенциалом, создаваемым точечными зарядами на атомах. Далее был произведен сравнительный анализ зарядов, заданных в поле, и зарядов, полученных в результате фитирования КХ потенциала. Окончательные значения зарядов были выбраны максимально приближенными к зарядам атомов похожих типов, приведенных в силовом поле, скорректированным в направлении значений, полученных при фитировании.

2.3 Расчет параметров энергии двугранных углов

Для всех нестандартных сочетаний атомов был проведен расчет недостающих в силовом поле параметров, определяющих энергию вращения вокруг соответствующих связей. Для выделенных проблемных фрагментов ЛПС были рассчитаны значения КХ потенциальной энергии в зависимости от значения соответствующего угла. Рассчитанные профили КХ энергии были фитированы значениями полной молекулярно-механической (ММ) энергии, причем параметрами фитирования являлись только

¹⁹ Вычисления проводились с использованием суперкомпьютера «Ломоносов» Московского университета.

параметры энергии двугранных углов, в то время как параметры других взаимодействий, в частности невалентных, были фиксированы. Полученные значения параметров ММ энергии двугранных углов и значения парциальных зарядов были использованы для проведения дальнейших МД расчетов.

2.4 Определение пространственной конформации О-антигена

Следующим этапом работы было определение пространственной конформации О-антигена. Для этой части молекулы не существует экспериментальных данных, точно описывающих её пространственную конформацию. В силу большого числа степеней свободы у О-антигенной цепи было необходимо разработать метод классификации ее конформаций. В качестве количественной характеристики, отвечающей за определение типа конформации О-гликозидной связи между углеводными кольцами, было предложено использовать значения соответствующих пар двугранных углов по аналогии с классическими картами Рамачандрана.

3 Результаты

Для анализа конформационного разнообразия углеводной части ЛПС по парам двугранных углов из нее были выделены всевозможные пары углеводных остатков, формирующих основную цепочку О-антигена, так как они отвечают за его пространственную структуру. Для полученных дисахаридов были проведены ММ расчеты потенциальной энергии в зависимости от значений двугранных углов методом PMF [4] (рис. 1, сверху). Далее, для того, чтобы проверить соответствуют ли полученные минимумы энергии реально реализующимся конформациям, для выделенных молекул были проведены МД расчеты (длина траектории около 300 нс), на основании результатов которых были построены двумерные распределения значений соответствующих двугранных углов (рис. 1, снизу). При сравнении полученных карт с картами распределения энергии хорошо видно, что наиболее вероятные значения углов совпадают с минимумами потенциальной энергии.

Анализ рис. 1 показывает, что минимумы энергии находятся в первой и третьей четвертях, то есть соответствующая конформация молекулы может представлять собой как правую, так и левую спираль. В самом деле, в цепочке пиранозных звеньев, двугранные углы между которыми имеют одинаковый знак, направление поворота будет сохраняться вдоль всей цепи. Соответственно, цепочка, в которой все рассматриваемые двугранные углы положительны, образует правую спираль, и наоборот. Существование как правых так и левых спиральных мотивов в структуре О-антигенной цепи сильно отличает структуру этого полисахарида от других

биополимеров, таких как нуклеиновые кислоты и белки. Чередование право- и левозакрученных фрагментов приводит к более сложной и крайне нерегулярной пространственной структуре молекул ЛПС.

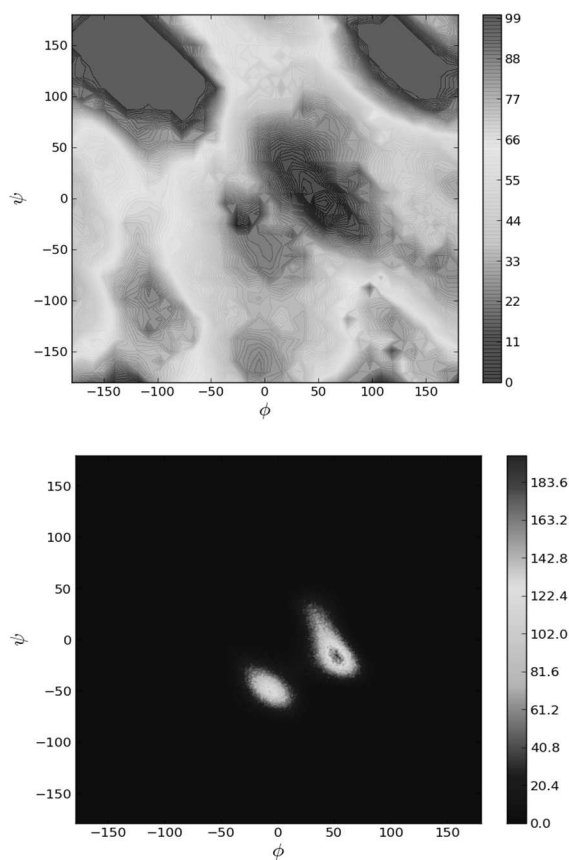


Рис. 1. Двумерные распределения потенциальной энергии (вверху, кДж/моль) и частот встречаемости значений двугранных углов, образованных О-гликозидной связью (внизу) между рамнозой и маннозой.

Список литературы

- [1] C.I. Bayly, P. Cieplak, W.D. Cornell, P.A. Kollman. A Well-Behaved Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints For Determining Atom-Centered Charges: The RESP Model. *J. Phys. Chem.*, volume 97, pages 10269-10280, 1993.
- [2] A.A. Granovsky, Firefly version 8.0.0, <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
- [3] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Rives. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.*, volume 118, pages 11225-11236, 1996.
- [4] R.K. Schmidt, B. Teo, J.W. Brady. Use of Umbrella Sampling in the Calculation of the Potential of Mean Force in Vacuum from Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem.*, volume 99, pages 11339-11343, 1995.

Реконструкция функциональной структуры мозга человека по данным магнитной энцефалографии

М.Н. Устинин

Институт математических проблем биологии РАН
ustinin@impb.ru

A method based on a set of new theorems for the analysis of multichannel time series is described, based on precise Fourier transform and coherence analysis of the restored signals from a detailed set of frequency components. Magnetic field recordings of spontaneous and evoked activity by means of magnetic encephalography demonstrated that multichannel precise Fourier spectrum contains a very large set of harmonics with high coherence. The inverse problem can be solved with great precision based on coherent harmonics, so the technique is a promising platform of general analysis in brain imaging. The analysis method makes it possible to reconstruct sites and timing of electrical activity generated by both spontaneous and evoked brain function at different depths in the brain in the millisecond time range.

1 Введение

Современные научные исследования выполняются с помощью сложного оборудования, порождающего большое количество данных. Магнитные энцефалографы сопоставимы по сложности с наиболее изощренными физическими приборами и регистрируют магнитное поле в сотнях каналов с частотой до нескольких тысяч герц. В типичном пятиминутном эксперименте на 275-канальном энцефалографе с частотой регистрации 1200 Гц записывается 100 миллионов значений поля, поэтому проблема анализа данных является весьма актуальной. Множество методов анализа данных используется для решения научных и диагностических задач энцефалографии. Методы, опирающиеся на тригонометрическое преобразование Фурье, являются старейшими и наиболее широко используются в анализе временных рядов. Отметим две основные методологические слабости применения этих методов в исследовании мозга. Во-первых, принципиально многоканальные данные энцефалографии анализируются с помощью методов, разработанных для анализа индивидуальных временных рядов. Многоканальность используется только для решения обратной задачи. Во-вторых, преобразуются по Фурье короткие (меньше 10 секунд) временные ряды, что существенно снижает разрешение по частоте. Эти процедурные ограничения приводят к тому, что по результатам исследований могут быть сделаны только простые описательные выводы. Так, зачастую утверждается, что та или иная патология или вызванная активность приводит к определенным

изменениям спектра. Этот подход может быть полезен с точки зрения диагностики или описания общих когнитивных закономерностей. В то же время, он теряет практически всю экспериментальную информацию и сводит энцефалографию к набору частных наблюдений. В работах [1, 2] был предложен метод точного анализа в пространстве "частота-паттерн" для разложения сложных систем на функционально инвариантные компоненты. Метод позволяет преобразовать общий многоканальный спектр в набор парциальных спектров структурно постоянных элементов системы и восстановить их временные зависимости. Метод использует временные ряды большой длительности, обеспечивая высокое разрешение по частоте, и полностью использует многоканальный характер данных для выделения когерентных составляющих системы.

2 Метод точного анализа многоканальных сигналов в пространстве «частота-паттерн»

В работах [1, 2] были сформулированы основные теоремы, позволяющие оценивать когерентность многоканальных сигналов и использовать ее для выделения парциальных спектров. Точный анализ в пространстве «частота-паттерн» может быть сформулирован в виде следующего алгоритма: (1) Точное преобразование Фурье многоканального сигнала; (2) Обратное преобразование Фурье – восстановление сигнала на каждой частоте; (3) Если когерентность на данной частоте близка к 1, использовать паттерн как элементарную когерентную осцилляцию; (4) Если восстановленный сигнал состоит из нескольких когерентных осцилляций, выделить эти осцилляции. После четвертого шага экспериментальный многоканальный сигнал представлен в виде суммы элементарных когерентных осцилляций, каждая из которых характеризуется определенной частотой, постоянным паттерном и порождается функциональным компонентом системы, имеющим постоянную пространственную структуру. Набор элементарных когерентных осцилляций уникален для данного субъекта и заданного эксперимента. (5) Представить полный спектр в виде совокупности парциальных спектров, выделяя частоты с близкими нормированными паттернами. (6)

Решить обратную задачу для нормализованных паттернов, чтобы найти пространственную структуру функциональных компонент системы. (7) Восстановить временные ряды по парциальным спектрам функциональных компонент. После седьмого шага вся активность мозга будет представлена в виде набора функциональных компонент с известными структурой и временной зависимостью. Метод получил название «Функциональная томография в пространстве частота-паттерн», так как он позволяет определить структуру и функцию компонентов мозга.

3 Идентификация параметров детальных математических моделей человеческого мозга и реконструкция его функциональной структуры

В результате анализа, описанного выше, многоканальная энцефалограмма представляется в виде суммы множества элементарных осцилляций (десятки тысяч для пятиминутного эксперимента). Это открывает возможности для детального математического моделирования индивидуального мозга, как совокупности функциональных элементов, генерирующих измеряемые физические поля. Такое моделирование подразумевает, что в каждой точке пространства головы с заданным шагом формируется система элементарных пробных источников, затем с использованием трехмерной реалистической модели головы строится набор всех возможных паттернов поля, измеряемого в данном приборе. Количество этих паттернов равно 10^8 при пространственном разрешении в 1 миллиметр. Параметрами модели являются амплитуды элементарных источников, а задача их идентификации решается по данным, полученным после точного анализа в пространстве «частота-паттерн». Метод позволяет представить результаты многоканальных измерений в виде набора большого числа (10^5 - 10^6) элементарных когерентных осцилляций. Было найдено, что электрическая активность мозга полностью описывается индивидуальным набором осцилляций, каждая из которых характеризуется инвариантным паттерном поля, амплитудой и частотой. Идентификация параметров модели состоит в выборе схожих паттернов поля и соответствующей амплитуды по результатам попарного сравнения пробных паттернов поля с паттернами, полученными в эксперименте. Это требует большого объема вычислений (10^{13} - 10^{14} сравнений) и позволяет построить детальную функциональную модель мозга со следующим разрешением: по времени – 1 миллисекунда; по пространству – 1 миллиметр; по частоте – тысячные доли герца. Описанный подход вычислительно устойчив и позволяет отказаться от традиционных методов решения обратной задачи. Необходимость использования мощных вычислительных средств диктуется большими затратами на точный анализ в пространстве частота-паттерн, на детальное моделирование электрической активности мозга и на функциональное картирование мозга, как

интегральное, так и детальное, с выделением парциальных спектров тех или иных источников и восстановлением их зависимости от времени.

Функциональная томограмма (ФТ) представляет собой трехмерный массив чисел, каждое из которых отображает активность мозга в данной точке сетки. В пакет программ MEGMRIAn [3] включены функции просмотра функциональных томограмм, как отдельно, так и совместно с анатомической магниторезонансной томограммой. В данной работе были вычислены ФТ для ряда экспериментов по магнитной энцефалографии. Их изучение подтвердило эффективность предлагаемого подхода к изучению мозга.

4 Заключение

Подход, предложенный в данной работе, может быть назван методом функциональной томографии головного мозга человека. Метод основан на точном анализе данных энцефалографии в пространстве «частота-паттерн» и позволяет сопоставить каждой точке мозга мощность производимого ей электромагнитного сигнала. Полученный трехмерный массив отображает функциональную структуру мозга в выбранном частотном диапазоне. Метод открывает новые возможности детального неинвазивного изучения спонтанной и вызванной активности головного мозга человека. На основе данного метода будет создана новая область фундаментальной науки, в которой индивидуальные модели головного мозга будут строиться и анализироваться с помощью супер-ЭВМ («геном человека» для мозга). Функциональная томография мозга может найти применение в медицинской диагностике, так как позволяет делать выводы не только о функциональной, но и об анатомической структуре мозга. Это позволит в ряде случаев отказаться от использования магниторезонансной или компьютерной томографии.

Работа была частично поддержана Американским фондом гражданских исследований и развития (гранты CRDF RB1-2027 и RUB-7095-MO-13), Российским фондом фундаментальных исследований (проекты РФФИ 13-07-00162, 13-07-12183, 14-07-00636, 14-07-31309) и Программой фундаментальных исследований РАН 43П.

Список литературы

- [1] Llinás RR and Ustinin MN Frequency-pattern functional tomography of magnetoencephalography data allows new approach to the study of human brain organization. *Front. Neural Circuits*. 2014. 8:43. doi:10.3389/fncir.2014.00043.
- [2] Llinás, R. R., and Ustinin, M. N. (2012). Precise Frequency-Pattern Analysis to Decompose Complex Systems into Functionally Invariant Entities. New York, NY: U.S. Patent pending.
- [3] Устинин М.Н., Сычев В.В., Линас Р.Р. Интегрированный пакет программ MEGMRIAn для анализа и моделирования данных магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013. Т. 8. № 2. С. 691–707

Neuronal mechanisms of error monitoring in motivational context in healthy children and adolescents²⁰

E. Lyzhko^(1,3), V.Moliadze^(1,2), L. Böcher⁽¹⁾, CM. Freitag⁽¹⁾, M. Siniatchkin^(1,2)

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy Goethe-University of Frankfurt am Main, D-60528, Frankfurt am Main, Germany ⁽¹⁾,
Department of Medical Psychology and Medical Sociology, Schleswig-Holstein University Hospital (UK-SH), Campus Kiel, Diesterwegstrasse 10-12, 24113 Kiel ⁽²⁾,
Institute of Mathematical Problems of Biology, Pushchino, Moscow Region, Russia ⁽³⁾
lyzhko@yandex.ru

The aim of this study was to investigate the influence of motivational factors in children and adolescents on behavioral data and the state of the brain. The motivating factor was money. The experiments showed no dynamics to suggest that the motivating factor improves the result. After an error was committed we found that 10–11 Hz alpha activity was reduced in occipital and sensorimotor regions including premotor regions. For signals of the brain it was found less difference of alpha power between error and correct answer in the case Incentive Go-NoGo. We found no significant difference between Non-incentive Go-NoGo and Incentive Go-NoGo for frontal theta activity which was stronger for errors than correct trials.

1 Introduction

Flexible goal-directed behaviour requires an adaptive cognitive control system for context-specific organization and optimization of information processing. Because the continuous monitoring of the outcome of ongoing actions as well as the subject's motivation are essential for adaptive control over one's own performance, neuronal mechanisms of post-error processing were investigated in the motivational context of trials with different incentive load. These mechanisms were characterized in terms of changes of post-error oscillatory processes in a Go-NoGo task performed in MEG scanner [2]. Developmental influences on neuronal mechanisms of error monitoring in the context of motivation were studied in different age groups of healthy children and adolescents.

2 Materials and methods

Seventeen healthy right-handed children aged 10 to 16 years participated as subjects. The Go-NoGo task was applied in two conditions: A) standard *Non-incentive Go-NoGo*, and B) rewarded *Incentive Go-NoGo* with two reward valences: reward for successful inhibition and response cost for error [2,3]. The visual stimuli were single digits between 1 and 9 presented in the lower left visual field. *Non-incentive Go-NoGo*: each stimulus was displayed for 0.2 s and the inter-trial interval was 1.5 s. Participants were asked to respond to all digits except of “5” by pressing a button with the right index finger.

Digits “1–4” and “6–9” are thus the Go stimuli and digit “5” the NoGo stimulus. *Incentive Go-NoGo*: the procedure was as in the non-incentive condition with a one difference: for each successful NoGo the subjects obtained a point, and for each false alarm they lost 5 points. Correct Go-trials were categorized as “hits”, correct NoGo-trials as “withholds”, and responses on NoGo as “false alarms”.

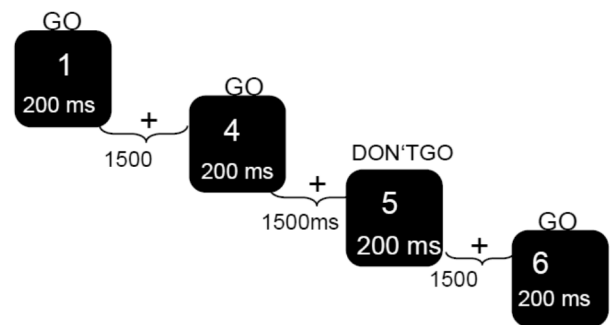


Figure 1. Go-NoGo Paradigm of the study

The MEG data were acquired using a 275-channel whole-head MEG system (Omega 2005, CTF-MEG, VSM MedTech Inc., Coquitlam, Canada) and recorded continuously at a sampling rate of 1200 Hz in a synthetic third-order axial gradiometer configuration. In addition, the horizontal and vertical electrooculogram (EOG) were recorded to later discard trials contaminated by eye movements and blinks. The data analysis was performed using the FieldTrip (<http://www.ru.nl/fcdonders/fieldtrip>): filtering with 30 Hz low-pass, semi-automatic correction for ocular, movement and cardiac artefacts using ICA, after removal of artifacts visual inspection was made again and MEG segments with remaining artifacts were removed, time-frequency analysis in time window of 3 – 30 Hz, than from the frequency bands and entire time-points, the values were subjected to a cluster-level test for statistics. The Monte Carlo estimate of the permutation P-value of the cluster is obtained by comparing the cluster-level test statistic to a randomization null distribution assuming no difference between conditions. This distribution is obtained by 1,000 times randomly swapping the conditions in subjects and calculating the maximum cluster-level test statistic.

²⁰ The work is partially supported by the President of Russian Federation grant and the RFBR grants 14-07-00419, 13-01-00340

3 Results and conclusion

Flexible goal-directed behaviour requires an adaptive cognitive control system for context-specific organization and optimization of information processing. Because the continuous monitoring of the outcome of on-going actions is essential for adaptive control over one's own performance, neuronal mechanisms during continuous performance monitoring will be investigated. The previous research was demonstrated that the theta-alpha coupling (increase of theta power in the pre-supplementary motor area pre-SMA and inferior frontal cortex (IFC) and decrease in alpha power in the occipito-parietal cortex OPC) represents an important neurophysiological signature of error monitoring and optimization of attention and on-going performance [1,2]. In this study, we intend to prove whether the boosting of theta activity by motivational factors would 1) increase theta power; 2) increase haemodynamic changes in the pre-SMA and IFC; 3) reduce alpha power in OPC; 4) reduce haemodynamic activity in OPC; 5) reduce number of errors in a continuous performance task.

Response inhibition, as a hallmark of executive control, refers to the suppression of actions that are no longer required or that are inappropriate, which supports flexible and goal-directed behaviour in ever-changing environments. The computational routine during response inhibition is well described [1,2]: It is related to a dynamic information flow between the inferior frontal cortex (rIFC), pre-supplementary motor area (pre-SMA) through basal ganglia to the primary motor cortex (M1). In this network, pre-SMA and IFC seems to play a driving function regulating performance monitoring, continuous preparation of actions and attentional control. Using the Go-NoGo task, Mazaheri et al. [4] demonstrated in healthy adults that errors during response inhibition can be predicted by theta-alpha coupling using MEG. After an error, there is a significant increase in theta power in pre-SMA and IFC and decrease of alpha power in the parieto-occipital cortex (POC) following and error and preceding a successful response. In our own EEG-MEG study, we were able to replicate results of Mazaheri et al. [4] demonstrating an increase in prefrontal theta and reduction of occipito-parietal alpha after errors in healthy children (figure 2). In the non-incentive Go-NoGo condition, there was a significant increase of power in the theta frequency band in the dorsolateral and medial prefrontal cortex bilaterally immediately after an error and reduction of alpha power in the parietal cortex 200 – 800 ms after an error ($p < 0.001$). In the incentive Go-NoGo condition, the changes after an error were similar and significant, but less pronounced.

The direct comparison between conditions with and without incentive load revealed significant differences in the left parietal and central cortex for the alpha frequency band ($p=0.028$) (figure 3). In these regions, there was a reduction of alpha activity in the condition without motivation and an increase in the motivational context. The described changes were more pronounced in adolescents than in children.

The error monitoring and adaptive post-error optimization in children and adolescents is based on the neuronal signature related to the increase in activity in the

prefrontal cortex and decrease in the regions of the default mode network. The increased motivation causes significant changes in pre-activation in the central motor region. The study illustrates neuronal mechanisms responsible to the improvement of performance in the motivation context.

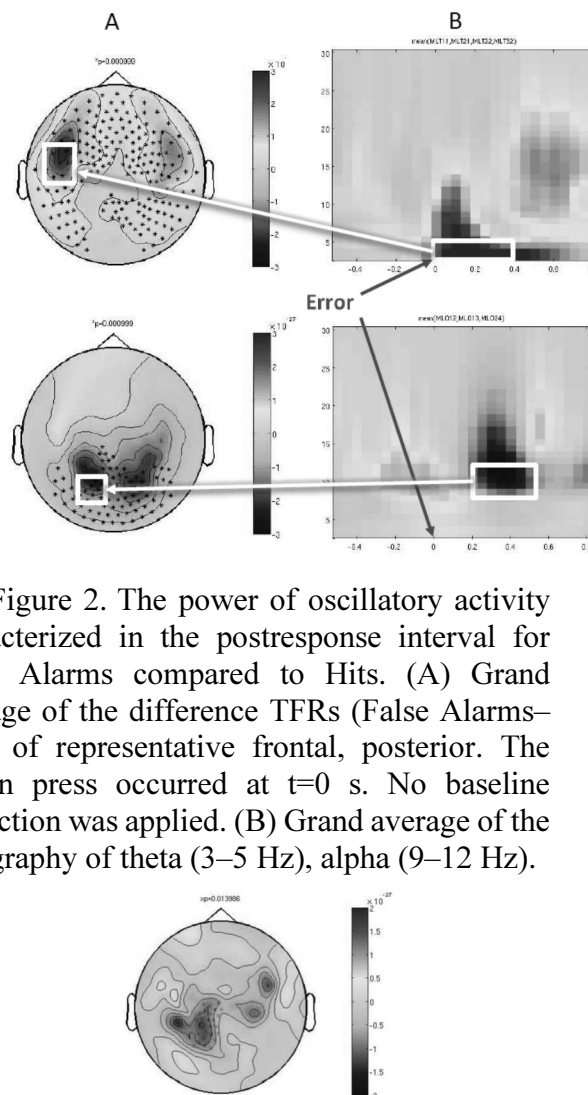


Figure 2. The power of oscillatory activity characterized in the postresponse interval for False Alarms compared to Hits. (A) Grand average of the difference TFRs (False Alarms–Hits) of representative frontal, posterior. The button press occurred at $t=0$ s. No baseline correction was applied. (B) Grand average of the topography of theta (3–5 Hz), alpha (9–12 Hz).

Figure 3. The button press occurred at $t=0$ s Difference TFRs power: (False Alarms–Hit)_{Non-incentive Go-NoGo}–(False Alarms–Hit)_{Incentive Go-NoGo} interval 100 ms to 150 ms

References

- [1] Aron AR. The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist*, volume 13(3), pages 214–28, 2007.
- [2] Aron AR From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*, volume 69(12), pages 55–68, 2011.
- [3] Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, Groom MJ, Totman JJ, Liotti M, Scerif G, Liddle PF. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry*, volume 52(7), pages 761–771, 2011.
- [4] Mazaheri A, Nieuwenhuis ILC, van Dijk H, Ole Jensen. Prestimulus alpha and mu activity predicts failure to inhibit motor responses. *Hum Brain Mapping*, volume 30, pages 1791–1800, 2009.

Высокочастотная активность головного мозга

Н.М. Панкратова, М.Н. Устинин

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия
pnm@impb.ru

On recordings of spontaneous brain activity in the pathology of tinnitus found switching to short-term high-amplitude mode. Thus there is a decrease in the correlation dimension of a single fragment at a time series twice. The observed activity can be classified as a paroxysmal. Analysis of the eigenfunctions of Karhunen-Loeve if such short intervals showed that among the first modes present pattern that resembles the auditory response. The experiments specifying the same pathology but with no switching between modes, no such pattern. Fourier spectra of the switching experiments show an increase in the spectral power of gamma band. Found in the experiments of the high-frequency activity is localized in the auditory region. Paroxysmal activity such localization are in temporal lobe epilepsy, which can be observed with auditory hallucinations. In this case, the tinnitus is only the symptom of the disease. Experimental data without switching does not differ from the control experiments in the high frequency region. The results indicate the diagnostic importance of processing and analysis of high-frequency region of the experimental data of MEG and EEG, which is still poorly understood.

1 Введение

В работе исследуются данные магнитной энцефалографии (МЭГ) экспериментов при патологии тиннитус (субъективные слуховые ощущения) и контрольных экспериментов. На записях спонтанной активности головного мозга при патологии тиннитус обнаружены явления переключения на кратковременный (1-1.5 сек) высокоамплитудный режим.

2 Методы

Детальное рассмотрение высокоамплитудных промежутков экспериментальной записи показывает увеличение частоты до 90 Гц сигнала в части каналов регистрации, при этом наблюдается упрощением мгновенной картины магнитного поля на поверхности головы. Упрощение сигнала подтверждается корреляционным анализом. При переходе на

высокочастотный режим происходит уменьшение корреляционной размерности отдельно взятого фрагмента временного ряда с одного канала в два раза. Обнаруженная активность может быть отнесена к разряду пароксизмальной активности, которая возникает внезапно, быстро достигает максимума и внезапно заканчивается, при этом сильно отличается от фоновой активности.

Проведенный анализ собственных функций Карунена-Лоэва экспериментов с патологией тиннитус при наличии таких кратковременных промежутков показал, что среди первых собственных функций присутствует паттерн, имеющий качественное сходство с аудиторным откликом. Тогда как в экспериментах с указанием той же патологии, но при отсутствии переключения между режимами такого паттерна нет. Кроме того, экспериментальные данные, не содержащие переключений на высокоамплитудный режим, не отличаются от контрольных экспериментов по спектральной мощности в области высоких частот. Этот факт, вероятно, говорит о необходимости разделения экспериментов с тиннитусом на две разные диагностические группы. На рис.1 приведен спектр Фурье такого эксперимента.

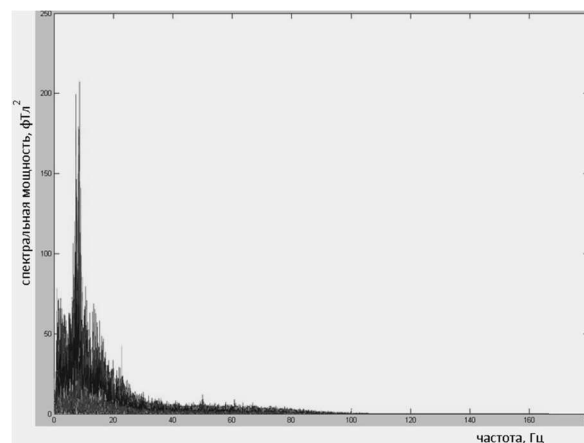


Рис.1. Спектр мощности Фурье экспериментального массива с патологией тиннитус без изменений в области высоких частот.

Спектры Фурье экспериментов с выраженной пароксизмальной активностью демонстрируют увеличение спектральной мощности гамма диапазона (рис.2).

Заметное отличие наблюдается на частотах выше 40 Гц, в отдельных случаях в области выше 80 Гц. Результаты свидетельствуют о диагностической значимости обработки и анализа высокочастотной области экспериментальных данных МЭГ и ЭЭГ, которая до сих пор остается плохо изученной.

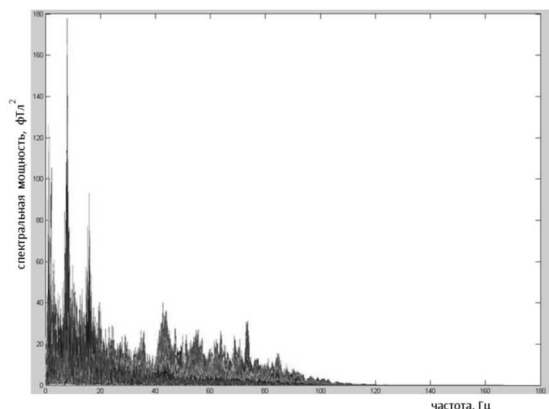


Рис.2. Спектр мощности Фурье экспериментального массива с патологией тиннитус со значительным изменением спектральной мощности в области высоких частот.

3 Заключение

Таким образом, найденная в части экспериментов высокочастотная пароксизмальная активность с

локализацией в слуховой области указывает на различие диагностических групп пациентов со схожей симптоматикой. Пароксизмальную активность с такой локализацией находят при височной эпилепсии, при которой могут наблюдаться слуховые галлюцинации. В этом случае тиннитус является лишь симптомом болезни.

Кроме того, экспериментальные данные, не содержащие переключений на высокоамплитудный режим, не отличаются от контрольных экспериментов по спектральной мощности в области высоких частот.

Спектральный анализ данных магнитной энцефалографии указывает на диагностическую значимость высокочастотной области спектра. Результаты подтверждаются функциональным анализом данных.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №13-07-00162, 13-07-12183, 14-07-00636, 14-07-00924 и Программой фундаментальных исследований РАН 43П.

Список литературы

- [5] Pankratova N.M., Ustinin M.N., Llinás R.R. The Method to Reveal Pathologic Activity of Human Brain in the Magnetic Encephalography Data In *Mathematical Biology and Bioinformatics*, volume 8(2), pages 679–690, 2013.

Анализ сильно зашумленных данных МЭГ. Выделение и локализация отклика аудиторной коры

С.Д. Рыкунов, В.В. Сычев, М.Н. Устинин

Институт математических проблем биологии РАН
stanislavrykunov@gmail.com

The multichannel signal analysis method, based on precise Fourier transform, was used to study the magnetoencephalography data, acquired in different experimental conditions, and electroencephalography data. The same experiment with the same person was conducted on two different types of magnetometers and on multichannel electroencephalograph. All experimental time series were processed, using the same data analysis technique, based on Fourier transform of long time series and fine frequency grid tuning to the known external stimulus frequency. Such approach made it possible to determine the set of basis functions, optimal for the particular experiment, and to maximize the signal to noise ratio. Magnetic field patterns, calculated at harmonics of stimulus frequency, are almost noise-free and allow to solve the inverse problem of sources spatial structure reconstruction. It was found, that the usage of proposed data analysis method makes it possible to conduct encephalography experiments in conditions of strong external noises.

1 Актуальность проблемы

Экспериментальные данные магнитной энцефалографии представляют собой многоканальные данные большой продолжительности, причем изучаемая в данной работе вызванная активность мозга составляет лишь небольшую долю общей регистрируемой энергии. Даже в хорошо очищенных от шумов многоканальных данных искомая активность соответствует одной тысячной общей энергии, а в условиях относительно слабой изоляции от внешних магнитных полей в алюминиевой камере эта доля еще меньше. Очистка и анализ таких слабых сигналов требует использования методов, специально разработанных для данных многоканальных измерений. В работах [1, 2] был предложен новый метод анализа многоканальных временных рядов. Метод основан на точном преобразовании Фурье и анализе когерентности восстановленных временных рядов для всех частотных компонент. При анализе магнитных энцефалограмм спонтанной и вызванной активности головного мозга человека было найдено, что точный многоканальный спектр Фурье содержит большое количество гармоник с высокой когерентностью. Для таких гармоник обратная задача может быть решена с высокой точностью, что определяет перспективность метода в задачах изучения и отображения активности мозга.

2 Регистрация отклика на аудиторный стимул методом магнитной энцефалографии

2.1 Методика

Данные магнитной энцефалографии были получены на двух типах приборов с использованием одинаковых экспериментальных протоколов на одном и том же испытуемом. В первом варианте эксперимента использовался 275-канальный градиометр третьего порядка, установленный в больнице Бельвью, в Центре нейромагнетизма Медицинского факультета Нью-Йоркского университета [1, 3]. Измерительная установка расположена в помещении, изолированном от внешних магнитных полей. Внешний звуковой стимул задавался высокоточным аналоговым генератором, второй выход которого был связан с референсным каналом энцефалографа. Во втором варианте эксперимента использовался семиканальный градиометр второго порядка, установленный в НИЦ «Курчатовский Институт», г.Москва [4]. Испытуемый и измерительный прибор размещались в улиткообразной камере из алюминия. В качестве генератора звукового стимула использовался независимый от системы записи энцефалографических данных персональный компьютер с установленной на нём высококачественной звуковой картой «Xonar Sound Essence».

2.2 Экспериментальный протокол

Во время измерений в Нью-Йоркском университете испытуемый сидел в кресле с закрытыми глазами. В качестве аудиторного стимула использовалась непрерывная последовательность щелчков частоты 1 кГц, следовавших друг за другом с частотой 14 Гц. Стимул подавался в левое ухо испытуемого по звуководу, правое ухо испытуемого было акустически изолировано от внешней среды. Регистрация активности велась в течение 15 минут с частотой дискретизации 1200 Гц. Были проведены измерения спонтанной и вызванной активности мозга. Измерения спонтанной активности велись в течение 7 минут. В экспериментах, проводившихся в НИЦ "Курчатовский институт", испытуемый лежал с закрытыми глазами на левом боку, градиометр размещался над височной областью с правой стороны головы. Звуковой стимул подавался в левое ухо испытуемого по звуководу, правое ухо было

акустически изолировано от внешней среды. В качестве аудиторного стимула использовалась непрерывная последовательности щелчков частоты 1 кГц, следовавших друг за другом с частотой 14 Гц. Регистрация активности велась в течение 5 минут с частотой дискретизации 1000 Гц. Были проведены измерения спонтанной и вызванной активности мозга.

3 Анализ данных аудиторных экспериментов

3.1 Методика тонкой подстройки частотной сетки для преобразования Фурье.

Пусть T – время измерения некоторого сигнала, а F_{sample} – частота дискретизации, N – количество отсчетов времени измерения, тогда временное разрешение $dt = 1/F_{sample}$. Временной ряд отсчетов $t = \{0, dt, 2 \cdot dt, \dots, (N-1) \cdot dt\}$. Разрешение по частоте для вещественного дискретного преобразования Фурье будет равно $dv = \frac{1}{(N-1) \cdot dt} = \frac{1}{T}$. Набор частот в спектре $\nu = [0, dv, 2 \cdot dv, \dots, \left\lfloor \frac{F_{sample}}{2 \cdot dnu} \right\rfloor \cdot dnu]$. Для того, чтобы преобразование было точным для конкретной частоты ν_0 и ее гармоник, необходимо, чтобы $\nu_0 = m \cdot dv$, где m – целое число. Достичь выполнения этого условия можно подстраивая значение dv путем изменения числа отсчетов времени, взятых для преобразования.

Для нахождения точного значения частоты стимула $F_{ст}$, возьмем запись стимула и последовательно выполним преобразование Фурье, на каждом шаге уменьшая число отсчетов по времени на 1, k раз, где $k = \left\lfloor \frac{F_{sample}}{F_{ст}} \right\rfloor + 1$. Для полученных наборов коэффициентов найдем максимумы амплитуд в узкой полосе частот вокруг искомой и найдем максимальный из них. Соответствующая ему частота и будет искомой частотой стимула, а найденные частотная и временная сетка будут использованы для поиска отклика в многоканальных энцефалографических данных.

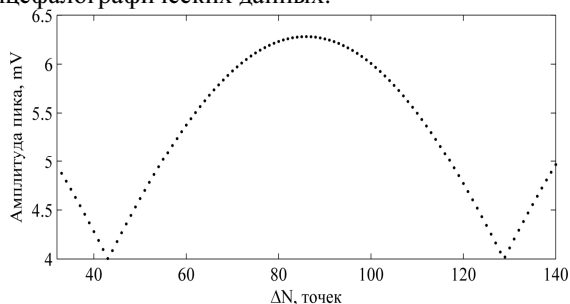


Рис. 8. Оптимизация сетки частот при помощи изменения числа отсчетов для преобразования Фурье.

3. Методика тонкой подстройки частотной сетки для преобразования Фурье.

По данной методике была найдена точная частота стимула в обоих экспериментах по магнитной энцефалографии, с 7-ю и 275-ю каналами. На сетках частот, соответствующих частоте стимула, были рассчитаны точные многоканальные спектры. Дальнейший анализ данных магнитной

энцефалографии был выполнен при помощи интегрированного пакета программ MEGMRIAN [5].

Многоканальный временной ряд, соответствующий второй гармонике стимула (28 Гц), был получен обратным преобразованием Фурье на данной частоте. Был выбран момент времени, соответствующий максимуму поля, и решена обратная задача для обоих экспериментов (см. Рис.2).

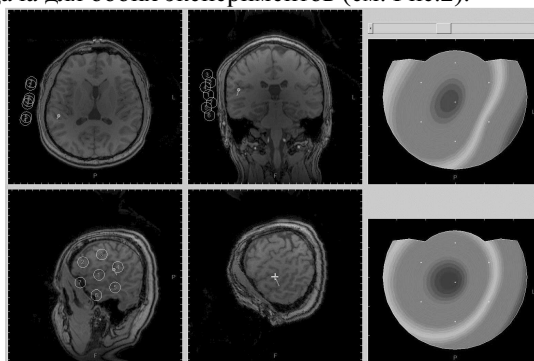


Рис. 9. Локализация отклика на второй гармонике стимула для 7-канального градиометра.

4 Заключение

Точная настройка сетки частот позволила максимизировать отношение сигнал/шум и выделить паттерн поля, допускающий решение обратной задачи. Особенно важно, что это было сделано в условиях высокого уровня внешних шумов на магнитоэнцефалографе с небольшим числом каналов.

Работа была частично поддержана Американским фондом гражданских исследований и развития (гранты CRDF RB1-2027 и RUB-7095-MO-13), Российским фондом фундаментальных исследований (проекты РФФИ 13-07-00162, 13-07-12183, 14-07-00636, 14-07-31309) и Программой фундаментальных исследований РАН 43П.

Список литературы

- [1] Llinás RR and Ustinin MN Frequency-pattern functional tomography of magnetoencephalography data allows new approach to the study of human brain organization. *Front. Neural Circuits*. 2014. 8:43. doi:10.3389/fncir.2014.00043.
- [2] Llinás, R. R., and Ustinin, M. N. (2012). Precise Frequency-Pattern Analysis to Decompose Complex Systems into Functionally Invariant Entities. New York, NY: U.S. Patent pending.
- [3] Garcia-Rill, E., Moran, K., Garcia, J., Findley, W. M., Walton, K., Strotman, B., et al. (2008). Magnetic sources of the M50 response are localized to frontal cortex. *Clin. Neurophysiol.* 119, 388–398. doi: 10.1016/j.clinph.2007.10.027
- [4] Устинин М.Н., Поликарпов М.А., Панкратов А.Н., Рыкунов С.Д., Наурзаков С.П., Гребенкин А.П., Панченко В.Я. Сравнительный анализ экспериментальных данных магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2011. Т. 6. № 1. С. 63–70.
- [5] Устинин М.Н., Сычев В.В., Линас Р.Р. Интегрированный пакет программ MEGMRIAn для анализа и моделирования данных магнитной энцефалографии. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013. Т. 8. № 2. С. 691–707

EEG/MEG data analysis: a review and recommendations

Ekaterina Lyzhko, Sergey Makhortykh

Institute of Mathematical Problems of Biology Russian Academy of Sciences
4 Institutskaya Str., Pushchino Moscow reg., Russia 142290

lyzhko@yandex.ru; makh@impb.ru

Methods for classifying types of brain activity are presented. Sources of abnormal cortical activity are localized by performing a generalized spectral analysis in the space of Fourier coefficients of the expansions of recorded signals in adaptive orthogonal bases. The basic principles of the method are discussed, and the results of its application to actual EEG/MEG records are presented for functional brain mapping in normal and pathological states.

1 Introduction

Encephalography (EEG/MEG) is a recently developed experimental technique for studying human neural activity, mapping functional brain areas, and diagnosing various disorders. Research in this area is motivated by the possibility of noninvasive imaging of cortical and subcortical processes.

Until recently, the MEG technique was difficult to apply because of the extreme weakness of both spontaneous and evoked neuromagnetic fields generated by current sources. Accordingly, the measuring apparatus to be employed must meet particularly stringent requirements.

Despite technical difficulties and the high cost of the required apparatus, this technique can be used as complementary or alternative to electroencephalography because magnetic field is much less perturbed by intracranial inhomogeneities and integumentary tissues than electric field, and the accuracy of source localization can therefore be substantially improved without detailed knowledge of the intracranial structure.

2 Data to study

The analysis presented in this report is focused on recognition and classification of patterns of electric/magnetic field distribution over the subject's scalp for localizing neuromagnetic activity sources. Intervals of abnormal and normal activity can easily be identified visually when they differ by the mean amplitude of the signal. Otherwise, visual inspection cannot be reliably used to identify intervals corresponding to different activity modes, and the dominant type of activity can be determined by analyzing the spatial field pattern, which strongly correlates with the current sources responsible for magnetic field generation.

The proposed approach was validated against data derived from a reference group of healthy individuals and a group of patients suffering from Parkinson's syndrome.

The data analysis can be divided into the following tasks:

- detection of a signal associated with a particular type of brain activity (e.g., response to auditory, visual, tactile, or other stimulation; generation of Parkinson's tremor or auditory hallucinations; etc.);
- selection of instants for sampling the spatial field distribution over the head surface to be used as input in solving the inverse problem of current source localization;
- solution of the inverse problem of source localization in the cases of abnormal and normal activity and the use of fMRI data as physiological constraints.

2.1 Preprocessing EEG/MEG data

The preprocessing of data refers to the reading of the data, segmenting the data around interesting events such as triggers, temporal filtering and optionally rereferencing. The preprocessing implement a Fourier transform filter, a Butterworth and a FIR filter for low-pass, high-pass and band-pass filtering. The filter can be specified order and direction.

Detection of artifacts can be done: using manual or automatic artifact detection and visual identifying independent components (ICA). There are two ways to remove artifacts: 1) rejecting trial or the piece of trial containing the artefact; 2) subtracting the spatio-temporal contribution of the artifact from the data. ICA is most widely used for cleaning from cardiac, eye movements and blinks artifacts.

2.2 Frequency analysis

It can be shown by means oscillatory components contained in the EEG or MEG signal power changes relative to experimental events. For this purpose it is done frequency or time-frequency analysis based on Fourier analysis and wavelets. There are three ways of graphically representing the data: 1) time-frequency plots of all channels 2) time-frequency plot of an individual channel 3) topographical 2-D map of the power changes in a specified time-frequency interval. Baseline correction can be applied to the data.

2.3 Source analysis

Source estimation comprises two steps: 1) estimation

of the potential or field distribution for a known source and for a known model of the head is referred to as forward modelling; 2) estimation of the unknown sources corresponding to the measured EEG or MEG is referred to as inverse modeling. The inverse problem in EEG+MEG is, given those measures and the conductivity, to estimate the primary current.

The head model specifies how currents that are generated by sources in the brain, e.g. dipoles, are propagated through the tissue and how these result in externally measurable EEG potentials or MEG fields. In the earliest studies, head models with simple geometries and homogeneous parameters were used, permitting many simplifications in the computation. When using models with spherical symmetry, solving the forward problem can be reduced to evaluating an analytic expression. The magnetic field due to a dipole source inside a spherically symmetric conductor can be calculated using the formula [1, 2]. Anisotropic case is considered in [3].

For EEG the following head models exist: analytical single sphere model; concentric spheres analytical concentric sphere model with up to 4 spheres; boundary element method (BEM), based on the OpenMEEG software; boundary element method, based on the implementation from Christophe Phillips; boundary element method, based on the implementation from Thom Oostendorp; boundary element method, based on the (commercial) ASA software; finite element method (FEM), based on the SimBio software; finite difference method, based on the FNS software; electric dipole in an infinite homogeneous medium; infinite homogeneous medium on one side, vacuum on the other. For MEG the following head models exist: analytical single sphere model; local spheres model for MEG, one sphere per channel; realistically shaped single shell approximation, based on the implementation from Guido Nolte; magnetic dipole in an infinite vacuum. Reconstructing the location and the strength of the underlying neuronal activity can be done with using: 1) nonlinear optimization algorithm that fits a only a small number of dipoles to the data (dipole fitting) 2) minimum norm estimates (MNE) estimate all sources activity but overall their energy is minimized; 3) beam formers estimate source activity in one voxel while suppressing contribution from activity in the other voxels.

2.4 Connectivity analysis

The brain is organized in functional brain areas, which have to pass information back and forth along anatomical connections. The identification of these functional connections and determining their functional relevance comprises connectivity analysis. Measures of connectivity can be divided into measures of functional connectivity (denoting statistical dependencies between measured signals, without information about causality/directionality), and measures of effective connectivity, which describe directional interactions (Granger causality, Transfer entropy toolbox (TRENTOOL)).

2.5 Statistical analysis

The EEG/MEG data is usually collected in different experimental conditions, and the experimenter need to know, whether there is a difference in the data observed in these conditions. The statistical significance of the observed experimental effect is tested, either at the level of a single subject or across subjects. In statistics, a result (for example, a difference among conditions) is statistically significant if it is unlikely to have occurred. There are parametric statistics (pair comparison (t-test); multiple comparisons (F-test)), non-parametric randomization testing and cluster-based testing (Monte Carlo method).

3 Conclusions

In this paper we do not aim to describe all of the currently available neuro-physiology data analysis methods. The purpose is to highlight only the most basic approaches, their complexity and the problems occurring in EEG/MEG records processing.

Analysis of MEG records and localization of brain biomagnetic activity are the bases of the cerebral processes functional mapping. Some techniques, such as generalized spectral method [4, 5] allows to remove noise, highlighting the desired signal and in many cases determines the success of the solution. It uses a set of orthogonal bases so that spectral description can be scaled down to fit a particular class of signals. In many cases correct source localization and model parameters estimates can be obtained only after projection of the signal on the proper basic function. Also expansion coefficients can be used as features for the system control and signal type recognition.

Acknowledgments

The work is supported by Russian Foundation for Basic Researches, projects 13-01-00340 and 14-07-00419.

References

- [1] Sarvas, J. "Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem." *Phys. Med. Biol.* 32(1), (1987): 11-22.
- [2] Yao D. "Electric potential produced by a dipole in a homogeneous conducting sphere." *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 47 (2000): 964-6.
- [3] Zhou H., van Oosterom A. "Computation of the potential distribution in a four layer anisotropic concentric spherical volume conductor." *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 39 (1992): 154-158.
- [4] Dedus, A.F., F.F.Dedus, S.A.Makhortykh and M.N.Ustinin. "Generalized spectral-analytic method: theoretical fundamentals." *Proc. SPIE* 2363 (1995): 109.
- [5] Dedus, F.F., S.A.Makhortykh and M.N.Ustinin. "Generalized spectral-analytic method: Applications." *Proc. SPIE* 2363 (1995): 113.

Изучение процессов предсказания у рыб

В.Г. Редько⁽¹⁾, В.А.Непомнящих⁽²⁾, Е.А.Осипова⁽²⁾, Т.И.Шарипова⁽¹⁾, Г.А. Бесхлебнова⁽¹⁾

Научно-исследовательский институт системных исследований РАН⁽¹⁾, Институт биологии
внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН⁽²⁾
vgredko@gmail.com

Predictive abilities of fish moving in a maze are studied by means of biological experiments and computer simulation. The results of computer simulation are in qualitative agreement with biological observations.

1 Введение

В настоящей работе представлен начальный этап изучения познавательных способностей рыб, изучающих простые лабиринты. Строится компьютерная модель предсказательных способностей рыб, и сопоставляются результаты компьютерного моделирования с данными биологического эксперимента. При моделировании учитывается то, что в поведении животных постоянно присутствуют две противоположные тенденции. Одна из них – поиск новой, непредсказуемой стимуляции, а другая – стремление предсказывать результаты своего поведения [1]. Взаимодействие этих двух тенденций приводит к тому, что животное постоянно исследует последствия своих действий и незнакомые объекты во внешней среде, даже если они не связаны с удовлетворением физиологических потребностей организма. Важно подчеркнуть, что накопление знаний при таком поисковом поведении животных является предшественником развития знаний человека при его творческой поисковой активности.

2 Биологический эксперимент

Изучалось поведение рыб данио рерио, перемещающихся в простом крестообразном лабиринте (рис. 1).

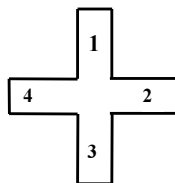


Рис. 1. Крестообразный лабиринт

Характерная длина рыб составляла 25 мм и была примерно равна ширине коридоров. Используемая далее нумерация коридоров показана на рис. 1. Значительная часть перемещений рыб между коридорами подчинялась простым правилам. Такие перемещения мы будем называть мотивами:

1) Самый заметный мотив – повторяющиеся челночные переходы между смежными коридорами, например, 12121212 или 141414...

2) Менее частый – повторяющиеся челночные переходы между противоположными коридорами: 131313 и 24242424.

3) Изредка наблюдались последовательные переходы из одного коридора в другой смежный, по часовой стрелке (1234) или в противоположном направлении (3214).

Кроме мотивов, у рыб наблюдаются и такие последовательности посещений коридоров, которые не подчиняются каким-либо правилам, случайные, например 231421. Характерный пример последовательности посещаемых рыбой каналов: 21212121232323422323232313232323232132312313
4123412341234232323232313214314121412121234121
2121212123132121212341234324242424131313124242
43121324121412312. Подчеркнуты цепочки, соответствующие указанным мотивам.

3 Компьютерная модель

Была построена компьютерная модель, в которой рассчитывалась уверенность агентов (модельных рыб) в предсказаниях будущих ситуаций. Уверенность характеризовалась величиной, меняющейся от 0 до 1. Время в модели дискретно: $t = 0, 1, 2, \dots$. Модель предполагала, что имеются исходные ситуации S_t (канал, в котором агент находится, число различных ситуаций равно 4). В каждой ситуации агент может выполнять три действия A_t : при выходе из канала, агент может 1) повернуть в правый канал, 2) пройти в противоположный канал, 3) повернуть в левый канал. При выполнении действия агент предсказывает, в какой ситуации S_{t+1} он дальше окажется (таких новых ситуаций 4). В некоторой степени это предсказание подобно формированию простого акцептора результата действия в теории функциональных систем П.К. Анохина.

Далее агент определяет, сбылось ли его предсказание. Если предсказание сбылось, то уверенность в данном предсказании увеличивается, если предсказание не сбылось, то такая уверенность уменьшается. Таким образом, формируются уверенности в предсказании конечного элемента цепочки $\{S_t, A_t\} \rightarrow S_{t+1}$. Конечно, в данном простом лабиринте рыбе почти нечего предсказывать, тем не менее, она не уверена до конца, что в том лабиринте, в котором она уже несколько раз побывала, не появилось ли там чего-либо нового. Поэтому компьютерная модель содержит естественную динамику уверенностей предсказания.

В модели была введена следующая эвристика. Предполагалось, что когда уверенность агента в

текущем предсказании мала (меньше определенного порога), то агент стремится повторить только что пройденный маршрут, т.е. агент из того канала, в котором он в данный момент времени t находится, возвращается в тот канал, в котором он был в предыдущий момент $t-1$. А если уверенность агента в текущем предсказании больше порога, то агент совершает случайное действие, для которого уверенность агента в предсказываемом результате, как правило, невелика. Матрица уверенностей для всех возможных цепочек $\{S_t, A_t\} \rightarrow S_{t+1}$ запоминалась агентом. Кроме того, считалось, что уверенности в предсказании ожидаемого результата для всех цепочек $\{S_t, A_t\} \rightarrow S_{t+1}$ все время немного уменьшаются.

Тем самым данная эвристика соответствует отмеченным выше двум противоположным тенденциям: 1) стремлению предсказывать результаты своего поведения (при этом уверенности при правильном предсказании усиливаются), и 2) поиску новой, непредсказуемой ситуации (что соответствует выполнению случайного действия при достижении высокой текущей уверенности).

Основные параметры расчета в компьютерной модели были таковы: типичное увеличение/уменьшение уверенности при правильном/неправильном предсказании составляло 0.3, характерное время уменьшения всех уверенностей составляло 100 тактов времени.

Характерный пример последовательности посещаемых агентом каналов таков: 343131313232424241414141212121212424232423131324242121242424141431323232421212123121232324212121232343424141414212121212343124242424212324.

Как и для рыб, подчеркнуты цепочки, соответствующие отмеченным выше мотивам. Видно, что последовательности посещаемых каналов для агентов и для рыб аналогичны друг другу. Для агентов не встречаются только редкие для рыб цепочки движения «по кругу», такие как 1234. По-видимому, этот редко встречающийся мотив можно учесть и для агентов, вводя дополнительную эвристику, специфичную для ряда животных: преимущественное перемещение вдоль выбранной стенки.

В компьютерной модели несложно проследить динамику суммарной уверенности агента A_S в предсказании для всего лабиринта, суммируя уверенности для всех возможных цепочек $\{S_t, A_t\} \rightarrow S_{t+1}$. Зависимость от времени t суммарной уверенности в предсказаниях для всего лабиринта показана на рис. 2. В начале расчета уверенность для всех возможных предсказаний агента была равна 0. В дальнейшем уверенность растет. Максимально возможное значение суммарной уверенности для всего лабиринта, т.е. для всех возможных цепочек $\{S_t, A_t\} \rightarrow S_{t+1}$ с учетом числа каналов, действий и возможных будущих ситуаций равно $4 \cdot 3 \cdot 4 = 48$. Это максимально возможное значение суммарной уверенности в предсказаниях не достигается из-за того, что все уверенности постоянно немного

уменьшаются. После достижения определенного уровня суммарная уверенность выходит на насыщение и случайно колеблется.

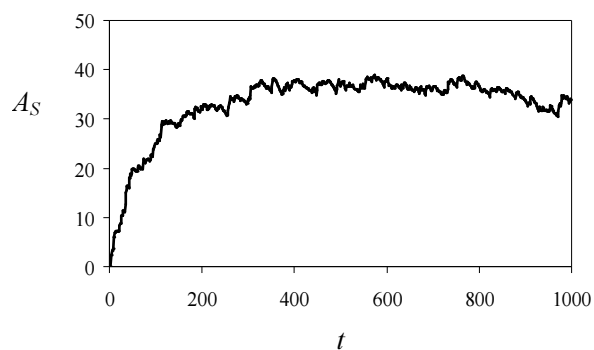


Рис. 2. Зависимость суммарной уверенности агента в предсказаниях от времени

Таким образом, результаты компьютерной модели качественно согласуются с экспериментальными биологическими данными.

4 Заключение

Проведенный анализ выполнен для очень простого случая поведения рыб в лабиринте. Тем не менее, это поведение характеризуется такими важными понятиями, как модель и предсказание. Рыбы формируют модель лабиринта и делают предсказания. Подчеркнем, что в научном познании также формируются модели внешнего мира и делаются предсказания на основе этих моделей [2,4]. Конечно, уверенность рыб основана на простом индуктивном обобщении опыта, а уверенность ученого в предсказаниях при построении модели (например, модели всей механики на основе трех законов И. Ньютона) формируется на базе сопоставления многих фактов, концепций и теорий. И необходим дальнейший анализ эволюции когнитивных способностей животных, эволюции, приведшей к способности познания природы [3].

Список литературы

- [1] В.А. Непомнящих. Адаптация и автономия в поведении животных // *XV Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2013»: Лекции по нейроинформатике*. М.: НИЯУ МИФИ, 2013. С. 106-123.
- [2] В.Г. Редько. *Эволюция, нейронные сети, интеллект. Модели и концепции эволюционной кибернетики*. М.: КомКнига, 2005.
- [3] В.Г. Редько. Моделирование когнитивной эволюции — перспективное направление исследований на стыке биологии и математики // *Математическая биология и биоинформатика*. Т. 5. № 2. С. 215-229. 2010.
[http://www.matbio.org/downloads/Redko2010\(5_215\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Redko2010(5_215).pdf)
- [4] В.Ф. Турчин. *Феномен науки. Кибернетический подход к эволюции*. М.: Наука, 1993.

Математическая модель нейродинамики пространственной навигации

З.С. Харыбина, С.В. Кулаков

НИИ Нейрокибернетики им. А.Б. Когана Академии биологии и биотехнологии ЮФУ⁽¹⁾

Har_zs@rambler.ru

This work presents a mathematical model of the neurodynamics of spatial navigation based on the even cyclic inhibitory networks. Such networks are shown to provide precise phase mechanism of spatial signal encoding which can be used by animals to create cognitive map with different space resolution.

скорости. Рассмотрение фазовых отношений в контексте увеличивающегося входа линейной скорости приводит к появлению семейства фазовых кривых, на основе которых вычисляются условные пространственные представления, отражающие процесс принятия решения о направлении движения навигатора.

1 Введение

Исследование динамического представления пространственных сигналов в нейронных сетях гиппокампа-энторинальной формации является одним из ключевых направлений развития современной нейронауки, что связано с открытием в ней специализированных клеток, таких как решетчатые клетки, клетки места, клетки направления головы и др. Попытки объяснить пространственно модулируемую активность данных клеток привели к появлению множества моделей, акцентирующих внимание либо на внутренней динамике клетки, либо на аттракторно-сетевой динамике [см. 1]. Однако в последнее время очевидна необходимость рассмотрения обоих аспектов в одной модели.

В данной работе представлена комбинированная модель нейродинамики навигационного поведения, в которой осуществляется кодирование пространственной информации посредством фазовых отношений осцилляций. Важной особенностью этой модели является возможность кодирования информации с разной точностью. Это позволяет кодировать пространственные сигналы разного разрешения, возникающие в случае восприятия объемной среды.

2 Сети с четным циклическим торможением

Основой данной модели являются сети с четным циклическим торможением, подробное описание которых можно найти в [3]. Они представляют собой квадратные решетки осцилляторных модулей, соединенных между собой слабыми реципрокными тормозными связями. Количество таких решеток (слоев, колец) задается генетически.

Основой механизма интегрирования траектории в сетях с четным циклическим торможением является формирование фазового многообразия ответов и смещающий механизм, определяемый входами

3 Пространственные представления

Ранее нами было показано существование дирекциональной чувствительности в сетях с четным циклическим торможением [4], что позволяет нам говорить о существовании в сети двух кластеров, осуществляющих кодирование по часовой стрелке (CW кластеры) и против (CCW кластеры). Тогда все события, приходящие на входы сети могут быть рассмотрены как последовательности CW и CCW сигналов.

Результатом динамического противоборства этих кластеров может стать как прямой, так и обратный порядок активации кластеров в сравнении с порядком поступления на входы сети соответствующих событий [2]. Именно этот порядок активации кластеров определяет, в какую сторону отклонится конечная точка условных пространственных представлений.

Вычислительные эксперименты показывают, что пространственные представления различных колец не идентичны. Различие в точности пространственных представлений, являющихся взвешенным отображением фазового представления, обусловлены, во-первых, разной разрешающей способностью колец. Так, внешнее кольцо 9-слойной сети с четным циклическим торможением представлено 45 информационными единицами, в то время как внутреннее — только четырьмя. В результате пространственное представление внутреннего кольца оказывается более грубым в отличие от сглаженного представления внешнего кольца.

Во-вторых, имеет место небольшая разница в длительности референтных тета-циклов каждого кольца, что приводит к существованию слабых различий в фазах между кольцами, даже при максимально когерентной активации информационных единиц кластеров.

На рисунке приведены пространственные представления внешнего, среднего и внутреннего колец 9-слойной сети. Очевидно, что они отличаются. Пространственное представление внешнего кольца

является более точным и сглаженным. С понижением точности кодирования при движении вглубь сети отмечается увеличение грубости траектории. При этом пространственные представления внутренних колец достаточно близки, что связано с когерентной активностью информационных единиц, входящих в их состав. В поверхностных слоях различия более яркие.

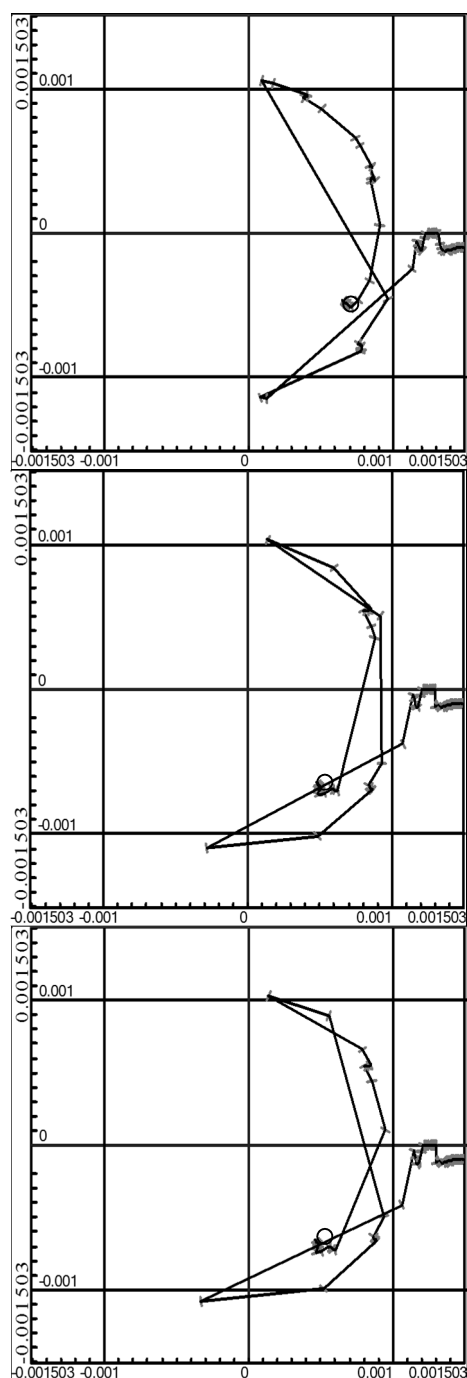


Рис. Сверху вниз: результирующие пространственные представления для 1, 5 и 9 колец 9-слойной сети с четным циклическим торможением. По осям координат отложены декартовы компоненты скорости движения. Горизонтальная ось соответствует оси тела. Кружочком обозначено начало ментальной траектории.

Отмеченные выше отличия касаются только переходного процесса, эквивалентного ментальной части принятия решения о направлении движения. Далее взвешенная сумма активности кластеров нейронов, чувствительных к направлениям поворота SW и CCW , приходит к динамически устойчивому состоянию, соответствующему линейному аттрактору, отражающему прямолинейное движение в определенном направлении. Эта часть пространственных представлений схожа для всех колец, отражая единое решение о направлении движения.

Существование различных разрешающих способностей в одной сети – уникальная особенность сетей с четным циклическим торможением, имеющая важное значение при интегрировании траектории. Объекты, находящиеся на различном расстоянии от движущегося навигатора имеют различные угловые скорости относительно него. Так, объекты, находящиеся на переднем плане, при движении сменяются быстро, в то время как дистальные ориентиры долго остаются в поле зрения. Для первых необходимо большое разрешение, для вторых достаточно малого разрешения. Кроме того, природные объекты могут иметь различную пространственную частоту в различных окружениях. К примеру, деревья в лесу и в поле. При нахождении объекта в поле нет необходимости в большой точности представления. Однако при перемещении в другое окружение, такое как лес, возникает необходимость в повышении точности кодирования. Наличие в сети с четным циклическим торможением колец с различной точностью пространственных представлений обеспечивает экологически релевантное кодирование информации.

Список литературы

- [1] L.M. Giocomo, M.B. Moser, E.I. Moser. Computational models of grid cells. In *Neuron*, volume 71, pages 589-603, 2011.
- [2] Z.S. Kharybina, V.D. Tsukerman, S.V. Kulakov. Mathematical model of the microcircuit organization of freely scalable ECI-network as a former of spatial processing in hippocampal-entorhinal brain system. In *Applied Mathematical Sciences*, volume 8(12), pages 549-572, 2014.
- [3] В.Д. Цукерман. Нелинейная динамика сенсорного восприятия, или Что и как кодирует мозг. Ростов н/Д, Изд-во Ростовского госуниверситета, 195 с., 2005.
- [4] В.Д. Цукерман, З.С. Еременко, О.В. Каримова, С.В. Кулаков, А.А. Сазыкин. Математическая модель гиппокампального пространственного кодирования. *Математическая биология и биоинформатика*, том 7, выпуск 1, с. 206-247, 2012.

Канонические нейронные микросхемы в основе когнитивных функций мозга?

В.Д. Цукерман, С.В. Кулаков

НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана Академии биологии и биотехнологий ЮФУ⁽¹⁾

vdts@krinc.ru

The mathematical model of decision-making in navigation behavior and visual-motor reactions is considered. In the first case on the example of hippocampal-entorhinal brain systems, in the second - in prefrontal cortex. The conclusion about the general mechanisms of acceptance behavioural and the perceptual decisions in various structures of a brain is drawn.

1 Введение

1.1 Нейробиологические основы принятия решений

Способность к гибкому принятию решений, возникшая в результате эволюционного развития млекопитающих, освободила их от непосредственного восприятия и действия, т.е. рефлексивных ответов. Выбор решений происходит с учетом многочисленных источников информации, включающих цели поведения, текущую сенсорную информацию, сохраненную ранее в памяти и оценку собственных возможностей организма. Такая свобода от необходимости рефлексивных ответов является существенным элементом многих когнитивных функций мозга, в том числе, рабочей памяти, планирования и принятия решений. Следствием такой свободы является некоторый переходной, ментальный процесс, в результате которого рождается решение (не всегда правильное), завершающееся принятием перцептуального, моторного, поведенческого выбора организма. Несомненный интерес представляют клеточные основы, структурная организация схемных решений и, конечно, нейродинамические корреляты принятия решений, которым посвящен доклад.

1.2 Тормозные интернейронные сети – интегральные элементы кортикальных вычислений

Архитектура коры включает огромное число различных типов ГАМК-эргических тормозных интернейронов. В последние годы с появлением новых инструментов (в частности, опико-генетический *in vivo* метод) таргетирования генетически различных типов интернейронов, удалось обнаружить, что различные типы тормозных интернейронов рекрутируются для реализации различных поведенческих функций [2, 3]. Появляется все больше доказательств, что активность мозга полагается на ряд канонических нейронных

вычислений, используя при этом сходные операции при решении различных проблем. Более того, анатомические данные свидетельствуют о существовании канонических микросхем, которые их выполняют и повторяются в различных регионах мозга [1, 6]. Среди них надежно установлена кортикальная растормаживающая схема, включающая Vasoactive intestinal polypeptide VIP-экспрессирующие интернейроны, которые, в свою очередь, тормозят два других типа Parvalbumin PV-экспрессирующие интернейроны и Somatostatin SST- экспрессирующие интернейроны в слуховой, зрительной и медиальной префронтальной коре [5, 6]. Растормаживающий контроль VIP-интернейронами обеспечивает мощный схемный механизм, который позволяет сигналам кортикальных протяженных связей или субкортикальной нейромодуляции эффективно модулировать специфические пирамидные ансамбли нейронов, в частности, увеличивая пропускание сигналов локальными кортикальными схемами обработки сигналов в специфических поведенческих ситуациях. Таким образом, возникает вопрос: могут ли тормозные интернейронные сети рассматриваться как интегральные элементы нейронных микросхем, выполняющих когнитивные функции принятия решений и каковы их нейродинамические корреляты ?

2 Канонические схемы растормаживания и их функциональное значение

2.1 Нейродинамические корреляты принятия решений в пространственном поведении

Идея феномена растормаживания, реализованная нами в нейронных сетях с четным циклическим торможением (*ECI-networks*), ранее уже позволила показать в вычислительных экспериментах ряд нейродинамических феноменов, свойственных гиппокамально-энториальной системе мозга [4, 8]. Вкратце подчеркнем, что принципиальным моментом в реализации этой идеи явилось то, что представленная модель нейронной сети получила ряд уникальных особенностей организации, отличных от всех известных моделей нейронных сетей. Во-первых, они обладают двумя осями симметрии, связанными со «схемой тела», что позволяет реализовать кодирование внешних пространственных событий в двух системах референтности: ипси- и контралатеральной, что принципиально важно для всех организмов, обладающих парными органами

чувств. Во-вторых, эти сети обладают референтной системой временных отсчетов, основанной на экспериментально обнаруженных «клетках времени», что крайне важно для оценки пространственно-временных событий окружения в мозге. В-третьих, было показано, что комбинированный интерференционно-осцилляторный и аттракторный механизм, определяют конкурентно-кооперативную популяционную нейродинамику в условиях меняющегося контекстного поведения. Наконец, идея сетей с четным циклическим торможением позволила связать клеточный, популяционный и сетевой уровни организации в объяснении одной из базовых когнитивных функций мозга – принятии решений в пространственном поведении организмов.

2.2 Перцептуальные решения в префронтальной коре на основе популяционной рекуррентной динамики

Префронтальная кора играет фундаментальную роль в гибком, контекстно-зависимом поведении. Многочисленные исследования префронтальной активности у обезьян макак, обученных гибко выбирать и интегрировать сенсорные входы в направлении выбора показывают, что наблюдаемая сложность и функциональные роли одиночных нейронов можно интерпретировать в структуре динамического процесса, разворачивающегося на популяционном уровне. Идентичные сенсорные стимулы могут привести к совершенно разным поведенческим ответам в зависимости от «контекста», который включает цели, предыдущие ожидания предстоящих событий и релевантный опыт прошлого. Животные могут переключаться быстро между поведенческими контекстами, подразумевая существование быстрой модуляции, или механизмов пропуска в мозге, который выбирает релевантную сенсорную информацию для принятия решения и действия [7]. Выбор решения возможен потому, что представления входов и предстоящего выбора могут быть разделены на популяционном уровне. Наша нейросетевая рекуррентная модель хорошо воспроизводит описанные выше физиологические наблюдения и предполагает, что механизм принятия решения на основе двух изученных особенностей динамической системы: аппроксимацию линейного аттрактора (интегрирование прямолинейной траектории) в пространстве состояний системы и направление вектора выбора решения, которые определяются только на популяционном уровне.

2.3 Заключительные замечания

Ранее в наших работах были показаны нейродинамические корреляты генерации многочисленных предиктивных траекторий с различными стартовыми и конечными положениями в контралатеральной системе и уникальных траекторий – в ипсилатеральной системе референтности нейронной сети, на основе которых может

происходить выбор (принятие решений) в гиппокампально-энторинальной системе мозга в навигационном поведении.

В настоящей серии экспериментов нами моделировались условия принятия перцептуальных решений в префронтальной коре на основе результатов экспериментальных исследований зрительно-моторных реакций, связанных с выбором направления движения в случайно-точечном показе стимулов [7]. В результате показано, что линейная сумма оппонентных кластеров нейронов в ECI-сети с противоположной предпочтительной настройкой нейронов определяет поведенческий выход – принятие решения относительно направления движения сложного зашумленного стимула в поле зрения. Таким образом, концептуальная модель нейродинамических механизмов принятия решений на основе сетей с четным циклическим торможением может иметь общие черты как для гиппокампально-энторинальной системы, так и префронтальной коры мозга.

Список литературы

- [1] Atteveldt N., Murray M.M., Thut G., Schroeder C.E. Multisensory Integration: Flexible Use of General Operations. *Neuron*, v. 81, p.1240-1253, 2014.
- [2] Hangya B., Pi H.-J., Kvitsiani D., Ranade S.P., Kepecs A. From circuit motifs to computations: mapping the behavioral repertoire of cortical interneurons. *Curr. Opin. Neurobiol.*, v. 26, p. 117-124, 2014.
- [3] Kepecs A., Fishel G. Interneuron cell types are fit to function. *Nature*, v. 505, p. 318-326, 2014.
- [4] Kharybina Z.S., Tsukerman V.D., Kulakov S.V. Mathematical model of the microcircuit organization of freely scalable ECI-network as a former of spatial processing in hippocampal-entorhinal brain system. *Applied Mathematical Sciences*, v. 8(12), p. 549-572, 2014.
- [5] Pfeffer C.K., Xue M., He M., Huang Z.J. Scanziani M. Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat. Neurosci.*, v. 16 (8), p.1068-1076, 2013.
- [6] Pi H.-J., Hangya B., Kvitsiani D., Sanders J.I., Huang Z.J., Kepecs A. Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature*, v.503, p. 521-524, 2013.
- [7] Mante V., Sussillo D., Shenoy K.V., Newsome W.T. Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*, 2013, 503 (7474) : 78-84.
- [8] Цукерман В.Д., Харыбина З.С., Кулаков С.В. Математическая модель пространственного кодирования в гиппокампальной формации. II. Нейродинамические корреляты ментальных траекторий и проблема принятия решений. *Математическая биология и биоинформатика*. Т. 9. № 1, с. 216-256, 2014.

Применение интервальных показателей стабилотграмм для изучения особенностей функционирования спинальных контуров регуляции

О.Д. Давыдов⁽¹⁾, А.И. Монтиле⁽²⁾, А.А. Монтиле⁽³⁾, Ю.В. Марчук⁽⁴⁾

Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина⁽¹⁾, Екатеринбург, Россия

Уральский государственный лесотехнический университет⁽²⁾, Екатеринбург, Россия,
Ботанический сад УрО РАН⁽³⁾, Екатеринбург, Россия

Научно-практический центр «Бонум»⁽⁴⁾, Екатеринбург, Россия
davod09@yandex.ru, amontile@gmail.com, org17@mail.ru, yura-mak@yandex.ru

A set of interval indicators has been clinically tested (406 examined persons). There was identified a number of characteristics associated with the peculiarities of the functioning spinal contours in a hierarchical neural system of equilibrium maintaining.

Введение

Целью исследования является выявление количественных зависимостей, позволяющих определить специфику спинальных контуров регуляции равновесия в составных контурах, включающих нейронные ансамбли, принадлежащие различным уровням нервной системы.

Метод и клиническая база

При обработке стабилотметрических данных используется набор интервальных показателей [1]. Основным понятием является двухкомпонентная величина ($V; \Delta t$), – интервал неизменного движения, характеризующаяся длительностью интервала и постоянной для интервала скоростью. Параметризация базируется на определении количества типов элементов (различных по длительности и скорости интервалов), количества элементов каждого типа (интервалов конкретной длительности с конкретной скоростью), мощностей подмножеств типов элементов (количества интервалов одинаковой длительности с различными скоростями движения, количества интервалов движения различных длительностей с одинаковыми скоростями) и фиксации связей между элементами различных типов, которым соответствуют мгновенные изменения скоростей. Существенной является возможность сопоставления длительностей интервалов различным уровням регуляции нервной системы. Так, $\Delta t=0,02$ сек соответствуют контуры регулирования с локализацией нейронов на спинальном уровне. Нормальному функционированию нервной системы при удержании равновесия соответствуют: наличие не менее 14 различных длительностей интервалов (от 0,02 до 0,28

сек) для фронтальной плоскости и 12 (от 0,02 до 0,24 сек) для сагиттальной.

В обследование включено 406 человек. Из них 152 здоровых и 254 больных с различными подтвержденными диагнозами, в том числе 72 с патологиями нервной системы. Обследование включает трехкратное проведение стандартного теста, продолжительностью 20 сек. Для больных, обследование проводилось до лечения, и неоднократно в течение восстановительного периода.

Измерения проводятся с помощью стабилотметрической платформы («Стабилан 01-2», г. Таганрог). Программно определяются значения интервальных показателей, осуществляется визуализация в виде диаграмм рассеяния, 2D и 3D гистограмм, а также экспорт в составе выборок, определяемых спецификой постановки клинической задачи, в программу обработки биометрических данных «Радикал», статистические пакеты и «Excel 2007».

Результаты и обсуждение

Рассмотрим две выявленные зависимости.

1. Высокая степень скоррелированности (R^2 от 0,96 до 0,99) оценок количества спинальных контуров регуляции ($LX1_KInt$, $LY1_KInt$) и совокупного количества контуров регуляции (S_KLX , S_KLY) в невальной системе поддержания равновесия в норме и патологии. Для других контуров регуляции ($\Delta t > 0,04$ сек) такого рода зависимостей не выявлено. Наибольший интерес вызывает линейность зависимости и наличие линейности, независимо от вида патологии. На рис.1 приведены результаты обработки выборки (145 индивидуальных тестов: норма и 7 патологий), иллюстрирующий наибольший разброс значений.

Отдельным патологиям соответствуют определенные локализации «вдоль» прямой. Однако, вследствие перекрытия их между собой и/или нормой, не удастся использовать особенности локализации, как и вариации коэффициентов в качестве

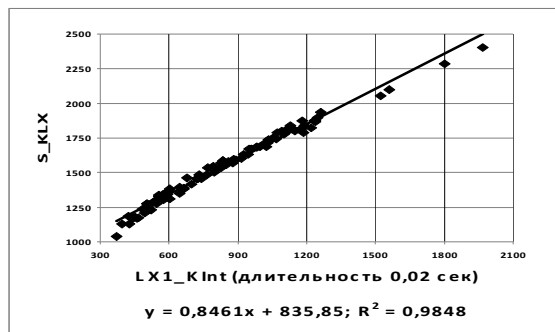


Рис.1. Зависимость общего количества интервалов от количества интервалов длительностью 0,02 сек.

универсального метода диагностики. Но для отдельных патологий такие методы были получены. Например, количество интервалов движения во фронтальной плоскости с $\Delta t = 0,02$ позволяет определять принадлежность обследуемого к группе риска по сколиозу с чувствительностью и специфичностью, рассчитанными по стандартной методике, 0,91 и 0,86 соответственно.

Примеры линейной аппроксимации для фронтальной плоскости:

все обследованные без патологий (норма)

$$S_{KLX} = 0,881 * LX1_KInt + 810,1 \quad (R^2 = 0,979);$$

с детским церебральным параличом (ДЦП)

$$S_{KLX} = 0,822 * LX1_KInt + 858,7 \quad (R^2 = 0,986);$$

для сагиттальной, соответственно:

$$S_{KLY} = 0,779 * LY1_KInt + 912,5 \quad (R^2 = 0,99);$$

$$S_{KLY} = 0,732 * LY1_KInt + 979,8 \quad (R^2 = 0,977).$$

Группе ДЦП свойственен самый широкий спектр функциональных адаптаций к исходному нарушению, что отображается максимальным разбросом точек - отдельных стабิโลграмм.

Зависимость значима, поскольку накладывает существенное ограничение на возможности системы регулирования равновесия. Количество контуров регулирования спинального уровня ограничивает степень влияния на организацию движения любого развития супраспинальной сети контуров. Интерпретация представляется убедительной, т.к. количество мотонейронов, и как следствие, спинальных контуров постоянно; может изменяться только количество мышечных волокон иннервируемых одним мотонейроном.

2. Количество задействуемых уровней регуляции определяется расстоянием от границы образа площади опоры во фронтальном и сагиттальном сечениях, причем в некоторой «внутренней» (относительно границ) зоне регулирование осуществляется полностью на спинальном уровне. На рис.2. отображены результаты обработки одного типичного теста здорового обследуемого; каждой убывающей

последовательности интервалов соответствует своя длительность интервала, 0,02 сек; 0,04 сек; 0,06 сек и т.д. – сверху вниз.

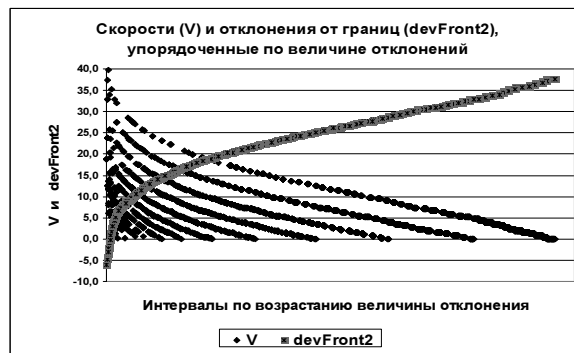


Рис.2. Интервалы (V;Δt), упорядоченные по величине отклонения от границы.

По мере приближения к границе (на рис.2 – перемещение влево) увеличивается количество длительностей интервалов (вертикальное сечение), что соответствует участию в регуляции новых уровней, вплоть до корковых структур. Появляется возможность экспериментального различения осознаваемого («пошатнуло») и целенаправленного перемещения при удержании равновесия.

При обработке данных связанных с тяжелыми патологиями нервной системы (грубая атаксия, гемиплегические формы ДЦП) выявлено, что определение величины и направления скорости перемещения, необходимых для удержания равновесия, разнесено по уровням регуляции. При тяжелых патологиях реализуется отсутствующий в норме способ регуляции. А именно, в момент срабатывания рефлекторного кольца на спинальном уровне - не определено направление перемещения относительно границы зоны равновесия, что связано с резким (до 4 – 7 VS 14) сокращением количества длительностей интервалов – надсегментарных уровней. В зависимости от реализованного направления изменяется время до следующего срабатывания и скорость следующего интервала. При успешном лечении выявленный способ патологической структурной адаптации исчезает.

Заключение

Трехлетний опыт клинической апробации продемонстрировал продуктивность использования интервальных показателей для выявления содержательно интерпретируемых зависимостей.

Список литературы

- [1] Пат. 2497451 РФ, МПК А 61 В 5/103. Способ диагностики функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата / О.Д.Давыдов, А.И.Монтиле, Ю.В.Марчук, Н.Л.Кузнецова; ФГБУ «УральскийНИИТО им.В.Д.Чаклина» МЗ РФ. – № 2012124615/14; заявл.14.06.2012; опубл.10.11.2013, Бюл. № 31. – 16 с.

Математическая модель обработки информации о цвете и ориентации стимула первичной зрительной корой

Е.Ю. Смирнова⁽¹⁾, А.В. Чижов^(1, 2)

Физико-технический институт им. А.Ф.Иоффе РАН⁽¹⁾,
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН⁽²⁾
elena.smirnova@mail.ioffe.ru

Orientation processing in the primary visual cortex (V1) was experimentally investigated in detail and reproduced in models, while color processing remains unclear. We have constructed a mathematical model of color and orientation processing in V1. The model describes the following experimental observations concerning color blobs: a blob contains overlapped neuronal patches activated by different hues; each blob represents a full gamut of hue and might be structured with a loop [1]. The proposed model describes a set of orientation hypercolumns and color blobs, in which color and orientation preferences are represented by poloidal and toroidal angles of a torus, correspondingly. The model consists of color-insensitive (CI) and color-sensitive (CS) neuronal populations, which are described by a firing-rate model. The set of CI-neurons is described by the classical ring-model [2] with recurrent connections in the orientation space; similarly, the set of CS-neurons is described in the color space, receiving, in addition, an input from CI-neurons of the same orientation preference. The model showed significantly stronger responses to oriented color stimulus than to non-oriented color stimulus; and the activity of CS neurons was significantly higher than that of CI neurons. These results are in agreement with the experimental observations from [3, 4]. The model also predicts a random color selection in response to a grey oriented stimulus, revealing the ring-attractor behavior.

1 Введение

Зрительная информация из сетчатки через ЛКТ таламуса передается в первичную зрительную кору (V1) разделенной по признакам. Наиболее значимыми признаками являются ориентация и цвет стимула. Процесс преобразования информации об ориентации стимула в V1 был подробно экспериментально исследован и воспроизведен в моделях, тогда как преобразование информации о цвете в V1 остается неясным. Известно, что в V1 информация об ориентации зрительного стимула обрабатывается в ориентационных гиперколонках [5], каждая из которых объединяет близлежащие нейроны с предпочтениями всех возможных ориентаций; информация о цвете обрабатывается в цветовых пузырьках (blobs), каждый из которых объединяет близлежащие нейроны с предпочтениями всех возможных цветов [1]. Информация о цвете из сетчатки через ЛКТ таламуса передается в V1 по двум параллельным каналам (красный-зелёный (RG) и голубой-жёлтый (BY)), тогда как цвета, предпочитаемые нейронами слоев 2/3 первичной зрительной коры, не разделяются на две категории [6], т.е. нейроны V1 с почти равной вероятностью предпочитают любой из оттенков гаммы видимых цветов [1]. В V1 имеются как цвето-чувствительные

(CS), так и цвето-нечувствительные (CI) нейроны. CS-нейроны, в основном, находятся в цитохром-оксидазных пузырьках [5,7]. Большинство CS-нейронов обладают ориентационной избирательностью [8, 4]. Как показано в работе [1], однородный по цвету стимул активирует множество локальных участков в слоях 2/3 V1. Участки, ассоциированные с различными оттенками, частично перекрываются в одном цветовом пузырьке, а пространственно близкие обычно ассоциированы с близкими оттенками цветов. Последовательно соединив участки схожих цветов, можно аппроксимировать пузырек замкнутой цепочкой. Ответ V1 на цветной ориентированный стимул в 5-6 раз сильнее, чем на цветной неориентированный стимул [3]. Характерная частота спайков нейронов в цветовых пузырьках выше, чем частота других нейронов V1 [4]. Используя эти факты, мы построили математическую модель, обобщающую известную модель активности ориентационно-избирательных нейронов, распределенных на кольце ориентаций [2], на случай обработки ориентации и цвета стимула.

2 Методы

Также как и при построении модели кольца в [2], однородность строения V1, локальность связей и схожесть рецептивных полей близкорасположенных нейронов даёт основание рассматривать V1 не как нейросеть, а как связанные нейронные популяции. На рис.1 схематически изображена модель участка коры, нейроны которого в совокупности предпочитают все возможные цвета и ориентации стимула. Все нейроны рассматриваются ориентационно-избирательными и разделяются на два класса: CI-нейроны (располагаются на большом кольце на рис.1 и характеризуются углом ϕ - предпочитаемой ориентацией стимула) и CS (располагаются на малых кольцах на рис.1 и характеризуются углом θ - предпочитаемым цветом стимула). Цвет θ кодируется угловой координатой на изолюминантном срезе цветового пространства DKL [9]. Таким образом, положение CS популяции нейронов на торе задается координатами $\{\phi, \theta\}$. Популяции CI-нейронов связаны каждая с каждой так, что синаптические связи сильнее, если предпочитаемые ориентации близки. Популяции CS-нейронов, предпочитающих одинаковую ориентацию, связаны каждая с каждой так, что синаптические связи сильнее, если предпочитаемые оттенки цвета близки.

Аналогично модели из [2], динамика спайковой активности каждой популяции определяется частотной моделью, т.е. релаксационным уравнением с пороговой нелинейностью. Уравнения связанных популяций имеют вид:

$$\tau_r \frac{\partial \mu}{\partial t} = -\mu + \left[\int_0^{2\pi} (J_0 + J_1 \cos(\varphi - \varphi')) \mu(\varphi', \theta, t) \frac{d\varphi'}{2\pi} + I_0 + I_1 \cos(\varphi - \varphi_0) + \eta(t) \right]_+$$

$$\tau_r \frac{\partial \nu}{\partial t} = -\nu + \left[\int_0^{2\pi} (J_0 + J_2 \cos(\theta - \theta')) \nu(\varphi, \theta', t) \frac{d\theta'}{2\pi} + J_3 \mu(\varphi, t) + I(\varphi, \theta, t) \right]_+$$

где $\nu(\varphi, \theta, t)$ – активность CS-популяций, $\mu(\varphi, t)$ – активность CI популяций в момент времени t ; $I(\varphi, \theta, t) = I_0 + I_1 \cos(\varphi - \varphi_0) + I_2 \cos(\theta - \theta_0) + \eta(t)$, $\eta(t)$ – белый гауссовый шум с нулевым средним значением и дисперсией σ . Зависимость частоты спайков от входного тока в случае, когда распределение нейронов по состояниям в популяции равномерно, аппроксимируется линейно-пороговой функцией $[x]_+ = x$, if $x \geq 0$ & 0, if $x < 0$ (для простоты пороговое значение нулевое).

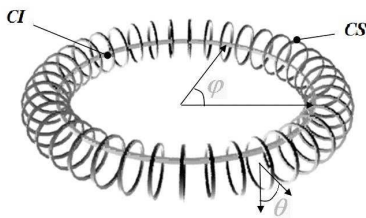


Рис.1. Схематическое представление модели тора. Большое кольцо – множество популяций CI нейронов. Черные малые кольца – CS.

3 Результаты

Построенная на морфологических и физиологических фактах, модель отражает особенности функционирования нейронов зрительной коры при различных стимуляциях, характеризующихся ориентацией и цветом. На рис.2а приведено установившееся решение модели тора в ответ на цветной неориентированный стимул ($I_1 = 0$), в верхней части рисунка – профиль активности CI нейронов, в нижней части рисунка – распределение активности CS нейронов на плоскости $(\varphi; \theta)$. Аналогично на рис.2б – в ответ на цветной ориентированный стимул. В обоих случаях наблюдается куполообразный профиль распределения активности в пространстве цвета, положение пика купола соответствует цвету стимула $\theta_0 = 1.8 \text{ rad}$. При неориентированном стимуле (рис.2а) наблюдается однородный по ориентации ответ, а при ориентированном стимуле – ответ куполообразный в пространстве ориентаций, положение пика купола соответствует ориентации стимула $\varphi_0 = 0.9 \text{ rad}$. Как и в экспериментах [3], ответ CS нейронов на цветной ориентированный стимул существенно сильнее, чем на цветной неориентированный. Кроме того, при моделировании обнаружено, что модель дает маргинальный ответ на серый неориентированный стимул при определенных значениях параметров связи. На двухцветный стимул модель дает ответы двух типов: или выбирает один из цветов стимула, или смешивает цвета, т.е. выбирает

цвет на середине наименьшего промежутка между точками с координатами цветов стимула.

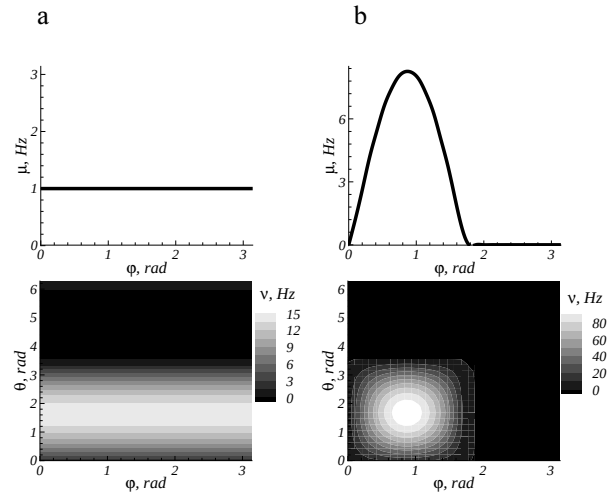


Рис.2. Распределение активности CS популяций (снизу) на плоскости $(\varphi; \theta)$ и распределение активности CI популяций (сверху). а) ответ на цветной неориентированный стимул, $I_1 = 0$; б) ответ на цветной ориентированный стимул, $I_1 = 3$, $\varphi_0 = 0.9 \text{ rad}$. Прочие параметры: $J_0 = 0$, $J_1 = 2$, $J_2 = 3$, $J_3 = 2$, $I_0 = 1$, $I_2 = 0.1$, $\theta_0 = 1.8 \text{ rad}$.

4 Заключение

Предложенная модель тора отражает экспериментальные данные о том, что: 1) в V1 имеются CS и CI нейроны; 2) CS нейроны обладают ориентационной избирательностью; 3) в каждом цветовом пузырьке нейроны, предпочитающие схожие цвета, расположены ближе друг к другу; 4) действие CS нейронов на CI не существенно, тогда как обратное действие имеет место; 5) активность CS нейронов выше, чем активность CI; 6) активность CS нейронов существенно больше при ориентированном стимуле. Модель также предсказывает эффекты выбора и смешения цветов.

5 Список литературы

- [1] Xiao Y., Casti A., Xiao J., Kaplan E. // NeuroImage, V.35, P.771-786, 2007.
- [2] Ben-Yishai R., Lev Bar-Or R. and Sompolinsky H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V.92, P.3844-3848, 1995.
- [3] Friedman H.S., Zhou H., R. von der Heydt // J. Physiol, V.548.2, P.593-613, 2003.
- [4] Economides J.R., Sincich L.C., Adams D.L., Horton J.C. // Nature Neuroscience V.14, N.12, 2011.
- [5] Hubel D.H., Wiesel T.N. // J. Physiol. Lond., V.160. P.106–154, 1962.
- [6] Hass Ch.A. and Horwitz G.D. // J. Neurophysiol. V.109, P.2483–2494, 2013.
- [7] Landisman C.E. and Ts'o D.Y. // J. Neurophysiol. V.87, P.3126–3137, 2002.
- [8] Johnson E.N., Hawken M.J., Shapley R. // Nature Neuroscience, V.4, P.409-416, 2001.
- [9] Derrington A.M., Krauskopf J. and Lennie P. // J. Physiol., V.357, P.241-265, 1984.

Моделирование электрической активности нейронов с использованием модели Ижикевича

Е.М. Андреева, В.В. Бавин, Г.В. Муратова

Южный федеральный университет
Южно-Российский региональный центр информатизации⁽¹⁾
andreeva@sfedu.ru, winbavin@rambler.ru, muratova@sfedu.ru

In this paper we developed a model of neuronal population growth, taking into account the effect of signaling molecules diffuse from the neurons in the direction of axon growth and distribution of building molecules along the growing shoots.

С середины 80-х годов прошлого века у исследователей, моделирующих нейронные сети, существовала проблема необходимости выбора оптимального приближения, масштаба для моделирования. Исследователи искали разумный компромисс между большой детализацией единичного элемента и описанием его динамики и размерностью сети. Ограниченность вычислительного ресурса породила множество упрощенных моделей, позволяющих, с одной стороны, удовлетворительно моделировать динамику единичных элементов, а с другой стороны эффективно использовать вычислительный ресурс.

В данной работе мы исследуем модель Ижикевича [1], которая представляет из себя некоторый компромисс между вычислительной сложностью и биофизической правдоподобностью. Она основана на системе дифференциальных уравнений диффузии, описывающих динамику мембранного потенциала нейрона. С ее помощью можно моделировать различные типы активности нейронов в коре мозга. На рисунке 1 приведен пример пачечной активности.

На основе модели Ижикевича разработана модель роста нейронной популяции с учетом влияния сигнальных молекул, диффундирующих из нейронов, на направление роста аксонов и распространения строительных молекул вдоль растущих отростков. Смоделирован процесс распространения электрического сигнала вдоль нервного волокна, с учетом основных положений нелинейной кабельной теории, описывающей активную мембрану нейронных отростков. Проведен ряд вычислительных экспериментов.

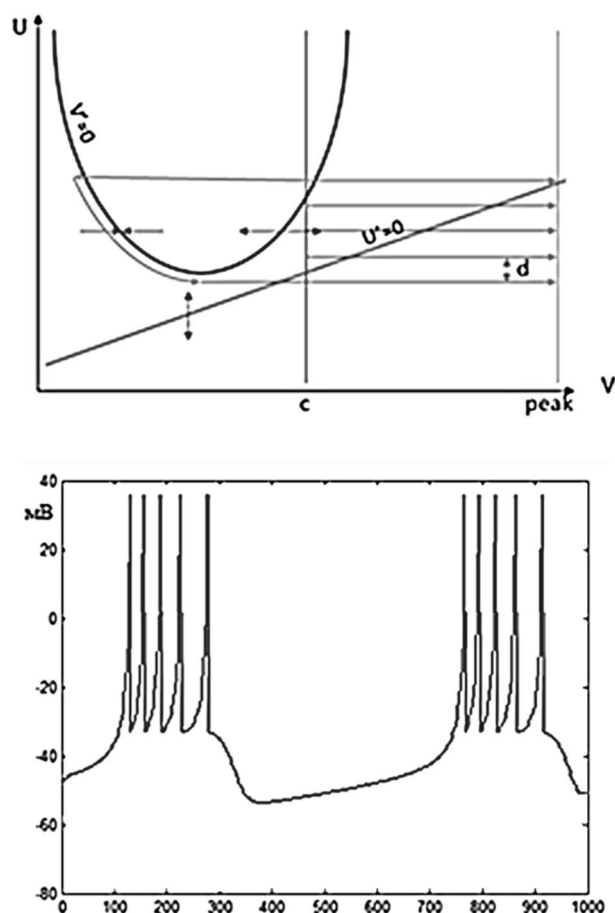


Рис. 1 - фазовая плоскость и график изменения потенциала во времени модели пачечной активности нейронов.

Список литературы

- [1] Е.М. Izhikevich. Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting, USA, MA, Cambridge: The MIT Press., 2007

Новые возможности программы Ecoscale для обработки геоботанических описаний по экологическим шкалам¹

Л.Г. Ханина, Т.И. Грохлина, Е.М. Глухова

Институт математических проблем биологии РАН

lkhanina@rambler.ru

New features of the Ecoscale software are presented. The software proceeds phytosociological relevés (or plant species lists) by the tables of ecological indicator values of species developed by different authors. Environmental conditions of a patch can be defined according to the plant species growing in the patch. A new version of the Ecoscale software includes the following: (1) a total list of plant species derived from the four tables of species ecological values supported by the software; (2) a check of a user's list of species with the total list of plant species and (3) the last edition of the Landolt's ecological tables with the expanded list of the species values.

1 EcoScale – программа обработки геоботанических описаний по экологическим шкалам

1.1 Экологические шкалы

Экологические шкалы представляют собой балловые оценки оптимума или интервала толерантности видов растений к экологическим и климатическим факторам, как например, к степени увлажненности, богатства и кислотности почвы, освещенности местообитания, температурному режиму, континентальности климата и другие. Используя экологические шкалы и списки видов произрастающих в данном месте растений можно охарактеризовать конкретный участок земли с точки зрения его экологических условий, а также сопоставить экологические оценки разных видов по отношению к тем или иным факторам. Различают точечные и амплитудные шкалы, которые содержат балловую оценку оптимума и экологической амплитуды толерантности видов, соответственно. В нашей программе поддерживается обработка списков видов по точечным шкалам Г. Элленберга [1] и Э. Ландольта [3, 4] и по амплитудным шкалам Л.Г. Раменского [10] и Д.Н. Цыганова [12].

1.2 Версии программы EcoScale и основные возможности

В 1990-х годах нами была создана программа EcoScale в операционной среде Microsoft DOS [8],

позволяющая исследователям использовать возможности персонального компьютера и технологий баз данных для работы с экологическими шкалами. Программа позволяла обрабатывать различными методами списки видов пользователя по экологическим шкалам указанных выше авторов, работала в пакетном и диалоговом режимах и обладала средствами графической иллюстрации результатов обработки выбранного списка видов по одной выбранной экологической шкале.

Следующая версия программы, EcoScaleWin, была реализована в операционной среде Microsoft Windows [6, 9]. В этой версии были сохранены прежние и добавлены дополнительные возможности программы, повышающие удобство работы с ней пользователя. Добавлены возможности проверки входного файла геоботанических описаний на наличие ошибок в его структуре, просмотра содержимого шкал, а также сохранения выбранных параметров обработки и их загрузки для повторного использования. Для амплитудных шкал была реализована методика обработки данных с учетом экологической валентности видов [7].

Нынешняя версия программы содержит ряд дополнений, позволяющих пользователю просматривать обобщенный список флоры, составленный из списков видов экологических шкал, поддерживаемых в программе, выверять свой список видов по обобщенному списку флоры, а также содержит новую версию таблиц Э. Ландольта [4] с расширенным списком шкал.

В настоящее время программа поддерживает работу со шкалами:

– Л.Г. Раменского [10]: амплитудные шкалы для 1095 видов сосудистых растений, 80 мохообразных и 19 лишайников; содержат информацию по пяти экологическим факторам с детализацией по участию видов в растительном покрове и по природным зонам. Шкалы Л.Г. Раменского применяют, в основном, для детальной оценки экологических условий по спискам видов, собранных предпочтительно на небольших площадках с однородными условиями среды, поскольку экологические факторы имеют большое число градаций (до 120) и оцениваются достаточно детально;

– Д.Н. Цыганова [12]: амплитудные шкалы содержат оценку 2072 видов сосудистых растений, 139

мохообразных и 40 лишайников по пяти экологическим и пяти климатическим факторам;

– Г. Элленберга [1]: точечные шкалы, составленные для флоры Средней Европы по 4-м экологическим и двум климатическим факторам; представлено более 1549 видов сосудистых растений и 962 мохообразных;

– Э. Ландольта [4]: точечные шкалы, составленные для флоры Швейцарии и Альп по 8-ми экологическим и двум климатическим факторам; представлено 1861 вид сосудистых растений, 565 мохообразных и 164 лишайника.

2 Новое в программе EcoScale

2.1 Обобщенный список флоры

В старых версиях программы списки видов в шкалах были приведены в авторских редакциях, в результате один и тот же вид мог называться по-разному в разных шкалах. Для решения проблем с синонимикой мы использовали разработанную нами ранее кодировку видов, по которой основное название и все синонимы одного вида имели один и тот же код. Кодировка разрабатывалась и поддерживалась нами в рамках системы геоботанических баз данных FORUS [5]. Однако, в связи с широким распространением программы среди пользователей, не работающих с этой базой данных, было принято решение о ведении в программе EcoScale единого списка основных названий видов по общепринятым в России классификациям. Для сосудистых растений наименования были выверены по списку Д.И.Черепанова [13], для мохообразных и лишайников - по наиболее распространенным спискам [2, 11]. Общий список флоры, поддерживаемый в программе включает 2580 видов сосудистых растений, 1045 мохообразных и 187 лишайников. В программе также осуществляется проверка списка видов пользователя с обобщенным списком флоры и выдается сообщение о несовпадающих видах.

2.2 Экологические шкалы Э. Ландольта в редакции 2010 г.

Последняя редакция шкал Э. Ландольта [4] в целом содержит информацию по 6472 видам сосудистых растений, 609 видам мохообразных и 192 лишайникам. В программе EcoScale поддерживается подмножество полного списка видов, представляющего собой список видов России (в основном ее европейской части), составленный В.Г. Онипченко и Т.Ю. Браславской. В программе в настоящее время поддерживается обработка по 2-м климатическим 8-ми экологическим шкалам. Это шкалы температурного режима, континентальности климата, освещенности, увлажнения и переменности увлажнения почвы, кислотности почвы, богатства

почвы элементами минерального питания, гумусированности и аэрации почвы, а также глубины залегания корней. Среди новых – шкалы переменности увлажнения почвы и глубины залегания корней.

3 Заключение

В дальнейшем в программу планируется включить обработку новых характеристик видов из обширных таблиц Э. Ландольта [4].

Список литературы

- [1] Ellenberg H. et al. Indicator values of plants in Central Europe. *Scripta Geobotanica*, v. 18, p. 1–248, 1991.
- [2] Ignatov M.S., Afonina O.M. The list of mosses in the frame of ex-USSR. *ARCTOA*, v. 1, p. 1–85, 1992.
- [3] Landolt E. *Okologische Zeigerwerte zur Schweizer Flora*. In: *Veroff. Geobot. Inst. ETH*, v. 64, p. 1–208, 1977.
- [4] Landolt E. et al. *Flora indicativa. Ecological indicator values and biological attributes of the flora of Switzerland and the Alps*. Bern: Haupt-Verlag, 376 pp., 2010.
- [5] Smirnova O. et al. FORUS - database on geobotanic relevés of European Russian forests. В: *Математическая биология и биоинформатика*. М.: МАКС Пресс, с. 150–151, 2006.
- [6] Грохлина Т.И., Ханина Л.Г. Автоматизация обработки геоботанических описаний по экологическим шкалам. В: *Принципы и способы сохранения биоразнообразия*, Йошкар-Ола, с. 87–89, 2006.
- [7] Жукова Л.А. Оценка экологической валентности видов основных эколого-ценотических групп. Подходы и методы. В: *Восточно-европейские леса: история в голоцене и современность*. М.: Наука, с. 256–259, 2004.
- [8] Заугольнова Л.Б., Ханина Л.Г. Опыт разработки и использования баз данных в лесной фитоценологии. *Лесоведение*, № 1, с. 76–83, 1996.
- [9] Зубкова Е.В. и др. *Компьютерная обработка геоботанических описаний по экологическим шкалам с помощью программы EcoScaleWin: Учебное пособие*. Йошкар-Ола, 96 с., 2008.
- [10] Раменский Л.Г. и др. *Экологическая оценка кормовых угодий по растительному покрову*. М.: Сельхозгиз, 472 с., 1956.
- [11] Урбанавичюс Г.П. *Список лишайников России*. СПб.: Наука, 294 с., 2010.
- [12] Цыганов Д.Н. *Фитоиндикация экологических режимов в подзоне хвойно-широколиственных лесов*. М.: Наука, 196 с., 1983.
- [13] Черепанов С.К. *Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР)*. СПб.: Мир и семья, 992 с. 1995.

Использование пермутационных методов для анализа выбора сойкой местообитаний при запасании корма

М.С. Романов⁽¹⁾, О.И. Евстигнеев⁽²⁾, И.А. Мурашев⁽³⁾

Институт математических проблем биологии РАН⁽¹⁾, Государственный природный биосферный заповедник «Брянский лес»⁽²⁾, Пушкинский государственный естественно-научный институт⁽³⁾
michael_romanov@inbox.ru

Habitat selection by jays *Garrulus glandarius* at acorn dispersal was studied in the reserve “Bryansky les” (Bryansk region, Russia) using Ivlev-Jacobs index as a criterion of selectivity. The index is based on the resource (habitat) usage and availability. We found the habitat area to be poor measure of its availability to jays since it does not consider spatial effects: i. e. jays prefer to hide acorns not far from the source, so remote patches are less available to them than nearby ones. Instead, we simulated random dispersal of acorns (distances were randomly taken from real data, directions were completely random). Proportion of acorns fallen into a certain habitat was used as a characteristics of its availability.

1 Введение

Восстановление растительности после нарушений может идти разными путями. Существенное влияние на него оказывает разнос диаспор животными, в том числе птицами. Однако роль животных в ходе восстановительных сукцессий мало освещена.

Целью исследования является количественная характеристика запасающей деятельности сойки, играющей огромную роль в размножении и расселении дуба черешчатого путем переноса и запасания его желудей. Для достижения цели решается задача количественной оценки процесса выбора биотопов сойкой при запасании желудей.

2 Район и методы исследований

2.1 Район исследований

Полевые исследования выполнены в заповеднике «Брянский лес», расположенном в Неруссо-Деснянском полесье на юго-востоке Брянской области.

2.2 Полевые методы

Для изучения запасающей деятельности соек было выбрано 3 пробных площадки размером от 2 до 40 га, представляющие собой разные стадии демулационной сукцессии: 1) залежь; 2) сосновый лес; 3) елово-широколиственный лес; 4) пойменный луг р. Нерусса. Все площадки имели более или менее сложную пространственную структуру, состоящую из парцелл — пятен однородной растительности. Доминантами в парцеллах являлись как древесные, так и травянистые виды растений. На каждой площадке было от 3 до 6

типов парцелл. Парцеллярная структура была закартирована.

В центральной части площадки выставлялась кормушка с желудями, которую быстро находили сойки и начинали растаскивать и запасать желуди. Точки запасаения визуально регистрировались наблюдателем и картировались при помощи GPS (от 100 до 143 точек) (пример площадки см. на рис. 1).

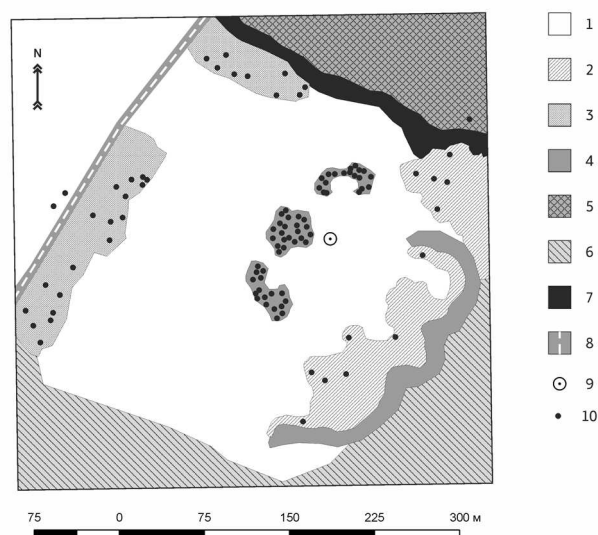


Рис. 1. Площадка № 2 — сосняк-зеленомошник. 1 — среднепоемный разнотравно-злаковый луг; 2 — разреженная разнотравно-злаковая дубрава; 3 — сомкнутый ивняк; 4 — старицы, окруженные старыми ивами; 5 — старовозрастный пойменный широколиственный лес; 6 — тростниковое болото; 7 — река; 8 — автомобильная дорога; 9 — кормушка; 10 — точки запасаения желудей.

2.3 Обработка данных

Геоинформационная обработка данных была выполнена в программе QGIS, статистическая — с помощью среды программирования R.

3 Результаты

Для животных местообитания — это ресурс, и для характеристики выбора местообитаний хорошо подходит индекс Ивлева-Джекобса [1], основанный на сравнении доли ресурса среди доступных и среди используемых животным ресурсов:

$$J = \frac{U - A}{(U + A) - 2UA},$$

где A — доля ресурса среди доступных ресурсов, U — доля ресурса среди используемых ресурсов. Для местообитаний количественной мерой обилия ресурса выступает площадь.

Однако в данном случае площадной подход не работает, т. к. он не учитывает пространственный фактор. Анализ дальности разноса семян показал, что сойки стремятся спрятать желуди неподалеку от кормушки, экономя энергию и время на перелеты (рис. 2). В этом случае удаленные от кормушки пятна растительности менее доступны для соек, чем близко расположенные.

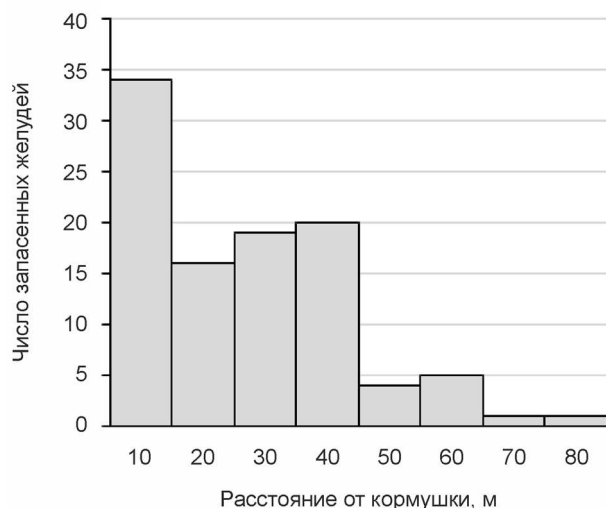


Рис. 2. Распределение расстояний запасаения желудей сойками на площадке № 2 (сосняк-зеленомошник).

Решение этой проблемы возможно с помощью пермутационных методов. В качестве исходных данных использовали расстояния разноса желудей сойкой. Для каждой площадки моделировали случайные выборки такого же объема, состоящие из точек, чье расстояние от кормушки было выбрано случайным образом из экспериментальных данных, а направление было полностью случайным. При моделировании был применен метод случайной выборки с возвратом. Если сгенерированная точка попадала за пределы площадки или в пятна, не являющиеся местообитаниями (дорога, деревня), точку отбраковывали и координаты генерировали заново. Когда все семена были распределены по биотопам, мы записывали, сколько семян пришлось на каждый биотоп. Данная операция была повторена 10 000 раз, что дало соответствующее число случайных выборок, которые сравнивали с референтной выборкой. При расчете индекса для биотопа его доля среди доступных ресурсов определялась по его доле в случайных выборках. В результате для каждого биотопа были получены значения избирательности (рис. 3).

Для полученных значений избирательности определяли статистическую значимость предпочтения или избегания биотопов сойкой. Для этого долю запасенных в данном биотопе желудей сопоставляли с этим же значением в 10 000 симуляциях. Если реальное значение оказывалось за пределами 95% значений случайной выборки, вывод о наличии избирательности считался статистически значимым.

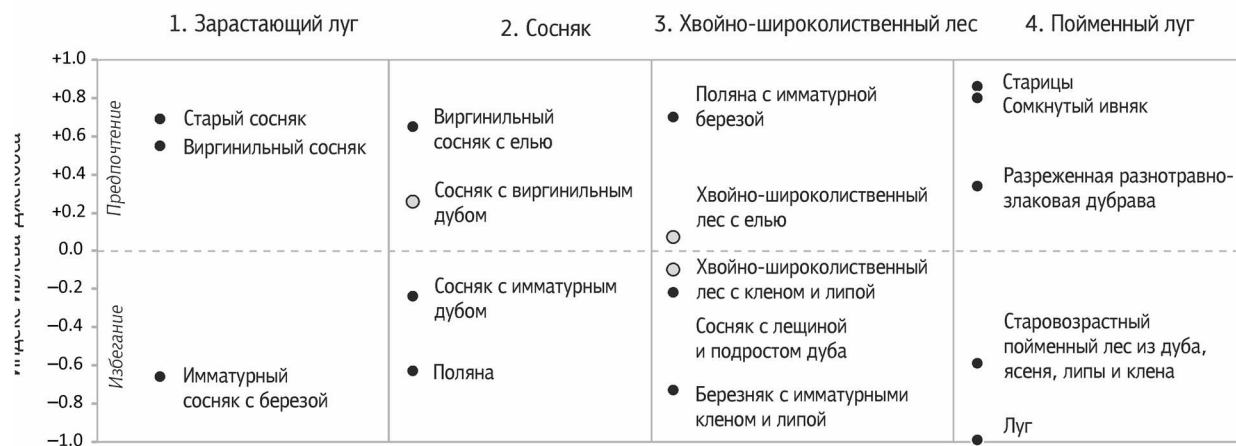


Рис. 3. Значения индекса избирательности для разных биотопов при запасаении желудей сойкой на 4 пробных площадках. Положения кружков соответствуют значениям индекса Ивлева-Джекобса: положительная область — предпочтение, отрицательная — избегание. Кружки с черной заливкой — статистически значимое предпочтение или избегание. Кружки с серой заливкой — избирательность статистически не значима.

Полученные результаты показывают наличие на каждом участке биотопов с явным предпочтением и избеганием. Наиболее часто сойка выбирает парцеллы с более разреженной древесной растительностью, а также парцеллы с наличием микроместообитаний, где она может спрятать

запасаемый корм. Планируется дальнейшая биологическая интерпретация результатов.

Список литературы

- [1] J.P.Jacobs. Quantitative measurement of food selection. *Oecologia*, v. 14, p. 413–417, 1974.

Фрактальные особенности появления “прото-растения”²¹

В.В. Галицкий

Институт физико-химических и биологических проблем почвоведения РАН⁽¹⁾
galvv@rambler.ru

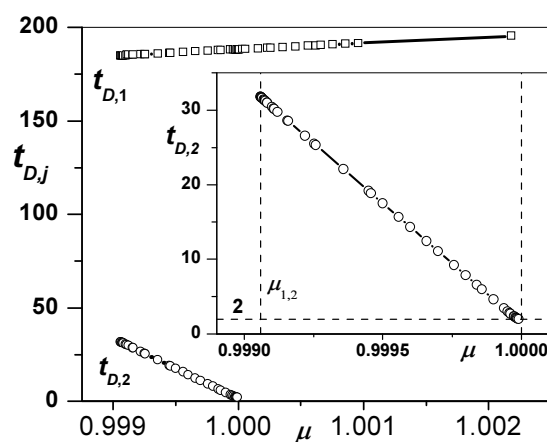
The model features of evolution of the tree's system branches under the changes of the fractal (allometric) parameter μ binding green biomass of tree to its size are considered based on the earlier presented sectional model of the branches system. It is shown that the initial stage of the (endo) symbiosis of the first dot "plants" ($\mu < 1$) is characterized by placement of photosynthesizing points in groups. It is expressed in increase of μ with the increasing number of points per group and in increase of efficiency of the light use by plant.

Виртуальные деревья, секции и система ветвей дерева

В работах [6,7] была выделена секционная структура дерева и описана модель динамики биомассы секции как разность зеленых биомасс²² смежных виртуальных деревьев, вложенных друг в друга. С использованием предположения о монотонности и ограниченности динамики зеленой биомассы дерева модель продемонстрировала как ряд свойств, имеющих аналоги в реальности, и так и возможность получения варьированием трех параметров модели распределений биомассы по высоте (секциям) дерева, которые могут ассоциироваться с довольно далекими друг от друга видами деревьев. В работе [3] секционная модель дерева была распространена на систему ветвей дерева, которые несут зеленую биомассу соответствующих секций. Приложение модели системы ветвей к натурным данным [13] о временах жизни ветвей четырех порядков ели обыкновенной показало, что в этом случае кроме системы *регулярных* ветвей, описываемой этой моделью, необходимо учитывать также две известные особенности ели - начальное торможение роста [10] и межмутовочные ветви [4,11]. Комбинированная модель (с добавлением соответствующих субмоделей) хорошо согласуется с натурными данными и другими публикациями.

Здесь обсуждаются некоторые следствия трактовки аллометрического параметра модели μ , связывающего зеленую биомассу B дерева с его геометрическим размером $B \sim H^\mu$, как фрактального, и распространения модели на диапазон $\mu (0,1)$ – для реальной ели Подмосковья [13] было получено $\mu \approx 1.8$ [3].

Рис. 1 (в т.ч. врезки) демонстрирует особенности модели системы *регулярных* ветвей дерева для набора параметров ели [3, 8]. В интервале значений $\mu (0, \mu_{1,2} \approx 0.999058)$ любые ветви отсутствуют, т.е. биомасса



размещается непосредственно на стволе дерева. Ветвь 1-го порядка имеется при всех $\mu \geq \mu_{1,2}$. При $\mu \geq \mu_{1,2}$ и до $\mu \approx 0.999991$ имеются также ветви 2-го порядка, причем при $\mu \rightarrow \mu_{1,2}$ длительность жизни ветви 2-го порядка постепенно уменьшается и 2-ветвь исчезает.

Для двух других диапазонов $\mu (1.0, 2.0)$ и $(2.0, 3.0)$ *регулярная* модель показывает подобную картину [8]. При дополнении ее упомянутыми субмоделями “эфмерные” ветви отсутствуют, но имеются резкие изменения (возможно скачки) μ , объяснения чему пока нет, и эта особенность заслуживает специальных натурных исследований [8].

Фотосинтез и точечные множества

Сегодня установлено, что механизмы фотосинтеза высших растений и цианобактерий практически одинаковы. Это объясняется историей появления растений в ходе симбиоза и/или эндосимбиоза цианобактерий с эукариотами [5,9]. Таким образом, фотосинтез в растениях и сейчас осуществляется “точечными” элементами, размещенными в клетках зеленой биомассы растения [2].

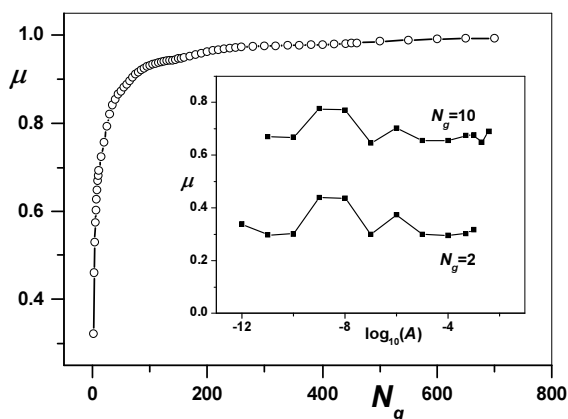
Особенности размещения точек множества в пространстве влияют на величину фрактального параметра μ , таким образом, на эффективность

21 Работа была частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 06-04-49366). Вычислительные ресурсы предоставлялись Межведомственным суперкомпьютерным центром (МСП).

22 Биомасса понимается как физиологически активная часть полной массы дерева, часть биомассы является фотосинтезирующей (зеленой), последняя и фигурирует в тексте; фитомасса – физиологически пассивная часть полной массы

использования растением солнечного света и на рост растения.

Полагая, что первичная инвазия цианобактерий в клетку имела единичный характер и не приводила сразу к компактным размещениям, можно оценить параметр μ для множества N точек на отрезке прямой, используя обычный алгоритм *клеточной размерности* [1]. При равномерном случайном размещении точек на интервале, как и при шаговом - $\mu \approx 1.0$.



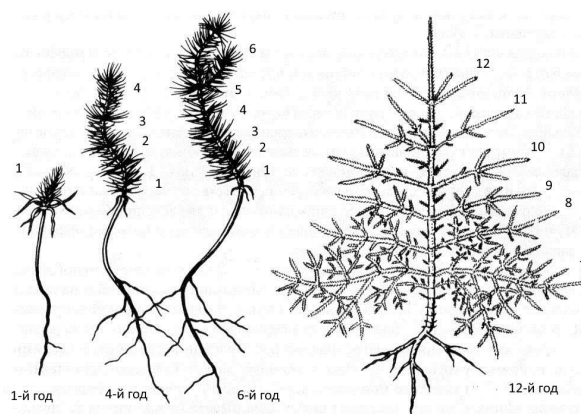
На рис. 2 для группового размещения представлена зависимость μ от числа точек в группе N_g . На врезке – зависимость μ от относительной длины интервала группы A при $N_g = 2$ и 10. Можно заметить, что (обобщенные) канторовские множества [1] также являются фактически групповыми размещениями на отрезке и характеризуются величиной μ в диапазоне (0,1].

Начальное торможение роста и рекапитуляция

Таким образом, можно полагать, что в начале онтогенеза таких “растений” (и/или в филогенезе) должен был существовать этап постепенного роста μ , начиная с $\mu \approx 0$. Используя аллометрическую связь $B \sim H^\mu$ можно показать, что наличие такого этапа функционально соответствует начальному торможению роста дерева, роль которого обсуждалась в [3]. Как видно, такое торможение могло существовать практически с самого появления “растения”, а появление и исчезновение “эфмерных” 2-ветвей *регулярной* системы происходит только вблизи $\mu \approx 1.0$. Это объясняет, почему ситуации чисто регулярных систем ветвей (без начального торможения роста), обсуждавшиеся выше и представленные на рис. 1 (в частности “эфмерные” 2-ветви), являются, скорей всего, виртуальными и не могли реализоваться.

Замедление роста, связанное с геометрическими обстоятельствами возникновения растений, должно быть присуще, по-видимому, большинству, если не всем существующим растениям. Кроме того, в соответствии с современной эволюционной теорией (биогенетический закон): “в эмбриональном развитии иногда должны воспроизводиться этапы

эволюционной истории” [5], т.е. возможны т.н. рекапитуляции.



На рис. 3 приведен пример [по 12, с.186] начального торможения роста и постепенного формирования системы ветвей ели - ежегодное появление ветвей возрастающих порядков у ювенильных экземпляров нескольких первых возрастов. На рисунке указаны возраст ели и числами - возраст появления соответствующей секции ствола. Изображенное вполне соответствует сказанному выше и результатам [3] – первые четыре года нет никаких ветвей, на 5-ом году появляется ветвь 1-го порядка, на 6-ом появляются ветви 2-го порядка, на 7-ом году - ветви 3-го порядка и межмутовочные ветви секции ствола.

Список литературы

- [1] Feder J. *Fractals*. NY: PLENUM PRESS, 1988.
- [2] Hanson M.R., Kohler R.H. A Novel View of Chloroplast Structure. *Plant physiology online*. 2006. <http://5e.plantphys.net/article.php?ch=&id=122>
- [3] Galitskii V.V. Biomass Dynamics of Higher-Order Tree Branches: An Analysis of the Model. *Biology Bulletin Reviews*, 3(5): 412–421, 2013.
- [4] Kramer, P.J., Kozlowski, T.T. *Physiology of trees*. NY: Academic Press, 1979.
- [5] Борисов Н.М., Воробьев Ф.Ю., Гиляров А.М. и др. Доказательства эволюции. Ред. А.В. Марков. <http://evolbiol.ru/evidence.htm> 2010.
- [6] Галицкий В.В. О динамике распределения по высоте биомассы свободно растущего дерева. Модельный анализ. *ДАН* 407(4): 564-566, 2006.
- [7] Галицкий В.В. Секционная структура дерева. Модельный анализ вертикального распределения биомассы. *Журн. общ. биологии* 71(16), 19-29, 2010.
- [8] Галицкий В.В. Об эволюции формы дерева по фрактальному параметру. <http://vixra.org/abs/1311.0105> 2013.
- [9] Гамалей Ю.В. Происхождение и локализация оргanelл растений. *Физиол. Раст.* 44(1): 115-137. 2009.
- [10] Казимиров Н.И. *Ельники Карелии*. Л.: Наука. 1971.
- [11] Трескин П.П. Закономерности морфогенеза скелетной части кроны взрослой ели. В: *Структура и продуктивность еловых лесов южной тайги*. Л.: Наука. 222-240, 1973.
- [12] Серебрякова Т.И., Воронин Н.С., Еленевский А.Г и др. *Ботаника с основами фитоценологии: Анатомия и морфология растений*. М.: Академкнига. 2006.
- [13] Цельникер Ю.Л. Структура кроны ели. *Лесоведение* (4): 35-44, 1994.

Модель популяционной динамики редкого лишайника *Lobaria pulmonaria* в лесных экосистемах

Н.В. Иванова⁽¹⁾, В.Н. Шанин⁽²⁾

Институт математических проблем биологии РАН⁽¹⁾, Институт физико-химических и биологических проблем почвоведения РАН⁽²⁾

Natalya.dryomys@gmail.com

The matrix model of population dynamics of *Lobaria pulmonaria* lichen is described. The model includes parameters describing the life cycle of lichen and dynamics of its phorophytes. Population dynamics of trees is simulated by the EFIMOD model.

Разработка методов охраны редких видов при рубках леса становится актуальной задачей в связи с развитием в России системы добровольной лесной сертификации, а также введения новой системы инвентаризации лесов, учитывающей параметры их биоразнообразия. Существующие методики, как правило, предполагают полный запрет любой хозяйственной деятельности в местах обитания таких видов [1]. Исследований эффективности подобных мер для сохранения одних и тех же видов, обитающих в разных типах леса, не проводится. В то же время, такие оценки необходимы при ведении лесного хозяйства для выделения наиболее приоритетных для сохранения биоразнообразия участков. Для решения данной задачи мы предлагаем использовать модельный подход.

Объектом наших исследований являются популяции редкого эпифитного лишайника лобарии легочной (*Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm.). Этот вид произрастает на деревьях (форофитах): на стволах, ветвях, как живых, так и мертвых деревьев. Лишайник имеет широкий ареал распространения, хотя в настоящее время он практически исчез в Европе, по-видимому, вследствие крайней его чувствительности к антропогенным воздействиям (рубкам леса и загрязнению воздуха) [4]. На территории России лобарию легочную можно встретить практически во всей Европейской части в лесах, различных по возрасту, составу и характеру предшествующих нарушений [2]. Однако, неизвестно, в каких типах леса популяции *Lobaria pulmonaria* могут существовать в течение длительного времени (т.е. жизни нескольких поколений деревьев) и какое минимальное число заселенных лобарией деревьев на единицу площади для этого необходимо.

Scheidegger et al. [6] попытались оценить минимальный размер жизнеспособной популяции лобарии легочной при помощи стохастических моделей. В качестве счетной единицы использована субпопуляция, т.е. одно дерево, заселенное *Lobaria pulmonaria*. Субпопуляции лобарии легочной

описывались такими параметрами как скорость роста и количество продуцируемых диаспор, смертность талломов в разном возрасте, доступное для талломов пространство на стволе одного дерева. Все деревья в этой модели имели одинаковые параметры, в случае гибели одного дерева оно сразу заменялось аналогичным. Взаимное расположение деревьев и занимаемая ими площадь не учитывались. Результаты этого исследования показали, что популяции, где *Lobaria pulmonaria* заселено менее половины имеющихся деревьев, вымирают в течение 50-ти лет от начала моделирования.

Имеющиеся литературные данные [2,5] показывают, что расселение *Lobaria pulmonaria* на соседние деревья лимитируется особенностями потенциального форофита (диаметр ствола, структура коры и др.) и взаимным расположением деревьев. В работе представлена модель расселения *Lobaria pulmonaria* в лесной экосистеме, в которой учитываются как параметры, связанные с особенностями биологии лобарии легочной, так и особенности популяционной динамики ее форофитов. Параметры, описывающие особенности субпопуляций лобарии легочной взяты из литературных данных [6]. Это время начала репродукции, количество образующихся диаспор, максимальная дальность распространения диаспор, вероятность смертности субпопуляции в разном возрасте. Параметры, характеризующие отдельные деревья-форофиты и их популяции получены нами на основе собственных полевых описаний, сделанных в южнотаежных лесах заповедника «Кологривский лес». Учитываются следующие параметры деревьев: вид, диаметр ствола, онтогенетическое состояние, продолжительность онтогенеза. Для моделирования динамики популяций древесных видов использована система моделей EFIMOD [3]. Для бореальных видов деревьев (*Picea abies*, *Betula* sp., *Pinus sylvestris*, *Abies sibirica*) модель параметризована на основе большого объема литературных данных. Для неморальных видов (*Populus tremula*, *Acer platanoides*, *Tilia cordata*, *Ulmus glabra*) оценка, вероятно, менее точная. Применение этой модели позволяет делать оценку роста каждого дерева в насаждении в зависимости от его освещенности и наличия доступного азота в почве. Время моделирования составило 200 лет.

Входными данными для модели EFIMOD являются таксационные характеристики древостоя. Полученные в ходе моделирования данные о составе древостоя и

позиции каждого дерева использованы в матричной модели, описывающей расселение лобарии легочной в лесном сообществе. Вероятность успешного закрепления зачатков на стволе дерева зависит от его вида, онтогенетического состояния и расстояния до ближайшего дерева, уже заселенного лобарией. Рост талломов внутри субпопуляции на стволе одного дерева в модели не моделируется, моделируется лишь заселение лишайником стволов деревьев разных видов. Опубликованных данных о динамике роста субпопуляций *Lobaria pulmonaria* очень мало, в то же время, наши собственные исследования показывают, что площадь покрытия талломов на стволах сильно варьирует у деревьев разных видов. Время существования субпопуляции лобарии легочной ограничено временем жизни дерева, на котором она обитает.

Таким образом, на основе исходных данных таксационных характеристик древостоя и числе деревьев заселенных *Lobaria pulmonaria* в результате моделирования в модели будут получены оценки количества заселенных лобарией легочной деревьев через 200 лет. На основе этих данных будет возможен выбор лесных участков, наиболее приоритетных для сохранения популяций этого редкого вида.

Список литературы

- [1] Основы устойчивого лесопользования: учебное пособие для вузов. Всемирный фонд дикой природы (WWF). – М., 2009. 143 с.
- [2] Пыстина Т.Н., Семенова Н.А. Экологические особенности лишайника *Lobaria pulmonaria* (Lobariaceae) в республике Коми // Бот. журнал, 2009 г., т.94, №1 С. 48–58.
- [3] Komarov, A.S., Chertov, O.G., Zudin, S.L., Nadporozhskaya, M.A., Mikhailov, A.V., Bykhovets, S.S., Zudina, E.V., Zoubkova. EFIMOD 2 — A model of growth and elements cycling of boreal forest ecosystems // Ecological Modelling, 2003. V.170. P.373—392.
- [4] Lichen biology. Cambridge university press, 2008. 477 pp.
- [5] Ockinger E., Niklasson M., Nilsson S. G. Is local distribution of the epiphytic lichen *Lobaria pulmonaria* limited by dispersal capacity or habitat quality // Biodiversity and conservation 14: 759-773, 2005.
- [6] Scheidegger Ch, Frey B., Walser J-Cl. Reintroduction and augmentation of populations of the endangered *Lobaria pulmonaria*: methods and concepts // Lobarion lichens as indicators of the primeval forests of the Eastern Carpathians (Darwin International Workshop, 25–30 May 1998, Kostrino, Ukraine). – p. 33–52.

Моделирование процессов роста и развития ламинариевых водорослей Белого моря в условиях межвидовой конкуренции²³

Н.А. Шилова ⁽¹⁾, М.О. Березина ⁽²⁾, А.В. Семушин ⁽²⁾

Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова⁽¹⁾,
Северный филиал ФГУП «ПИНРО»⁽²⁾
n.shilova@narfu.ru

В связи с возрастающим интересом к задачам математического моделирования в экологии сообществ актуальным является вопрос разработки адекватного математического аппарата для изучения динамики популяции макроводорослей. В данной работе рассмотрена математическая модель, описывающая процессы роста и развития ламинариевых водорослей Белого моря в условиях межвидовой конкуренции.

1 Введение

Математическое моделирование и вычислительный эксперимент являются основными инструментами для исследования, прогнозирования и управления сложными процессами, происходящими в природе. Математическое моделирование в экологии сообществ – это достаточно обширная область исследования, в которой популяционное моделирование является наиболее актуальным направлением. Методы математического моделирования позволяют понять механизмы функционирования популяций без дополнительного воздействия на них, с целью решения остро стоящих экологических проблем сохранения и восстановления водных ресурсов. К таким ресурсам можно отнести макрофиты Белого моря, в частности ламинариевые водоросли (*Saccharina latissima* (= *Laminaria saccharina*) и *Laminaria digitata*). Данные виды образуют в прибрежных районах Белого моря обширные заросли, которые имеют промысловое значение, и наряду с коммерческой ценностью являются важным компонентом биоты.

В связи с этим вопрос разработки адекватного математического аппарата для изучения динамики популяции макрофитов Белого моря является актуальным.

Для изучения динамики роста отдельных популяций использовались популяционные модели, которые описывают процессы развития, а также отражают их свойства и внутренние закономерности. Наиболее адекватной моделью популяции в настоящее время является логистическая модель Лотки-Вольтерра (Лотка, 1925; Вольтерра, 1926), которая, при допущении о постоянстве внешних параметров рассматриваемой водной системы, была положена в основу разработанной модели, используемой для описания динамики роста многоклеточных организмов. При построении модели были учтены следующие факторы, влияющие на рост и развитие водорослей: температура воды, содержание органических веществ, уровень освещённости и

показатель, характеризующий гидродинамический режим.

2 Математическая модель

2.1 Постановка задачи

Пусть $x_j(t)$ и $y_i(t)$ – биомасса водорослей j – ой и i – ой возрастной группы ламинарии сахаристой (S.l.) и ламинарии пальчаторассеченной (L.d.) соответственно в момент времени t , $s(t)$ – концентрация биогенных веществ в среде, S_0 – первоначальная концентрация биогенных веществ в среде, до начала в ней биологических процессов, связанных с жизнедеятельностью водорослей.

Функция $\mu(t) = \gamma_0 - \theta \cos(2\pi t/365)$ характеризует изменение максимальной удельной скорости роста биомассы в момент времени t [1]. Параметры γ_0, θ – параметры среды, отвечающие за изменение максимальной удельной скорости роста в зависимости от температурных показателей. Коэффициенты μ_j^x и μ_i^y – коэффициенты естественной смертности водорослей, $\varphi(t)$ – трофическая функция. $T_j^x(t)x_j(t)$ и $T_i^y(t)y_i(t)$ – объём биомассы водорослей, который перешли из одной возрастной группы в другую, в зависимости от биологической продуктивности рассматриваемой водной среды в момент времени t . α_k^x и α_k^y – коэффициенты, отражающие степень влияния водорослей старших возрастных групп на младшие, нормированные на единицу максимально возможной биомассы $x_{\max}$ и $y_{\max}$ соответственно, достигаемой водорослями в течение жизненного цикла. Функция $u(t)$ характеризует изменение интенсивности освещённости с течением времени. Коэффициент D отражает гидродинамический режим рассматриваемой водной системы, коэффициенты η_x и η_y отражают прирост биомассы водорослей на единицу потреблённых биогенных веществ и является важнейшей характеристикой ростовых процессов.

С учетом обозначений, модель, описывающая динамику популяций двух ламинариевых видов,

²³ Работа поддержана грантом РФФИ научный проект № 14- 01- 98800

задаётся следующей системой нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = \mu(t)\varphi(t)x_1(t)\left(1 - \sum_{k=2}^n \alpha_k^x \frac{x_k(t)}{x_{\max}} - \sum_{k=1}^m \beta_{yx} \frac{y_k(t)}{x_{\max}}\right)u(t) - \mu_1^x(t)x_1(t) - T_1^x(t)x_1(t) \\ \dot{x}_j(t) = T_{j-1}^x(t)x_{j-1}(t) - \mu_j^x x_j(t) - T_j^x(t)x_j(t), \quad j = 2, n-1 \\ \dot{x}_n(t) = T_{n-1}^x(t)x_{n-1}(t) - \mu_n^x x_n(t) \\ \dot{y}_1(t) = \mu(t)\varphi(t)y_1(t)\left(1 - \sum_{k=2}^m \alpha_k^y \frac{y_k(t)}{y_{\max}} - \sum_{k=1}^n \beta_{xy} \frac{x_k(t)}{y_{\max}}\right)u(t) - \mu_1^y(t)y_1(t) - T_1^y(t)y_1(t) \\ \dot{y}_j(t) = T_{j-1}^y(t)y_{j-1}(t) - \mu_j^y y_j(t) - T_j^y(t)y_j(t), \quad j = 2, m-1 \\ \dot{y}_m(t) = T_{m-1}^y(t)y_{m-1}(t) - \mu_m^y y_m(t) \\ \dot{s}(t) = D(s_n - s(t)) - \mu(t)\varphi(t)\left(\sum_{j=1}^n \frac{x_j(t)}{\eta_x} + \sum_{j=1}^m \frac{y_j(t)}{\eta_y}\right) \end{cases}$$

2.2 Расчет параметров модели

Для расчёта параметров модели и придания им физического смысла исходная обобщённая математическая модель была упрощена и на основе её была построена дискретная модель, описывающая динамику популяции ламинариевых водорослей:

$$\begin{cases} x^{i+1} = x^i + \left(\mu^i \varphi_x(s^i) x^i \left(1 - \frac{\alpha_y y^i}{x_m + y_m} \right) u^i - \mu_x x^i \right) \Delta t \\ y^{i+1} = y^i + \left(\mu^i \varphi_y(s^i) y^i \left(1 - \frac{\alpha_x x^i}{x_m + y_m} \right) u^i - \mu_y y^i \right) \Delta t \\ s^{i+1} = s^i + D(s_n - s^i) \Delta t - \mu^i \left(\varphi_x(s^i) \frac{x^i}{\eta_x} + \varphi_y(s^i) \frac{y^i}{\eta_y} \right) \Delta t \end{cases}$$

где $i = \overline{0, q-1}$, $x^0 = x_0$, $y^0 = y_0$ и $s^0 = s_0$

Здесь x^i, x^{i+1} - биомасса водорослей первого вида на i -том и $i+1$ -ом шагах, y^i, y^{i+1} - биомасса водорослей второго вида на i -том и $i+1$ -ом шагах, s^i, s^{i+1} - концентрация биогенных веществ в среде, лимитирующих рост водорослей, на i -том и $i+1$ -ом шагах.

Процедура определения параметров модели реализовывалась согласно разработанной методике [2], с помощью которой были определены диапазоны изменения параметров модели (табл. 1).

Таблица 1. Значения параметров модели

вид	Диапазоны изменения параметров модели		
	коэффициент т смертности	экономический коэффициент	коэффициент полунасыщения
<i>S.l.</i>	$0,09 \pm 0,03$	$852,77 \pm 22,55$	$0,01 \pm 0,003$
<i>L.d.</i>	$0,34 \pm 0,18$	$3010,02 \pm 79,63$	$0,06 \pm 0,023$

2.3 Результаты численного эксперимента

Для верификации модели и проведения численного эксперимента в среде Borland Delphi Enterprise Version

7.0 был реализован проект. Результаты моделирования представлены на рисунке 1.

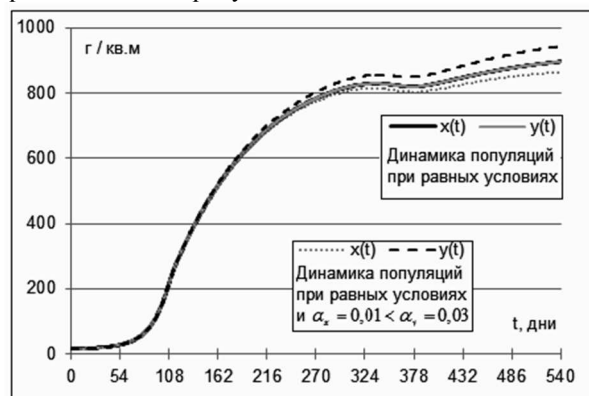


Рис. 1. Динамика популяций по результатам численного эксперимента

Анализируя полученные результаты можно сделать вывод о том, что межвидовая конкуренция может привести либо к установлению равновесия между двумя видами (рис. 1), либо к замене популяции одного вида на популяцию другого (рис. 1). Таким образом, можно сделать вывод о том, что построенная математическая модель адекватно описывает все факторы, влияющие на динамику развития изучаемых популяций, так как результаты численного моделирования не противоречат естественным процессам развития близкородственных или сходных в иных отношениях видов, при которых наблюдается тенденция к их экологическому разделению [3].

3 Заключение

В заключение можно отметить, что в ближайшие годы методы моделирования таких больших биологических макросистем, будут развиваться в сторону интеграции различных подходов к численному моделированию. Необходимо отметить, что подобные работы активно ведутся в последнее время. Развитие информационных технологий и методов быстрого автоматического дифференцирования позволяют не только оптимизировать процесс обработки и верификации данных, но и могут быть использованы для дифференцирования функций многих переменных в дискретных задачах оптимального управления и задачах, описываемых уравнениями в частных производных.

Список литературы

- [1] Steffen E, Malchow H and Medvinsky A.B. Effect of seasonal perturbations on a model plankton community. In *Environ. Model. Assess*, volume 2, pages 43-48, 1997.
- [2] Шилова Н.А., Семушин А.В., Расчёт показателей естественной смертности для популяции *Laminaria saccharina* // Вестник ПГУ. Серия: Естественные и точные науки, №4, 2011. – С. 96 – 101.
- [3] Фурсова П.В., Левич А.П. Математическое моделирование в экологии сообществ // Проблемы окружающей среды, № 9, 2002.

Моделирование адаптации деревьев к конкуренции за ресурсы почвы

В.Н. Шанин ⁽¹⁾, М.П.Шашков ⁽¹⁾, Н.В.Иванова ⁽²⁾, Л.К.Рочева ⁽³⁾, С.В.Москаленко ⁽¹⁾,
Э.Р.Бурнашева ⁽⁴⁾, А.С.Комаров ⁽¹⁾

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физико-химических и биологических проблем почвоведения Российской академии наук⁽¹⁾,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт математических проблем биологии Российской академии наук⁽²⁾,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Пушкинский государственный естественно-научный институт⁽³⁾,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Башкирский Государственный Университет⁽⁴⁾
shaninvn@gmail.com

A model of belowground competition in mixed tree stands is proposed, which is able to account the vertical stratification of belowground biomass for different tree species and spatial heterogeneity of environmental conditions

1 Структура модели

В предложенной модели имитируемое пространство представлено квадратной решеткой, разделенной на ячейки одинакового размера. Каждое дерево характеризуется точным координатным положением в этой решетке, а зона распространения его корневой системы представлена набором ячеек. На первом этапе алгоритм определяет площадь питания каждого дерева на основе двух параметров: средней (l_{avg}) и максимальной (l_{max}) дальности распространения корней, которые являются видоспецифичными параметрами, зависящими от диаметра ствола, с дополнительными корректирующими множителями, учитывающими условия местообитания (влажность и богатство почвы). Далее рассчитывается общая площадь, занимаемая корневой системой каждого дерева (как площадь круга с радиусом, равным l_{avg}).

На следующем этапе определяются конкретные ячейки, занятые корневой системой дерева. При этом суммарная площадь всех ячеек должна быть равна рассчитанной на первом этапе площади, занятой корневой системой дерева. Также при определении занятых корнями дерева ячеек учитываются 3 ограничения: (1) занимаемая корневой системой конкретного дерева ячейка не может отдаляться от ствола далее, чем на рассчитанное для этого дерева расстояние l_{max} ; (2) все ячейки, формирующие зону почвенного питания дерева, должны представлять собой непрерывный связный контур; (3) возможно наличие внутри потенциальной зоны питания дерева ячеек, в которые корни не могут проникнуть (например, ячейки, занятые стволами других деревьев

или крупными каменными глыбами, относительно глубокие микропонижения, и т.п.).

Для расчета очередности включения новых ячеек в зону питания, рассчитывается параметр $p=f(d)*f(m)*f(n)$, где $f(d)$ – вероятность занятия ячейки корнями дерева в зависимости от расстояния между текущей ячейкой и базовой (т.е., той, в которой располагается само дерево), $f(m)$ – аналогичная функция от массы корней других деревьев в текущей ячейке, и $f(n)$ – аналогичная функция от количества доступных элементов питания (прежде всего, азота) в данной ячейке. Функции рассчитывают для каждой ячейки в зоне питания значения параметров d , m и n , нормированные по максимальному значению соответствующего параметра среди всех ячеек, входящих в потенциальную зону питания. Из этого следует, что значения функций, а, следовательно, значения p будут лежать в диапазоне от 0 до 1 и определять вероятность включения ячейки в зону питания. При этом значения функций рассчитываются таким образом, чтобы параметр p был прямо пропорционален n и обратно пропорционален d и m . В дальнейшем предполагается ввести в функции $f(m)$ и $f(n)$ дополнительные весовые коэффициенты для имитации разных жизненных стратегий. Параметр p рассчитывается для каждой ячейки, которая еще не входит в зону распространения корней дерева, но потенциально может быть в нее включена. Ячейки с наибольшим значением p будут включены в зону питания первыми.

Согласно формулировке модели, элементы минерального питания в каждой ячейке распределяются между деревьями пропорционально биомассе их тонких корней в данной ячейке, с дополнительными поправками на расстояния до ствола, вид и возраст дерева [2, 3].

2 Параметризация модели

Параметризация модели была произведена на основе опубликованных в научной литературе данных. Установлены ключевые зависимости и собраны количественные данные по дальности распространения корней и связи данного показателя с характеристиками местообитания. Регрессионный анализ позволил установить характер зависимости (логистическая функция) и ее параметры для разных видов деревьев: сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.), ели европейской (*Picea abies* (L.) Н. Karst.) и березы повислой и пушистой (*Betula pendula* Roth; *Betula pubescens* Ehrh.). Сравнение коэффициентов регрессионных уравнений, полученных для разных видов, продемонстрировало разницу в их жизненных стратегиях. Также установлена зависимость дальности распространения корневых систем от типа леса и рассчитаны соответствующие корректирующие множители. Были проанализированы опубликованные данные по зависимости биомассы корней от глубины, которая имеет характер экспоненциальной кривой [1], и рассчитаны параметры данного уравнения.

Благодарности

Благодарим к.б.н. В.Э. Смирнова (ИМПБ РАН), Dr. R. Sievänen и, Dr. T. Kallioikoski (Finnish Forest Research Institute) за консультации. За предоставленную возможность и помощь в сборе образцов благодарим Государственный природный заповедник

«Кологривский лес» и лично А.Ю. Терентьева и Е.В. Терентьеву. Также мы хотели бы поблагодарить за предоставленное оборудование лабораторию физико-химии почв ИФХиБПП РАН и лично к.б.н. А.Д. Темралееву и лабораторию археологического почвоведения ИФХиБПП РАН и лично к.б.н. А.В. Борисова. Благодарим к.г.н. С.С. Быховца за предоставленные метеорологические данные и к.б.н. И.Ю. Аверкиеву за помощь в химическом анализе образцов почвы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-04-31635) и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №4.

Список литературы

- [4] M. Starr, H.-S. Helmisaari, P. Merilä Modeling rooting depth and distribution from incomplete profile root biomass data. ISRR 2012: Roots to the Future, Dundee, Scotland, Jun. 26-29, 2012. Poster report.
- [5] Е.В. Лебедев Продуктивность берёзы белой на уровне организма в онтогенезе в европейской части России. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*, № 4, с. 18-22, 2012.
- [6] В.М. Лебедев, Е.В. Лебедев Взаимосвязь биологической продуктивности и поглотительной деятельности корней хвойных пород в онтогенезе в зоне южной тайги России. *Агрохимия*, № 8, с. 9-17, 2012.

Приближенное параметрическое исследование имитационной модели сообщества «растительность-лемминги-песцы»

Р.В. Трапеев⁽¹⁾, Д.А. Саранча⁽²⁾

Институт фундаментальных проблем биологии РАН⁽¹⁾,

Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН⁽²⁾

E-mail: r.trasheev@gmail.com

The method of complex research, including a full set of operations, uniting formal and informal methods, simulation and analytical approaches is proposed. This method is used in construction and analysis a set of models of tundra communities: vegetation, lemmings, polar foxes (VLF), and simplified model in the form of difference equation. Formulas, linking the parameters of these models are obtained. This allows performing an approximate parametric study of the original simulation model VLF.

1 Метод комплексных исследований

Метод комплексных исследований включает в себя полный набор операций построения моделей эколого-биологических объектов:

- Сбор и анализ исходной биологической информации;
- Построение детальной имитационной модели в диалоге с экспертами, и анализ её свойств;
- Построение аналитической модели на основе аппроксимации вычислительных экспериментов с имитационной моделью, анализ её свойств;
- Формирование имитационной системы – набора взаимосвязанных моделей разной степени детализации, включающей в себя упрощенные - аналитические модели;
- На основе анализа имитационной системы, формулирование гипотез о ведущих механизмах исследуемого явления.

2 Модель растительность – лемминги – песцы

Данный метод был реализован при построении модели растительность – лемминги – песцы (РЛП) [1].

В результате вычислительных экспериментов с моделью РЛП были получены разнообразные динамические режимы, характерные для тундры колебания численности леммингов и песцов.

Неудовлетворенность традиционным окончанием исследований имитационных моделей – прогнозом динамических характеристик модели при различных

сценариях внешних воздействий, и стремление приблизиться к пониманию механизмов формирования динамики численности тундровых животных привели к созданию модели популяции леммингов [3], определяющей характер колебаний численности животных тундрового сообщества. Это дало возможность обосновать в качестве упрощенной модели одномерное разностное уравнение, связывающее численности леммингов (ведущего блока в модели РЛП) в двух соседних годах [2].

3 Разностное уравнение

На основе анализа имитационной модели РЛП, и с помощью дополнительных предположений [1] удалось получить разностное уравнение (РУ) (1).

$$\tilde{L}_{n+1} = \begin{cases} P\tilde{L}_n, & \tilde{L}_n \leq 1/P, \\ 1 - r(\tilde{L}_n - 1/P), & 1/P < \tilde{L}_n \leq \tilde{B}, \\ d, & \tilde{L}_n > \tilde{B}. \end{cases} \quad (1)$$

Где P – прирост биомассы леммингов в благоприятный год; величина $\tilde{B}$ определяется из условий возникновения бескормицы в конце зимы; d – нормированная биомасса леммингов в оптимальном биотопе (минимальная численность); коэффициент r – характеризует изменение численности леммингов в условиях нехватки кормов в весенний период.

4 Приближенное параметрическое исследование имитационной модели «растительность – лемминги – песцы»

На основе совместного анализа эколого-биологической информации и результатов вычислительных экспериментов удалось сформулировать и решить «обратную имитационную задачу». Она состоит во введении таких дополнительных предположений, которые позволили получить формулы, связывающие параметры исходной модели сообщества с параметрами разностного уравнения.

На основе анализа разностного уравнения удалось определить области параметров, формирующих циклы разной длины (рис.1).

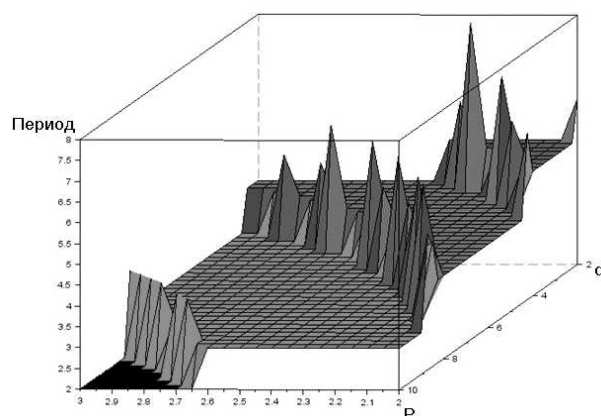


Рис. 1. Зависимость периода колебания численности леммингов от параметров P и d разностного уравнения с (1).

В свою очередь, параметр P разностного уравнения зависит от следующих биологически значимых параметров исходной имитационной модели РЛП [3].

$$P = f(a_2, b_5, b_9, b_{10}, \dots)$$

Наличие формул пересчёта параметров РУ в параметры имитационной модели РЛП, позволило определить области значений биологически значимых параметров, при которых возникают циклы различной длины (рис. 2-5).

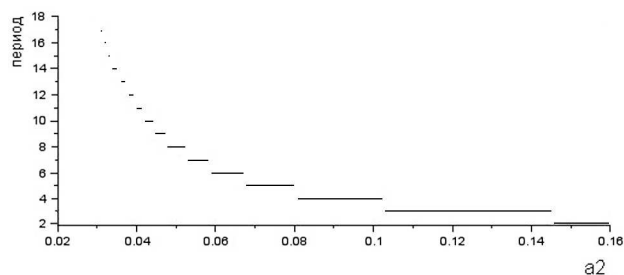


Рис. 2. Зависимость периода цикла от параметра a_2 — скорости выедания растительности леммингами летом.

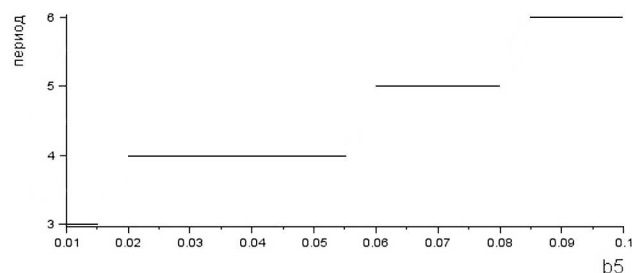


Рис. 3. Зависимость периода цикла от параметра b_5 — коэффициента смертности, если корма достаточно.

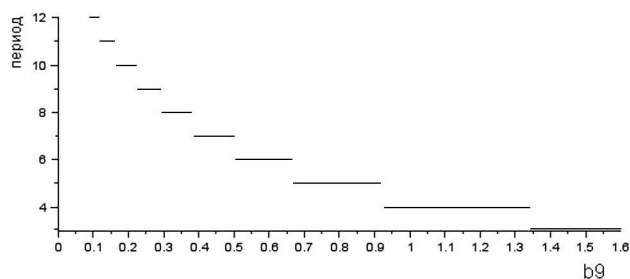


Рис. 4. Зависимость периода цикла от параметра b_9 — коэффициента перехода биомассы растительности в биомассу леммингов для весны и лета.

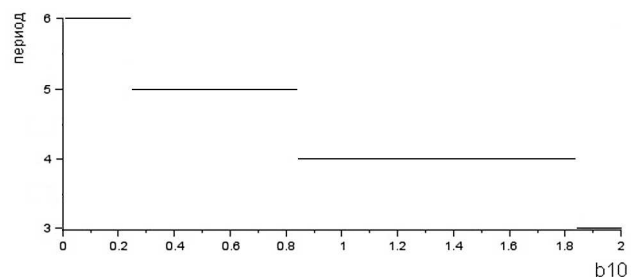


Рис. 5. Зависимость периода цикла от параметра b_{10} — коэффициента перехода биомассы растительности в биомассу леммингов для зимы.

Работа поддержана программой ОМН-03.

Список литературы

- [1] Sarancha D.A., Lyulyakin O.P., Trashcheev R.V. Interaction of simulation and analytic methods in modelling of ecological and biological objects // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2012, Vol. 27, No. 5, pp. 479–492.
- [2] Недоступов Э.В., Саранча Д.А., Чигерев Е.Н., Юрезанская Ю.С. О некоторых свойствах одномерных унимодальных отображений // Доклады академии наук. 2010, том 430, № 1. С 23–28.
- [3] Люлякин О.П., Саранча Д.А., Тращеев Р.В., Юрезанская Ю.С. Математическое моделирование экологических сообществ // Сообщения по прикладной математике. М. ВЦ РАН, 2013г, 66 стр.

Driven Nonlinear Waves – From Old to New Developments

Werner O. Ebeling

Humboldt University Berlin, Institute of Physics

ebeling@physik.hu-berlin.de; werner_ebeling@web.de

In the first part we give some survey of the collaboration on autowaves between the schools in Moscow and Pushchino with groups in Rostock and Berlin in the 70th and 80th. In particular we remember several common conferences in Kühlungsborn, Berlin, Pushchino, Rostock etc. summarizing some recent research on the history of the development of synergetics in Eastern Europe before 1990.

The second part is dedicated to the theory of auto-oscillations and autowaves in driven Hamilton-type systems. First we study the class of soliton-like autowaves in chains of circuits or atoms connected by hard repulsive and soft attractive interactions. The modes of excitations in rings are studied in detail and several applications to the control of robot legs are discussed. Including the coupling to imbedded charges we show the existence of bound states between charges and solitonic excitations, called solelectrons. The dynamics of the coupled elements is given by nonlinear classical mechanics or circuit dynamics including nonlinear couplings and sources of noise. It is shown that solitonic excitations are of particular high stability against perturbations and move with sound velocity. The dynamics of free imbedded charges (electrons) is modelled in the framework of stochastic master equations. Assuming that the charges are attracted by local compressions it is shown that rather stable bound states between charges and soliton-like excitations are formed, which can carry electricity with sound velocity. We study the dynamics of these quasiparticles, which move in general with supersonic velocity and are called solelectrons, in dependence on noise/temperature and study possibilities of control. Several applications to charge transfer in polymers and to controlling electron dynamics by lattice solitons at the nano-scale are analyzed. In particular we discuss how charges may be transferred in a controlled way between source and target by nonlinear surface waves.

In the last part we discuss recent work on nonlinear waves in two-dimensional lattices and continuous media including simulations of triangular lattices and solutions of Kadomtsev-Petviashvili-type equations.

References:

- [1] P.Plath, H.Haken, W.Ebeling : Beiträge zur Geschichte der Synergetik. Springer (in preparation).
- [2] W.Ebeling, Yu.M.Romanovsky, Konferenzen, Tagungen und Seminare zur Theorie der Selbstorganisation und Synergetik in Osteuropa und in der DDR 1971-1990, to appear in ref 1.
- [3] W.Ebeling, A.Engel, R.Feistel, Fizika Prozessov Evolyutsii, URSS Moskva 2001.
- [4] W.Ebeling, P.S.Landa, V.Ushakov, Self-oscillations in ring Toda chains with negative friction, Phys.Rev.E 63, 046601-1-8 (2000)
- [5] W.Ebeling, R. Feistel, Khaos i Kosmos: Sinergetika Evolyutsii, R&C Dynamics Moskva-Ishevsk 2005.
- [6] V.A.Makarov, E.DelRio, M.G.Bedia, M.G.Velarde, W.Ebeling, Central pattern generator incorporating the actuator dynamics for a hexapod robot, Trans.Engn.Computing Tech 15, 19-24 (2006).
- [7] A.P.Chetverikov, W.Ebeling,,M.G.Velarde, Controlling fast electron transfer at the nano-scale by solitonic excitations along crystallographic axes, Eur.Phys.J.B 85, 291 (2011).
- [8] A.P.Chetverikov, W.Ebeling,,M.G.Velarde, Properties of nano-scale soliton-like excitations in two-dimensional lattice layers, Physica D 240, 1954-1959 (2011) .
- [9] A.P.Chetverikov, W. Ebeling, M.G.Velarde, High electrical conductivity in nonlinear model crystals mediated by thermal excitation of solelectrons, Eur.Phys.J.B 85, 153 (2014).

Работы проф. ЕЕ.Селькова (1937-2014) и будущее метаболического моделирования

А.М. Тараненко

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН

Taranenko1@rambler.ru

Проф., д.ф.м.н. Евгений Евгеньевич Сельков, заведующий Лабораторией математического моделирования полиферментных систем в Институте биофизики РАН и Лаборатории метаболического моделирования и биоинформатики ИТЭБ РАН в 1972-2002г.г. – создатель «биохимической математики» обмена в России и в мире. Его работы по биофизической синергетике получили широкое международное признание. Нелинейные модели обмена, как показал Е.Е.Сельков, должны строиться непосредственно на базе стехиометрии обмена, графа химических реакций обмена. Им показано, что предсказания и выводы о нелинейном поведении, полученные из «стехиометрических» моделей, подтверждаются на уровне более точных моделей обмена с учетом изостерических, аллостерических регуляций. Они остаются в силе и для случаев учета в описания обмена клетки (а) ферментообразующих систем, (б) метаболизма поступления веществ в клетку, и (в) для моделей биохимического взаимодействия органов и (г) моделей обмена организма. Методы метаболической реконструкции, доработанные Е.Е.Сельковым в Арагонской Лаборатории в США (1996-2014) позволяют рассчитывать новые метаболизмы с заданными динамическими и оптимальными свойствами. Это позволяет увеличивать выход продукции лекарств микробиологической природы, выход каучука (растительные организмы), предсказывать схемы биохимической коррекции для различных обменных заболеваний.

1 Кибернетические аналогии биохимии обмена с радиофизикой и бифуркационные методы – красная нить работ Е.Е.Селькова

Проф., д.ф.-м.н. Е.Е.Сельков (1937-2014) является основоположником науки о метаболическом моделировании клетки и организма. Идеи Н.Винера о сходстве законов кибернетики для технических устройств и организмов широко известны, но мало кому удалось подсмотреть возможность расшифровки работы организма через технические аналогии систем, основанных на обратных связях [1]-[2] – стабилизатора, усилителя, каскадов, многоуровневой

организации – с такой последовательностью, глубиной и успешностью. В то же время идеи применения качественной теории дифференциальных уравнений в технике (лампы, транзисторы, LCR системы) были виртуозно применены им для расшифровки ферментообразующих систем, биохимических генераторов в протоплазме и на мембране, для анализа самоорганизации энергетического метаболизма клетки. Принципиальные результаты были получены Е.Е.Сельковым еще в кандидатской (1972) и докторской (1979) диссертациях. В 1972-2002г.г. Е.Е.Сельков руководил Лабораторией метаболического моделирования, под его руководством было защищено 7 кандидатских диссертаций (В.Г.Назаренко, В.В.Дынник, Н.П.Каймачников, Н.И.Маркевич, С.В.Попова, И.Н.Горянин, А.М.Тараненко), в которых идеи метаболической синергетики были развернуты в доказательных подробных исследованиях [3]-[8]. Будущее развитие метаболического моделирования должно выявить широкую распространимость подходов Е.Е.Селькова для все новых и новых задач моделирования в биомедицине, экологии и в других областях, где важно сочетание применения идей графовой структуры систем и их нелинейного поведения.

2 «Часы» Е.Е.Селькова

Биохимические часы Е.Е.Селькова опирались на парадигму 2х-мерных колебаний, на роль предельного цикла, появляющегося на базе неустойчивости стационарной химической кинетики. Часы не позволяют доминировать энергорасточительным процессам и по мнению Е.Е.Селькова играют важнейшую роль в экономии энергетических ресурсов клетки и организма. На первой фазе исследований гипотетического механизма клеточных часов изучались, главным образом, гликолитические часы. Позже были предложены «качели» гликолиза с отделом биосинтеза (при синхронном участии пула жирных кислот в таких колебаниях). Также был показан биохимический осциллятор в отделе биосинтеза аминокислот. Депо привлекалось в гипотезе Селькова для получения циркадианных колебаний из биохимических минутных [7]-[8]. Экономность энергетики лежала в основании «часовой» гипотезы Селькова (смена направлений биохимических потоков, регулируемая часами, обеспечивала минимизацию энергетических потерь).

3. Будущее приложений метаболического моделирования Е.Е.Селькова – теория стрессоустойчивости в биомедицине на базе подробного изучения метаболических качелей Селькова

Наличие холостых (бесполезных) циклов (ХЦ) в системе катаболизм-анаболизм, по обоснованному мнению Е.Е.Селькова, приводило бы к утечке энергии. Иначе говоря, такой ХЦ является, в первом приближении, хорошей моделью причин так называемых «клеточных дизэнергетозов» (дефициты энергии, ведущие к ослаблению клетки, ее заболеванию и гибели через фанероз, апоптоз, некроз, или раковое перерождение) – основной причины ослабления и дегенерации органов при ведущих хронических заболеваниях человека. В состоянии дизэнергетоза клетка может «свалиться» из состояния нормы, при недостаточной регуляции ХЦ. Сельков показал, что такое ослабление регуляции прямо пропорционально снижению нелинейности системы, ее упрощению. Сельков показал, что в состоянии нормы, здоровья, катаболизм и анаболизм клетки, с помощью специальных пар ПОС и ООС, активируются не одновременно, но последовательно, с разделением по времени. Синхронная активация (кроме особого случая, когда ХЦ являются источниками согревающего организм тепла, при холодовых экстремальных нагрузках) - невыгодна, ведет к утечке энергии АТФ, затрачиваемой на прогонку субстратов по циклу. Действительно, экспериментальные дан-

ные показывают, что ночью идет «рост», а днем «сжигание» запасов. Если ксенобиотики (вредные вещества) могут «сбивать» парные регуляции ХЦ (а экспериментальные данные это подтверждают, например, в проблеме «канцерогены и рак»), то такая «регуляторная» атака для организма может быть очень чувствительной. На практике «утечки», эквивалентные ХЦ, могут иметь

самую различную природу. Напр., по данным проф.И.Г.Акоева, при радиационном и СВЧ поражении нарушается не столько ДНК, сколько целостность внешних и ядерных мембран (ионный гомеостаз тесно связан с энергетикой, а утечки, как нетрудно догадаться из этих данных, поведут к сильному дизэнергетозу), нарушается активность ферментов энергетической и анаболической (в частности, ферментов малатного челнока митохондрий), и систем торможения и отдыха мозга, через что депрессируется обмен организма. Многие ксенобиотики поражают

печень - важный орган энергетической. Токсическая нагрузка на организм вынуждает его «отмывать» и усиленно энергетически питать ткани, что перегружает кровоток. Изучение методик лечения голодом показывает, что одна из тайн их эффективности - восстановление оптимальных отношений между катаболизмом и анаболизмом. Сходно действуют физическая и тепло-холодовая

нагрузка. На этом же принципе оптимизации ХЦ устроена протекция против стресса и ядов инфракрасным светом у растений.

Принцип «качелей» Селькова обращает наше внимание на то, что основные депо клеток или организма находятся либо в реципрокном, либо в синбатном отношении (почти синхронно нарастают и падают, со сдвигом фаз). Отсюда становится ясным, что нельзя «ударить» по катаболизму, чтобы это не отразилось на анаболизме; часто существуют «обходные удары»

внешних токсинов и факторов. Поскольку «десятка» базовых болезней В.Дильмана имеет природу дизэнергетоза, в ближайшее время будет иметь большую ценность изучение превращений депо при этих заболеваниях и их комбинациях (Лебкова). Важный пример такой подробно изученной перекачки, наблюдаемой в экстремальных условиях (которые отчасти моделируют болезненное состояние) - перекачка жир-белок в мышцах древних рыб (печень и почки при зимовке редуцированы, 10% функции; мышца играет роль печени). Другой

пример экстремальных условий - перекачка углеводов в белки, сжигаемые энергетикой (сжигается аминокислота пролин), при полетах насекомых.

Список литературы

- [1]. Сельков Е. Е. Автоколебательные биохимические системы. Кинетические и математические модели. В сб: Бионика. Моделирование биологических систем. “Наукова думка”. Киев, 1967, с. 99-121
- [2]. Сельков Е. Е. Усилительные свойства ферментативных реакций. В сб: Бионика. Моделирование биологических систем. “Наукова думка”. Киев, 1967, с. 146-150.
- [3]. Каймачников Н. П., Сельков Е. Е.. Биофизика, 1976, 21(2), 220-224.
- [4]. Сельков Е. Е., Дынник С. Н., Кирста Ю. Б. Биофизика, 1979, 24(3), 431-437
- [5]/ Мякишев А. С., Попова С. В., Сельков Е. Е. Биофизика, 1983, 28(3), 338-340
- [6]. Сельков Е. Е., Шевелев Е. Л. Биофизика, 1989, 34(5), 797-801
- [7]. Сельков Е. Е., Тараненко А. М., Эффект депонирования без депо. Биофизика, 1991, 36(5), 850-854.
- [8]. Тараненко А.М., Сельков Е.Е. Анализ математической модели клеточных часов, описывающей механизм подавления паразитной рециркуляции субстратов. Биофизика, 1994, 39(3), 479-484
- [9]. Тараненко А.М. МКО-10, 2002, стр.346-362

Кальциевые колебания и кальциевые волны в клетках

В.П. Зинченко, А.В.Бережнов
Институт биофизики клетки РАН, Пущино
vpz@mail.ru

The report demonstrates properties and functions of Ca^{2+} oscillations and waves in unexcitable cells. It is shown that activation of cells often is followed by own oscillations of intracellular Ca^{2+} concentration. The parameters of these fluctuations (frequency, amplitude) "are read off" by a cell and through an expression of the corresponding genes define a further way of its development. The very same Ca^{2+} -mobilizing agent (agonist of the receptor) in cells of the same type caused Ca^{2+} -oscillations of different frequency and amplitude. Ca^{2+} -oscillations in unexcitable cells represent Ca^{2+} -waves. A Ca^{2+} -wave, extending on the endoplasmic reticulum (ER) surface, can locally change both the speed and amplitude. The spread of activation depends on the spatial organization of the ER and a mitochondrial environment that gives the chance to create various local concentrations of Ca^{2+} in the same point of time in different regions of a cell. Clusters of IP₃- and ryanodine receptors generate elementary Ca^{2+} -spikes (sparks and puffs) which not only arise the Ca^{2+} -microwaves in a cell, but also play a role of pacemaker, generating local fluctuations of Ca^{2+} concentration in microvolume. Local increase of Ca^{2+} concentration can be created not only by IP₃-and ryanodine receptors, but also Ca^{2+} -channels of a plasmalemma. The first creates phenomenon of "precondition", causing an expression of genes protecting cells against hyperactivation, and the second can switch a cell from life to death. Ca^{2+} -wave causes the directed pulse secretion of an intercellular messenger that leads to appearance of an intercellular wave of this messenger. Ca^{2+} wave, inducing pulse secretion of an intercellular messenger, can transform the nonspecific physical and chemical impacts (accompanied with increase of Ca^{2+} concentration in a cell) in specific (a receptor - dependent).

Колебания. Рецептор-зависимая активация клеток часто сопровождается колебаниями концентрации внутриклеточного кальция. Параметры Ca^{2+} -колебаний (частота, амплитуда) «читаются» клеткой и через экспрессию соответствующих генов определяют дальнейший путь ее развития. Ca^{2+} -колебания в однотипных клетках, вызванные Ca^{2+} -мобилизирующим агентом, имеют разную частоту, амплитуду и запускаются с различной лаг-фазой. Таким образом, взаимодействие лиганда с рецептором является лишь триггером колебаний, параметры которых, зависят от индивидуального состояния клетки.

Колебания концентрации Ca^{2+} в невозбудимых клетках представляют собой Ca^{2+} волны. Экспериментально показано, что наблюдаемые колебания Ca^{2+} в клетках – не что иное, как распространение Ca^{2+} -волны. Эта волна, как правило, имеет одну точку генерации и вполне определенное направление распространения внутри клетки по поверхности эндоплазматического

ретикулума. Из-за малого размера клетки, по сравнению со скоростью распространения волны (~30 мкм/с), и медленной скорости откачки кальция из цитозоля, волна воспринимается как одновременное по всей клетке изменение концентрации Ca^{2+} .

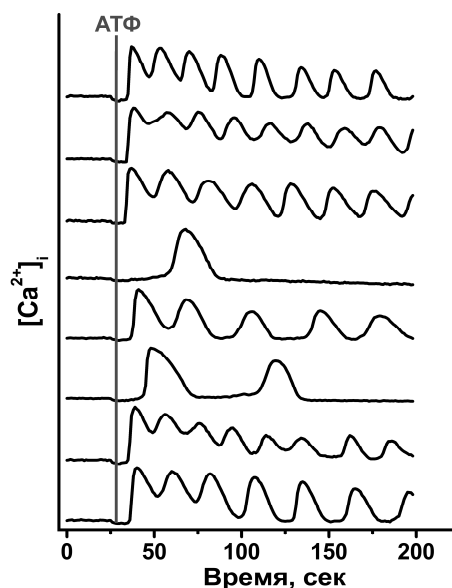


Рис.1. Колебания $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в отдельных клетках карциномы НЕР-2 в ответ на активацию P2Y рецептора добавлением 10мкМ АТР. Исходный уровень $[\text{Ca}^{2+}]_i$ одинаков, но произвольно смещен для наглядности.

Волна может создавать локальные концентрации Ca^{2+} в клетке. Кальциевая волна, распространяясь по поверхности эндоплазматического ретикулума, может менять локально как скорость, так и амплитуду, и направление распространения в зависимости от пространственной организации ретикулума и митохондриального окружения. Чем более развит ретикулум в данном месте клетки, тем больше амплитуда волны в данном месте. Чем больше митохондрий в данном месте, тем меньше амплитуда волны. Скорость и амплитуда линейно связаны друг с другом. Таким образом, архитектура эндоплазматического ретикулума и митохондрий модулирует такие параметры волны как амплитуда и скорость распространения, что приводит к изменению формы фронта волны и дает возможность создавать различные локальные концентрации Ca^{2+} в один и тот же момент времени в различных участках клетки.

Зарождение волны. Механизмы локального повышения концентрации кальция в клетке.

Концентрация ионов кальция в цитозоле не является однородной. Первый тип неоднородности – это кальциевые «пуфы» (или «спарки», в случае возбудимых клеток), представляющие собой локальные Ca^{2+} -сигналы кластеров IP_3 - и рианодиновых рецепторов. Спарки являются элементарным событием зарождения распространяющихся микроволн Ca^{2+} в клетке. Локальное повышение концентрации Ca^{2+} могут создавать не только IP_3 - и рианодиновые рецепторы, но и каналы плазмалеммы. Причем, физиологический эффект такого локального входа Ca^{2+} зависит от месторасположения канала на поверхности клетки. В соматических клетках эти всплески концентрации Ca^{2+} расположены преимущественно в перинуклеарной области и могут посылать сигнал в ядро без глобального увеличения концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Наоборот, скопление митохондрий или даже одна митохондрия может локально подавлять активность спарков, защищая определенные мишени в клетке от воздействия ионов кальция. В синапсах нейронов вход Ca^{2+} через NMDA рецепторы вызывает локальную активацию ERK1/2 и ведет к выживанию клеток. При гипоксии вход Ca^{2+} через несинаптические NMDA рецепторы приводит к гибели клеток. Ca^{2+} -волна создает условия “precondition”, вызывая экспрессию генов защиты от гиперактивации. Таким образом, пространственная локализация всплесков кальция может переключать клетку от жизни к гибели.

Динамика внутриклеточного Ca^{2+} в клетках, выявляемая с помощью сканирующей конфокальной микроскопии с высоким временным разрешением.

Известно, что спонтанный выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулама начинается локально с возникновения спарков. Продолжительность развития таких сигналов составляет несколько десятков миллисекунд, а размеры кальциевых спарков – 2 - 5 мкм. Для исследования таких быстрых и локализованных кальциевых сигналов используют возможность конфокального микроскопа работать в режиме ХТ. В этом режиме сканирование происходит непрерывно вдоль линии интереса, проведенной вдоль клетки. Изображение, полученное в режиме сканирования ХТ с частотой 400 линий/сек, представлено на рис. 2Б. Временная развертка слева направо выявляет кальциевые спарки с одинаковой пространственной координатой и довольно стабильной частотой. Таким образом, элементарные спарки могут генерировать локальные колебания концентрации Ca^{2+} в микрообъеме и играть роль пейсмекеров.

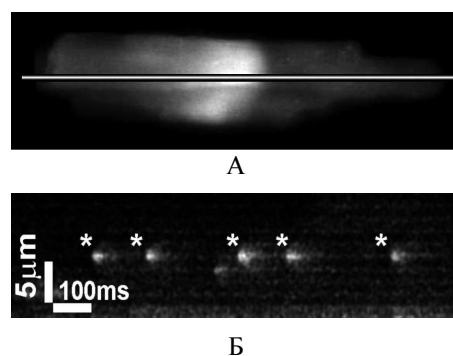


Рис.2. А – кардиомиоцит, прокрашенный Ca^{2+} -чувствительным зондом Fluo-4. Вдоль продольной оси клетки обозначена линия, по которой производится сканирование в режиме ХТ; Б – изображение, полученное в режиме сканирования ХТ. По горизонтальной оси – время t , по вертикальной – координата X по линии сканирования. Звездочками обозначены спарки, периодически возникающие в одном и том же месте.

Ca^{2+} -волна вызывает направленную импульсную секрецию межклеточного мессенджера,

что при наличии Ca^{2+} -зависимых рецепторов на соседних клетках приводит к возникновению и распространению межклеточной волны этого мессенджера, которая представляет особый тип межклеточной коммуникации. Ca^{2+} волна, индуцируя импульсную секрецию межклеточного мессенджера, может преобразовать неспецифические физические и химические воздействия (сопровождаемые повышением концентрации Ca^{2+} в клетке) в специфические (рецептор-зависимые).

Вынужденные колебания в нейрональной сети.

В культивируемых нейронах и срезах мозга на определенных сроках развития наблюдаются синхронные колебания электрической активности и уровня внутриклеточного кальция. Такие колебания охватывают множество клеток в культуре и возникают после формирования синаптических контактов. Известно, что спонтанные колебания кальция в нейронах предотвращают развитие апоптоза и обусловлены активностью ионотропных рецепторов глутамата. Тормозные ГАМКергические нейроны и ГАМК-рецепторы участвуют в регуляции частоты и синхронности колебаний в нейрональной сети. Чрезмерное повышение концентрации глутамата при гипервозбуждении усиливает вход Ca^{2+} через пресинаптические каинатные каналы ГАМКергических нейронов, что приводит к повышению секреции ГАМК и подавляет синхронные колебания активности в нейрональной сети.

Молекулярные моторы: кинезин, миозин V, динеин и стохастическая динамика внутринейронного транспорта

Ю.М. Романовский⁽¹⁾, В.П. Трифоненков⁽²⁾

Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова⁽¹⁾
Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»⁽²⁾
yuromanovsky@yandex.ru

Представлены базовые модели шагающих молекулярных моторов кинезина (К), миозина V (MV) и динеина (Д). Модели представляют собой систему двух связанных уравнений типа ФитцХью-Нагумо, работающих в триггерном режиме. Однако полиномы, описывающие силовые моменты, высокого порядка и близки к N-образной форме. Параметры моделей определяются из функциональных схем моторов, построенных на основе экспериментов с применением рентгено-структурного анализа, криогенной электронной микроскопии, лазерных пинцетов и скоростных методов видео-микроскопии с использованием «точечных» меток. Этим проблемам за последние 10-15 лет в ведущих научных журналах за рубежом посвящено многие сотни публикаций.

В нейронах К шагает по табулиновым микротрубочкам (МТ), при этом «башмаки» его ног попеременно связываются с активными центрами на МТ, расположенными друг от друга на расстоянии 8 нм по направлению от ядра нейрона к синаптическим окончаниям. Д шагает в обратном

направлении. MV шагает по акиновым филаментам, взаимодействуя с их активными центрами. Актиновые филаменты образуют сеть «проселочных дорог», и обеспечивают транспорт в самих синаптических окончаниях. К моторы переносят везикулы с нейромедиаторами, митохондриями, Д осуществляет «ретроградный» транспорт в обратном направлении и переносят везикулы с осколками нейромедиаторов и пр.

Движущий момент определяется силами сорбции молекул АТФ, проникающих в результате диффузии в активные центры моторов. В К, также как и в F1АТФазе моменты, порождаемые силами сорбции, непосредственно передаются на исполнительные устройства и продвижению грузов с преодолением стокового сопротивления. Характерный размер груза-митохондрии порядка мкм. а размеры моторов – десятки нм.

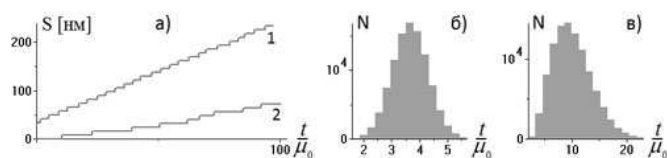
В MV энергия, запасенная в активном центре сначала передается в энергию деформации, которая реализуется лишь при контакте передней ноги с активным центром филамента и с выходом продуктов гидролиза АТФ из активного центра. Функционирование Д осуществляется примерно по такой же схеме, как и MV. Однако Д более сложная и

не до конца исследованная конструкция. Его ноги шагают по параллельным канальцам МТ. В «ноге» происходит запасание энергии не только в изгибе ноги, но и в ее скручивании. Поэтому Д может перескакивать на соседние канальцы, делать боковые шаги. Заметим, что миозины работают и в коллективе в саркомерах мышц. А моторы Д объединяются в коллективные механизмы, определяющие колебательную подвижность жгутиков и ресничек. (см. литературу про Д)

Энергия АТФ расходуется в основном на продвижение груза против сил трения и на выдергивание задней ноги из активного центра на МТ или филаменте актина. В целом, работа шагающих моторов напоминает работу человека. Который шагает в акваланге по илистому дну водоема, протаскивая в вытянутой руке большой баллон, наполненный водой. В подобной ситуации силу тяжести можно не учитывать.

В докладе приводятся решения моделей при различных нагрузках и при различных концентрациях АТФ в среде. При малых концентрациях порядка 10 мкМ шаги происходят с большими случайными задержками. При концентрациях 2 мМ задержка между шагами минимальна и определяется временем выхода продуктов гидролиза АТФ из активного центра. Скорость пробега, например К и MV в опытах, при больших концентрациях АТФ около 800 нм/с, мало зависит от нагрузки, что хорошо совпадает с результатами моделирования.

Ниже приведены некоторые примеры результатов моделирования.



а) «лесенки» шагов кинезина в зависимости от времени при флуктуациях μ и времени ожидания молекулы АТФ (значения концентрации АТФ: линия 1 - 1 мМ/л, линия 2 - 0.1 мМ/л); гистограммы длительности промежутков времени между шагами при концентрациях АТФ: б) 1 мМ/л, в) 0.1 мМ/л; ($\mu_0 = 0.5$ мс).

В докладе будет представлена общая схема

внутринейронного транспорта.

А теперь лишь некоторые нерешенные проблемы.

1) Нет полного представления о кинематической связи АТФазного АЦ с исполнительными механизмами для NV и Д..

2) Нет хороших сведений о взаимодействии головок или «башмаков» К, MV, Д и активных центров филамента и МТ. В частности, не понятно как определяется направление движения по МТ.

3) Нет анализа флуктуаций при выходе продуктов гидролиза АТФ из активных центров.

4) Нет квантовомеханической модели разрыва макроэргической связи в АТФ при ее гидролизе.

Окончим тезисы следующим утверждением. Математические модели, рассмотренных ММ также как и уравнения ФицХью-Нагумо и многие другие модели активных систем в биофизике, можно свести к системам двух или трех обобщенных уравнений Рэлея.

Список литературы

- [1] Романовский Ю.М., Тихонов А.Н. Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза — вращающийся молекулярный мотор // УФН. 2010. 180. С. 931–956
- [2] Romanovsky Yu. M., Kargovsky A.V. and Ebeling W. Models of active brownian motors based on internal oscillations. // European Physical Journal: Special Topics, 222:2465–2479, 2013
- [3] А.И., Постников Е.Б., Романовский Ю.М.. Брюсселятор – Лаврова абстрактная химическая реакция? // УФН, 179, 1327-1332, (2009)
- [4] Романовский Ю.М., Карговский А.В., Приезжев А.В., Трифоненков В.П. Внутриклеточная автоволновая гидродинамика и молекулярные моторы. в сборнике: Труды XII Международной научно-технической конференции Оптические методы исследования потоков 25-28 июня 2013 г. Издательство "Пепо" М. НИУ "МЭИ", с. 1-21
- [5] Samara L. Reck-Peterson, Ronald D. Vale and Arne Generich. Motile Properties of Cytoplasmic Dynein. // Handbook of Dynein, Pan Stanford Publishing, 2012, 145-171.
- [6] Jianfeng Lin, Kyoko Okada, Milen Raytchev, Maria C. Smith and Daniela Nicastro. Structural mechanism of the dynein power stroke. // Nature, Cell Biology, 2014, Volume 16, N 5, 479.
- [7] Nobutaka Hirokawa and Reiko Takemura. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. // Nature Reviews Neuroscience, AOP, published online 2005, doi:10.1038, nrm1624, 1-14.
- [8] Masahide Kikkawa. Big steps toward understanding dynein // J. Cell Biol., 2013, Vol. 202, N 1, 15–23.
- [9] Andreja Sarlah and Andrej Vilfan. The Winch Model Can Explain both Coordinated and Uncoordinated Stepping of Cytoplasmic Dynein. // Biophysical Journal, 2014, Volume 107, 662–671.
- [10] Scott A. McKinley, Avanti Athreya, John Fricks, Peter R. Kramer. Asymptotic analysis of microtubule-ased transport by multiple identical molecular motors. // Journal of Theoretical Biology, 2012, 305, 54–69.
- [11] Yunxin Zhang. A general two-cycle network model of molecular motors. // Physica A, 2009, 388, 3465-3474.
- [12] Congping Lin, Peter Ashwin and Gero Steinberg. Motor-mediated bidirectional transport along an antipolar microtubule bundle: A mathematical model. // Physical Review E, 2013, 87, 052709.
- [13] Kargovsky A.V., Romanovsky Y.M., Trifonenkov V.P., Trifonenkov A.V. Stochastic dynamics of intraneuronal transport. // Biological motility: new facts and hypotheses. – Pushchino: ITEB RAS, 2014, 106-108.

Сегментированные структуры и механизмы их формирования

А.А. Полежаев

Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН

apol@lpi.ru

Сегментация характерна для систем различной природы, в частности, для живых систем. В качестве примеров можно упомянуть насекомых, цветы, различные виды водорослей, пигментацию шкур животного. Замечательные примеры сегментированных структур дают растущие колонии некоторых микроорганизмов - бактерий и амёб. Важным проявлением сегментации является формирование сомитов – предшественников структур позвоночного столба – в ходе онтогенеза высших животных. Механизмы сегментации могут быть совершенно разными. В настоящее время некоторые из них вполне установлены, а другие необходимо прояснить. Предполагается, что сегментированные узоры на шкурах животных формируются благодаря тьюринговой неустойчивости. Структуры, образованные агрегирующими бактериями кишечной палочки, обусловлены хемотаксисом. Сомиты формируются в ходе сегментации у позвоночных последовательно в пространстве и времени в результате синхронных колебаний экспрессии генов в презумптивной мезодерме.

Сегментированные структуры также наблюдаются в химических системах, в частности, в реакции Белоусова-Жаботинского, диспергированной в водно-масляной микроэмульсии [1]. В этой системе удалось получить множество различных пространственно-временных структур, значительная часть которых ранее не наблюдалась. В частности, впервые были получены волны, которые в процессе распространения дробятся на сегменты определенного масштаба - так называемые штриховые и сегментированные волны. Они наблюдались в свежеприготовленной микроэмульсии и исчезали через 2-3 часа [2,3]. Сегментированные волны были обнаружены также в реакции «хлорин-диоксид-йодин-малоновая кислота» [4] и в системе типа «реакция-диффузия-конвекция» [5].

Мы рассмотрим возможные механизмы формирования сегментированных волн [6].

Взаимодействие возбудимости и неустойчивости Тьюринга

Мы рассмотрим случай пространственно-распределенной системы, которая является комбинацией двух подсистем: одна соответствует возбудимой среде, а другая потенциально (для соответствующих параметров) обладает неустойчивостью Тьюринга. Первая подсистема параметрически влияет на вторую, переводя её в

неустойчивое состояние. В качестве первой подсистемы мы выбрали модель ФитцХью-Нагумо с единственным возбудимым стационарным состоянием, которая при подходящих начальных условиях генерирует спиральную волну. В качестве второй подсистемы мы использовали либо Брюсселятор (как показано в Уравн. 1), либо другую модель ФитцХью-Нагумо с одним из параметров, зависящим от переменных первой подсистемы.

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = u - \frac{u^3}{3} - v + D_F \nabla^2 u, \\ \frac{dv}{dt} = (u - \gamma v + \delta)\varepsilon, \\ \frac{dx}{dt} = a - (b(u) + 1)x + x^2 y + \nabla^2 x, \\ \frac{dy}{dt} = b(u)x - x^2 y + D_B \nabla^2 y, \end{cases} \quad (1)$$

где $b(u) = \begin{cases} b_c + \Delta \cdot u, & u \geq 0 \\ b_c, & u < 0 \end{cases}$, b_c – величина параметра b , соответствующая тьюринговской бифуркации.

Численное моделирование показывают, что в зависимости от свойств взаимодействующих подсистем и значений используемых параметров, этот механизм способен сформировать множество сегментированных волн, различающихся по форме и размеру сегментов.

Сегментация бегущей волны около пересечения границ тьюринговской и волновой неустойчивостей

В непосредственной близости от точки пересечения в параметрическом пространстве границ тьюринговской и волновой бифуркаций волна может быть представлена в виде суперпозиции соответствующих мод:

$$u(r, t) = A_T e^{ik_T r} + A_L e^{i(\omega t + k_W r)} + A_R e^{i(\omega t - k_W r)} + c.c.$$

Здесь A_T – комплексная амплитуда моды, соответствующей волновому вектору k_T , которая стала неустойчивой вследствие тьюринговской бифуркации; A_R , A_L – комплексные амплитуды мод, соответствующих равным по величине, но

противоположным по направлению волновым векторам $\pm k_W$ и частоте ω , которые стали неустойчивыми вследствие волновой бифуркации.

Если предположить, что обе бифуркации суперкритические, то можно описать динамику взаимодействующих мод с помощью амплитудных уравнений. В зависимости от параметров эти уравнения имеют несколько устойчивых стационарных решений, соответствующих различным режимам: стационарным структурам Тьюринга, распространяющимся волнам и смешанному режиму, когда обе – неподвижная структура и бегущая волна – сосуществуют. Последний – как раз тот случай, когда тьюринговская структура накладывается на бегущую волну «расщепляя» ее на сегменты.

Сегментированные волны в двухкомпонентных моделях типа «реакция-диффузия» с несколькими стационарными состояниями

Этот механизм был предложен в [2]. Авторы объясняют сегментацию волны взаимодействием возбудимого состояния и состояния, которое демонстрирует так называемую псевдо-тьюринговскую неустойчивость. (Интервал неустойчивых мод включает в себя нулевую моду, соответствующую однородным колебаниям.) В численных экспериментах они получили сегментированные волны в модели Грея-Скотта и в Орегонаторе [2,3]. Мы получили сегментированную волну в модели ФитцХью-Нагумо в том случае, когда последняя имеет три стационарных состояния:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = u - \frac{u^3}{3} - v + \nabla^2 u, \\ \frac{dv}{dt} = (\rho u - v + \delta)\varepsilon + D\nabla^2 v. \end{cases} \quad (2)$$

Анализ этих уравнений показывает, что в случае постоянных значений параметров невозможно выполнить условия как возбудимости (малая величина ε), с одной стороны, так и псевдо-тьюринговской неустойчивости, с другой. Это становится возможным, если один из параметров, например ρ , не

является постоянным: $\rho(u) = \begin{cases} \rho_1, & u \geq 0 \\ \rho_2, & u < 0 \end{cases}$. Однако

диапазон параметров, допускающих образование сегментированных волн для этого механизма, оказывается весьма узким.

Список литературы

- [1] V.K. Vanag and I.R. Epstein, *Phys. Rev. Lett.*, 2001, **87**, 228301.
- [2] V.K. Vanag and I.R. Epstein, *Phys. Rev. Lett.*, 2003, **90**, 098301.
- [3] V.K. Vanag and I.R. Epstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**, 14635–14638.
- [4] L. Yang, I. Berenstein and I.R. Epstein, *Phys. Rev. Lett.*, 2005, **95**, 038303.
- [5] F. Rossi and M.L.T. Liveri, *Ecological Modelling*, 2009, **220**, 1857–1864.
- [6] М.Ю. Борова и А.А. Полежаев, *Компьютерные исследования и моделирование*, 2013, **4**, 533–542.

Временные циклы и структуры пространственной активности в функционировании нейроноподобных систем

В.Г. Яхно

Институт прикладной физики РАН (Россия, Н.Новгород),

yakhno@appl.sci-nnov.ru

The set of basic neuron-like models for processing and recognition of information signals is considered. Comparison of the main modes of functioning of these models to known experimental data is carried out.

Физическая методология исследования природных систем основана на использовании "базовых моделей", описывающих основные закономерности изучаемых процессов. Моделирование неравновесных систем (в частности, нейроноподобных ансамблей из активных элементов) может быть представлено различными вариантами балансных схем или модельных модулей: "реакционно-диффузионные уравнения", однородные нейроноподобные системы (модули 1-го уровня); элементарные «адаптивные распознающие системы» с возможностью реализации процессов осознания входного сигнала (модули 2-го уровня); иерархические модельные системы для описания интегративного процесса осознанного восприятия сигналов разных модальностей и ориентированные на оптимизацию представлений распознающей системы о внешнем мире и эффективного их использования в разных режимах функционирования (модули 3-го уровня).

Эти модули используются в качестве основных элементов при конструировании архитектур интегральных модельных систем - симуляторов функциональных операций «живых когнитивных систем», обладающих способностью самостоятельного формирования целей в процессе своей работы. Показано, что из общей иерархической архитектуры предлагаемого симулятора могут быть выделены наборы базовых моделей (модулей), с помощью которых описываются режимы интуитивного, осознанного, бессознательного и инстинктивного восприятия сенсорных сигналов. Удастся рассмотреть варианты механизмов восприятия времени, режимов «когнитивной слепоты» и ряда других режимов реагирования в детерминированных живых системах с заранее заданными целевыми функциями. При этом используется интегральная феноменологическая зависимость, определяющая уровень «мотивации» принимаемого решения, который зависит от величины ошибки соответствия, вычисляемой между поступившим на вход сенсорным сигналом и тем имитационным образом, который система ожидала

(опережающее отражение действительности). Фактически такая схема представляет собой ресурсную диаграмму распознающего модуля.

Возможности самостоятельного выбора целей при функционировании простейшего «когнитивного модуля», определяются специальными алгоритмами в блоке индексного описания состояния распознающего модуля (аналог эпизодической памяти в живых системах).

Решения рассматриваемых систем представлены обычно в виде временных циклов или структур пространственной активности. В фазовом пространстве им соответствуют траектории в виде аттракторов. Некоторые из них обладают характеристиками, которые позволяют относить их к автоколебательным или автоволновым процессам.

Показано, что широкий набор возможных адекватных реакций для тестируемых жизненных ситуаций может обеспечиваться сформированными в процессе обучения взаимосвязями между функциональными модулями, каждый из которых отвечает за управление следующими видами сигналов: информационные образы; эмоциональные оценки; исполнительные (мышечные) действия; "энергетические" и "восстановительные" операции.

Важно, что каждый модуль, а также группы модулей в интегральной модельной системе (симуляторе) работают в соответствующих этим функциональным подсистемам тактовых режимах, содержащих следующие этапы: выполнение операций в соответствии с загруженной целевой функцией; анализ ошибочных решений; восстановление ресурсов и выбор целевой функции для следующего рабочего этапа.

Приведены примеры непротиворечивого описания данных психофизических экспериментов. Модели выбраны таким образом, чтобы их параметры могли быть определены из данных психофизических и нейрофизиологических экспериментов.

Сопоставление архитектуры и возможных динамических режимов работы модулей 2-го и 3-го уровней с известными данными о поведении живых систем, позволяет постулировать утверждение: **определяющий признак живой системы заключается в возможности внутренней интерпретации распознающей системой входного сигнала и использовании этой интерпретации для**

оптимизации текущего решения на основе прошлого опыта. При этом оптимизация текущего решения реализуется в тех динамических процессах, которые аналогичны осознанному, бессознательному или интуитивному принятию решений, оценкам времени в «эпизодической памяти», внутренней динамике выбора целевых функций, использованию когнитивных фильтров и других, свойственных живому, процессов.

С помощью предложенного набора моделей и введенных определений предполагается обсудить существующие аналогии между формализованными описаниями возможных режимов моделей и рядом известных жизненных событий, которые описываются на обычном бытовом языке. К ним, например, могут относиться понятия "уверенность в принятом

решении", "интуиция", гипотезы о механизмах "ясновидения" и ряд других социально значимых режимов поведения нейроноподобных систем. Важно отметить, что предлагаемый язык описания (набор моделей и соответствующие им динамические режимы функционирования) могут быть использованы для живых систем различных пространственных и временных масштабов (... , клеточный, ансамбли клеток, ..., выделенные организмы, популяции организмов, ...). Обнаруженные противоречия при таком сопоставлении обычно снимаются с помощью дополнительных процедур: либо получения дополнительных данных экспериментов на основе гипотез из моделей; либо корректировки самих моделей.

От формальной химической кинетики к нелинейной динамической модели фракционирования стабильных изотопов в процессе микробиологического окисления метана

В.А. Вавилин

Институт водных проблем РАН

Email: vavilin@aquas.laser.ru

The discovery of self-oscillations in homogeneous media was undoubtedly a matter of luck: in this system, oscillations exist within a too narrow domain and monotonic behavior is much more likely. Since early time, the author was involved into activity of Zhabotinsky's research group. Knowledge from chemical kinetics was used later in describing processes of microbial substrate transformation. In this paper, for microbial methane oxidation, it was demonstrated that carbon and hydrogen isotope fractionation was a consequence of the biological kinetic model. Static Rayleigh equation is derived from the new dynamic isotopic equations for any type of substrate removal kinetics.

1 Систематические исследования колебательных химических реакций

В середине 60-х годов прошлого века, мы исследовали механизм двух периодических химических реакций: разложения перекиси водорода, катализируемое иодатом и окисления органической кислоты броматом, катализируемое ионами металла. К настоящему времени они стали называться реакцией Брея-Либавского и реакцией Белоусова-Жаботинского. Благодаря красивым визуальным эффектам и легкой воспроизводимости, реакция Белоусова-Жаботинского заняла достойное место в мировой науке. Она фактически стимулировала появление новой области науки, а экспериментальные работы инициировали развитие современной теории динамических систем.

Идя по традиционному кинетическому пути, мы экспериментально определили области колебаний в упомянутых выше реакциях, подробно изучили зависимость их характеристик от параметров системы, а также ключевые стадии этих реакций. Оказалось, что в реакции Белоусова-Жаботинского диапазон начальных концентраций реагентов, в котором происходят колебания, составляет два-три порядка, тогда как для реакции Брея-Либавского он менее одного. Замена церия на катализаторы типа ферроина в реакции Белоусова-Жаботинского позволила изучать пространственное поведение периодической реакции в тонком слое раствора. В дальнейшем, понимание законов формальной химической кинетики и динамики роста микроорганизмов, позволило математически описывать сложные превращения субстратов, осуществляемые микроорганизмами.

2. Окисление метана метанотрофными микроорганизмами и фракционирование стабильных изотопов углерода и водорода

Микробное окисление метана сопровождается сильным фракционированием стабильных изотопов углерода и водорода, приводя к обогащению ^{13}C и ^2H в остающемся метане. Ввиду малости изменений, оно выражается через установленные стандарты в промилях (‰):

$$\delta^{13}\text{C} \text{ or } \delta^2\text{H} = \left(\frac{R}{R_{\text{std}}} - 1 \right) \cdot 1000\text{‰} \quad (1)$$

где R и R_{std} - отношения изотопов $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ или $^2\text{H}/^1\text{H}$ в образце и международном стандарте, соответственно: $R_{\text{std}}^{\text{C}} = 0.0112372$ для углерода и $R_{\text{std}}^{\text{H}} = 0.0001500$ для водорода.

Уравнение Релея, изначально предложенное для описания диффузии газов, обычно применяется для вычисления фракционирования изотопов: $R_t/R_0 = (C_t/C_0)^{(1/\alpha-1)}$

где R_0 и R_t , C_0 and C_t - отношение изотопов в субстрате и сами концентрации субстратов в начале реакции и в момент t , соответственно; α - коэффициент фракционирования, который может быть определен из уравнения Релея через двойные логарифмические координаты.

Процесс микробного окисления метана в разных микроорганизмах может протекать по двум биохимическим путям (Рис.1): сериновому и рибулезо- монофосфатному (RuMP). По сериновому метаболизму скорость роста биомассы зависит от конечного продукта окисления метана H_2CO_3 . В полной динамической модели традиционные уравнения, описывающие динамику роста биомассы, потребления и трансформацию метана и базирующиеся на материальном балансе химических элементов без учета изотопов, объединены с уравнениями, описывающими баланс тяжелых изотопов в ходе окисления метана.

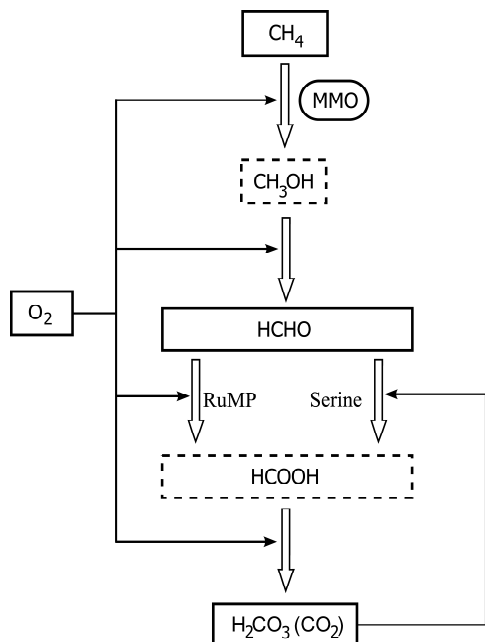


Рис. 1

Для самого метана уравнения, описывающие баланс тяжелых изотопов были:

$$\frac{d^{13}\text{CH}_4}{dt} = -\frac{1}{\alpha_C} \frac{^{13}\text{CH}_4}{\text{CH}_4} \frac{d\text{CH}_4}{dt} = -\frac{1}{\alpha_C} f^{13C} \frac{d\text{CH}_4}{dt}$$

$$\frac{d\text{C}^2\text{H}^1\text{H}_3}{dt} = -\frac{1}{\alpha_H} \frac{\text{C}^2\text{H}^1\text{H}_3}{\text{CH}_4} \frac{d\text{CH}_4}{dt} = -\frac{1}{\alpha_H} f^{2H} \frac{d\text{CH}_4}{dt}$$

где $f^{13C} = ^{13}\text{CH}_4 / \text{CH}_4$ и $f^{2H} = \text{C}^2\text{H}^1\text{H}_3 / \text{CH}_4$ - фракции ^{13}C и ^2H в общем метане. Отсюда скорость окисления тяжелого метана пропорционально скорости окисления общего метана. Традиционное статическое уравнение Релея было выведено нами из новых динамических уравнений для тяжелых изотопов в субстрате. На Рис. 2 и 3 показаны результаты моделирования процесса окисления метана двумя различными микроорганизмами (сериновый и RuMP метаболические пути)

Чтобы описать прекращение фракционирования для скорости окисления метана в функцию Моно была введена пороговая минимальной концентрации метана, при которой прекращается само окисление и, соответственно, рост биомассы. Динамическая модель позволила идентифицировать возможные экспериментальные ошибки. Так, согласно Рис. 2 и 3, они сильно возрастают при приближении концентрации метана к пороговому значению. В отличие от традиционного описания кинетического эффекта фракционирования изотопов с применением теории абсолютных скоростей реакций, в нашей работе были использованы уравнения формальной химической кинетики и традиционные уравнения динамики роста микроорганизмов, объединенные с изотопными уравнениями. Это значительно упростило общую задачу. Примеры применения нашего подхода можно найти в работах [2-4].

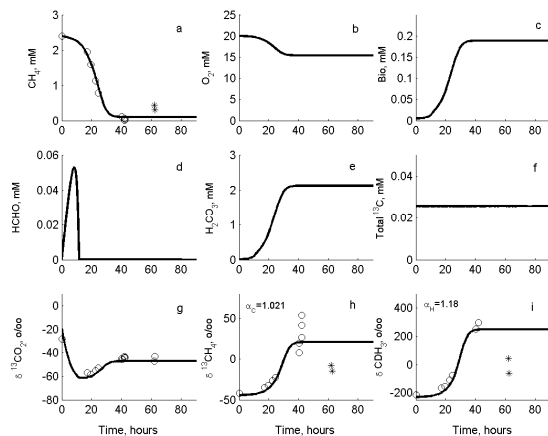


Рис. 2

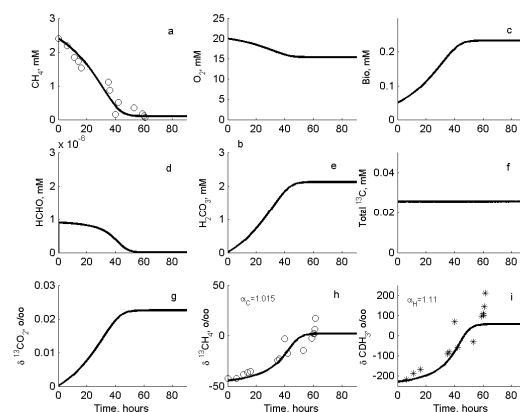


Рис. 3

Рис 2-3. Сериновый (*Methylosinus sporium*) и RuMP (*Methylocaldum gracile*) метаболизм. Символы: эксперимент [1]. В процессе окисления метана наблюдается задержка, поскольку скорость роста биомассы зависит от концентрации конечного продукта (второго субстрата) H_2CO_3 . В случае RuMP метаболизма (*Methylocaldum gracile*) задержки окисления метана не происходит, поскольку вторым субстратом для биомассы является кислород.

Список литературы

- [1] S. Feisthauer, C. Vogt, J. Modrzynski, M. Szelkier, M. Krüger, M. Siegert, H.-H. Richnow. Different types of methane monooxygenases produce similar carbon and hydrogen isotope fractionation patterns during methane oxidation. *Geochim. Cosmochim. Acta*, vol. 75, p. 1173–1184 (2011).
- [2] V.A. Vavilin. Estimating evolution of $\delta^{13}\text{CH}_4$ during methanization in the boreal peatland ecosystems based on stoichiometric chemical reactions, microbial dynamics and stable carbon isotope fractionation. *Ecol Model.*, vol. 240, p 84-92 (2012).
- [3] V.A. Vavilin, S.V. Rytov. Non-linear dynamics of carbon and hydrogen isotopic signatures based on a biological kinetic model of nitrite-dependent methane oxidation by “*Candidatus Methyloirabilis oxyfera*”. *Ant. Leewenh.*, vol. 104, p. 1097-1108 (2013).
- [4] V.A. Vavilin, S.V. Rytov, L.Y. Lokshina. Non-linear dynamics of nitrogen isotopic signature based on biological kinetic model of uptake and assimilation of ammonium, nitrate and urea by a marine diatom. *Ecol. Model.*, vol. 279, p. 45–53 (2014).

Polaron charge transfer in homogeneous Poly G / Poly C DNA chain in the Peyrard-Bishop-Holstein model.

A.N. Korshunova, V.D. Lakhno

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region

alya@impb.psn.ru

The numerical experiments which demonstrate the possibility of polaron charge transfer in a homogeneous G/C DNA chain in a constant electric field have been carried out. As a model which describes the dynamics of a DNA molecule was considered the Peyrard-Bishop-Holstein model. It is shown that in this model polaron can move along the chain almost uniformly over large distances for small values of the electric field intensity.

Polaron charge transfer in the regular (GA)_n chain of DNA in the Peyrard-Bishop-Holstein model.

A.N. Korshunova, V.D. Lakhno

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region

alya@impb.psn.ru

The numerical experiments which demonstrate the possibility of polaron charge transfer in the regular (GA)_n chain of DNA in a constant electric field have been carried out. As a model which describes the dynamics of a DNA molecule was considered the Peyrard-Bishop-Holstein model. It is shown that for this model in the regular (GA)_n chain polaron can move along the chain almost uniformly over large distances for small values of the electric field intensity.

Dynamics of a DNA model with both on-site and inter-site potentials. A.P.Chetverikov^(1,2), A.S.Shigaev⁽¹⁾, V.D.Lakhno⁽¹⁾

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region(1)

National research Saratov state university, Saratov, Russia(2)

chetverikovap@info.sgu.ru

Equations of nonlinear model of DNA with both Morse on-site and inter-site interactions potentials have been formulated and simulation of dynamics of DNA have been performed on their base. The model is considered to be an alternating one to Peyrard-Bishop-Dauxois model.

Modeling of switching of polarization in thin films on a nanolevel

Gevorkyan V. E. ⁽¹⁾

Avakyan L. A. ⁽¹⁾ Paramonova E. B. ⁽²⁾, Bystrov V. S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Southern federal university

⁽²⁾ Institute of mathematical problems of biology of the Russian Academy of Sciences

v.gevorkian@yandex.ru

This paper reports first principle calculations and analysis of the molecular mechanism of the polarization switching in polyvinylidene fluoride and its copolymer with trifluoroethylene (P(VDF-TrFE)) using semi-empirical and ab initio quantum chemical methods based on the HyperChem 8.0. The simulations were performed for different copolymer contents in P(VDF-TrFE)—(70:30), (80:20) and pure PVDF. In the absence of external electric fields, the interactions between several molecular chains lead to the orientation of all dipole moments along one direction parallel to the chain plane.

For the electric field in the perpendicular direction, all chains are rotated along this direction corresponding to the model of conductive substrate.

Atomic and electronic structure of nickel phthalocyanine modeled by density functional theory with plane-wave basis set

Avakyan L.A.⁽¹⁾, Paramonova E.V.⁽²⁾, Kolpacheva N.A.⁽¹⁾, Bugaev L.A.⁽¹⁾

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia⁽¹⁾

Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia⁽²⁾

laavakyan@sfedu.ru

The atomic and electronic structure of nickel phthalocyanine molecule was studied by the approach of density functional theory with plane-wave basis set and pseudopotential. The obtained atomic structure is slightly differs from reference (XRD) data. Predicted change was proved by EXAFS. Electronic structure of neutral molecule and it's magnetic anions was calculated

Collisional dynamics in Peyrard-Bishop-Holstein model

A.S. Shigaev, O.A. Ponomarev, V.D. Lakhno

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russia

shials@rambler.ru

Properties of Peyrard-Bishop-Holstein model were investigated for heterogeneous DNA oligomer d(GAGG) with the collisional dynamics method. The necessity of taking into account the solvation of ionized bases for explanation of earlier observers' results is demonstrated.

Simulation of charge transfer in solvated heterogeneous DNA oligonucleotide

A.S. Shigaev, O.A. Ponomarev, V.D. Lakhno

Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russia

shials@rambler.ru

The Peyrard-Bishop-Holstein model was investigated for heterogeneous DNA oligomer d(GAGG) with taking account of the solvation of ionized base. The important role of the sign of the charge-vibration coupling constant was shown. The contribution of DNA end-fraying to charge transfer is examined.

On the generation of states of the chain of harmonic oscillators with dispersion at a given temperature in the problem of charge transfer in DNA

E.V.Sobolev, N.S.Fialko, V.D.Lakhno

Institute of Mathematical Problems of Biology RAS

egor@impb.psn.ru

The article considers the problem of obtaining a sample of the equilibrium states of the chain of harmonic oscillators with dispersion at a given temperature for a subsequent simulation of the dynamics of charge transfer in DNA.

²⁴ The list includes abstracts if their language is different from the language of the main text of the report.

Drift of scroll waves in a model of the human heart left ventricle

S.F.Pravdin^(1,2,3), H.Dierckx⁽³⁾, A.V.Panfilov⁽³⁾

Drift of scroll wave filaments in a model of the human heart left ventricle was studied. We show how the drift trajectory and velocity depend on the anisotropy, the wall thickness and wall curvature and compare it with theoretical predictions.

Dipole electrocardiography and layering of the ventricular repolarization

E.A.I.Aidu, V.G.Trunov

Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences (Kharkevich Institute)

aidu@iitp.ru

Repolarization of the heart ventricles is represented as sequentially completing myocardial layers. Partial dipole moments of these layers, their completion time and shape of the action potential descending part determine the evolution of the resultant dipole moment of the ventricles electric field during repolarization. Partial dipole moments of the layers are computed from vectorcardiograms and then presented as repolarization isochronous maps on a spherical quasiepicardium (dipole electrocardiography, DECARTO) for diagnostic analysis of the repolarization heterogeneity and assessment of risks of life-threatening arrhythmias.

Potentialities of analysis of structure parameters of rabbit's myocardial left and right ventricles under seasonal adaptation

A.K. Zotov, T.J. Zotova, V.A. Frolov

Russian People's Friendship University, Moscow

Zotovat@mail.ru

The statistical analysis of seasonal changes of structure parameters and their probabilistic distributions of rabbit's myocardial left and right ventricles was carried out. The obtained results had shown that adaptive answers of rabbit's myocardial left and right ventricles to seasonal changes took place not only on the level of parameter values, but on the level of parameter value's probabilistic distributions. The latter allowed to visualize the fundamental law of correspondence between the structure and the function: the stability of cardiovascular system's hemodynamic parameters was gained at the expense of structure parameters' liability.

Different methods of simulation in models of photosynthetic processes

G.Yu. Riznichenko, D.M. Ustinin, T.Yu. Plusnina, I.B. Kovalenko, S.S.Khrushchev, A.B. Rubin

Lomonosov Moscow State University

riznich@biophys.msu.ru

Multi-scaled organization of biological systems necessitates the simulation of various processes occurring in it by using different mathematical apparatus. The goal of modeling is to integrate the physical and biological understanding of the individual processes, combined into an overall picture in the computer model, and respond to the specific questions, including questions about the qualitative aspects of the behavior of the system. Problems of combining the different modeling techniques are discussed with reference to the description of the energy conversion in the photosynthetic membrane.

In the model of the photosynthetic membrane several methods are combined. Master equations are used to describe the state probabilities of multienzyme complexes, multi-particle Brownian dynamics method – for description of the interaction

of mobile carriers and multienzyme complexes, partial differential equations – to describe the evolution of the electrochemical potential. The problem of the ability to switch metabolic paths of photosynthetic system under stress presents an example of the joint application of the qualitative theory of differential equations, flux balance analysis method and kinetic approach. The problems of coupling models describing electron transport and related processes in the photosynthetic membrane with hydrodynamics methods for solving optimization mode of biofotoreactor are discussed.

Modification of Strasser's method of fluorescence transient analysis

S.S. Khrushchev, T.Yu. Pluysnina, G.Yu. Riznichenko

Biological Faculty of Lomonosov Moscow State University

styx@biophys.msu.ru

One of the methods for studying the efficiency of the photosynthetic apparatus is the analysis of fluorescence induction curve. Reto Strasser proposed a method for the analysis of induction curves, JIP-test, based on the quantitative characteristics of the different phases of the curve. The method has been gaining popularity and is included in the automatic processing of induction curves using commercially available devices. However, the method has some drawbacks due to the fact that the characteristics of induction curves are tied to specific moments of time, while the location of the different phases of the induction curve can vary depending on biological species and experiment conditions.

The objective of this work was to develop a more accurate method for determining the characteristics of the induction curve based on the mathematical analysis of the curve itself.

Spectral-analytical method of recognition of repeats in genomes and proteins

A.N. Pankratov

Institute of mathematical problems of biology RAS, Pushchino, Russia, pan@impb.ru

Proposed and elaborated method for recognition of repeats is an effective tool for studying both the nucleotide and amino acid sequences, as well as their spatial structures. Its effectiveness may be due to both new opportunities when approximating a formalized description of the structures, as well as high performance as compared with the methods of discrete mathematics.

Spectral method and its implementation in the problem of recognition of long repeats in DNA

M.I. Pyatkov, A.N. Pankratov

Institute of mathematical problems of biology RAS, Pushchino, Russia, mpyatkov@gmail.com

Structural analysis of huge DNA fragments, including chromosomes and whole genomes, is one of the main challenges in modern bioinformatics. In this work we present a new spectral method for recognition of long repeats and its program implementation called SBARS. The main idea of our approach is that repeated DNA structures are recognized not within the nucleotide sequence directly but within the function derived from this sequence. This facilitates investigation of large sequences on different scales, search for different types of repeats simultaneously and creation of dot plot with linear time complexity.

Practical recommendations on how to enhance activity of artificial TALE-nucleases by adjustments of non-RVDs

Р.К. Тетеев⁽¹⁾, М.М. Ольшвец⁽¹⁾, В. Erman⁽²⁾, С. Atilgan⁽²⁾

ИМПБ РАН, Пушкино, Россия⁽¹⁾,

Sabancı Univ., Istanbul, Turkey⁽²⁾

ruslan.tetuev@gmail.com

All artificial TALEs build by customizing natural TALE repeats at certain positions: 12, 13 (RVDs). Natural TALE repeats are highly conserved at any other position except these three: 4, 11, 32 (non-RVDs). They believe non-RVDs vary randomly in a way unrelated to RVDs, but here we present a method to find statistically significant deviations in natural data, which means they are in some way dependent. So now, we can predict the preferable neighbouring non-RVDs for any given RVD.

Search in RNA structures

Е.Ф.Бавлин^(1,2), С.А.Спирин⁽³⁾, М.А.Ройтберг⁽²⁾

Пушинский Естественно-Научный Институт, Пушкино⁽¹⁾, Институт Математических Проблем Биологии РАН, Москва⁽²⁾, Институт Физико-Химической Биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва⁽³⁾

baulin@lpm.org.ru

We present a database URS (the Universe of RNA Structures) of RNA structures and their elements (e.g. base pairs, loops, stems, pseudoknots) and a search engine allowing one to search such elements and obtain statistics on them. The search engine is available on the web at <http://server3.lpm.org.ru/urs/>

A novel method to detect ultra-conserved elements and its application to protozoan genomes

В.А. Lyubetsky, Л.И. Rubanov, А.В. Seliverstov, О.А. Zverkov, lyubetsk@iitp.ru

We suggest a novel method to detect unique loci-flanking ultra-conserved elements as clade markers, and apply it to protozoan genomes. We identified thousands of such elements. Among them are fully conserved repeats of nearly 160 bp length strictly confined to the Apicomplexa. The method proposed is based on original developments in the graph theory and discrete optimization. The solving algorithm is highly parallelized.

Statistical analysis of the expression level of a stress genes of *arabidopsis thaliana* under heat and biotic influences

А.И. Perfilova⁽¹⁾, Yu. S. Bukin⁽²⁾

Siberian institute of Plant Physiology and Biochemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences⁽¹⁾,

Limnological Institute Siberian Branch, Russian Academy of Sciences⁽²⁾, alla.light@mail.ru

We verified the hypothesis on the presence of two mutually suppressing protective programs in the plants. According to this hypothesis, under the conditions of heat stress, there takes place activation of HSP genes, which is conjugated with suppression of PR gene expression. The variations of expression of these genes were analyzed 1) under the conditions of heat stress, and also 2) under abiotic stresses (infecting with *pseudomonas* and infecting with the phytophthora agent). Cluster analysis was conducted, and the colorgrams were constructed. *For the purpose of analysis we used the data obtained from the database AtGenExpress*. The results of analysis were showed - the hypothesis is confirmed. The confirmation depends upon the type of biotic stress. If the pathogen is virulent, then it can suppress expression of PR genes of plants, and infecting takes place. If the pathogen is not

virulent, then it does not suppress expression of PR genes of plants, infecting of the plant does not take place. This is how the plant withstands infection.

The choice of treatment using pattern recognition methods

Ю.И. Zhuravlev⁽¹⁾, Г.И. Nazarenko⁽²⁾, Е.В. Kleymenova⁽²⁾, В.В. Ryazanov⁽¹⁾, А.М. Cherkashov⁽²⁾

CC RAS⁽¹⁾, Medical Center CB RF⁽²⁾

rvvccas@mail.ru, e.kleymenova@gmail.com

The paper deals with the man-machine approach to the choice of treatment of a disease via a finite number of alternatives. Selection is based on a combination of the doctor's opinion and automatic recognition of the effectiveness of various treatments. Logical classification model by precedents is used to solve the problems of recognition. As an example of solving this problem, the choice of a method of operative treatment of degenerative diseases of the lumbar spine is considered.

Prospects for the use of data centers in the solution of problems in mathematical biology and bioinformatics

В.В. Kornilov, Е.А. Isaev

basil@psn.ru

Research on the modern level in such scientific fields as mathematical biology, bioinformatics and related closely connected with the latest achievements in the field of information technologies and is mainly based on processing of large volumes of digital information. The most promising direction is the use of cloud computing services as a methodological component and data centers, as the technology.

On the mechanisms of nitrite utilization in *Escherichia coli* cells at micromolar concentrations of the substrate in the chemostat

Н.А. Ree⁽²⁾, В.А. Likhoshvai^(1,2), Т.М. Khlebodarova⁽¹⁾

Institute of Cytology and Genetics SB RAS⁽¹⁾, Novosibirsk State University⁽²⁾

likho@bionet.nsc.ru

In *Escherichia coli* the main enzyme utilizing nitrite under low substrate concentrations in the medium is Nrf reductase. Previously the model of nitrite fermentation by *E.coli* cells in the chemostat was developed [6], analysis of which revealed that for description of nitrite accumulation dynamic in the chemostat under micromolar nitrite concentrations, it is necessary to include into the model additional assumption that higher level of Nrf activity exists, that is not in agreement with genetic issues. In this work different hypotheses of additional nitrite-utilizing activity at micromolar nitrite concentrations were analyzed, including data on membrane potential influence on Nrf reductase activity. It was shown that no one of analyzed factors doesn't allow to resolve the revealed discrepancy.

On the type of bacterial cell growth law

В.А. Likhoshvai^(1,2), Т.М. Khlebodarova⁽¹⁾

Institute of Cytology and Genetics SB RAS⁽¹⁾, Novosibirsk State University⁽²⁾

likho@bionet.nsc.ru

The exponential growth of bacterial cells established over 50 years ago in studies on *Salmonella* [2], taken as reality and not discussed in the light of the coordination problem between the basic cellular processes - cell growth and genome replication. Previously, we have shown that the problem depends on type of growth law and exists only for cells which grow under law of exponential type [1]. There is no problem for cells growth of which describes by linear law type. We have presented an analysis of conditions to form abovementioned type of laws on basis of the simplest models of the bacterial cell cycle. The

analysis has shown that the linear type of law is fundamental and universal class of laws to which many if not all the laws of the bacteria growth belong. Exponential type of laws of the growth could exist on the early steps of self-replicating systems' evolution. However, formation of the molecular genetics level of the organization in these systems automatically resulted in transformation of the growth law to the linear type.

Metabolic flux distribution in cells of *Chlamidomonas reinhardtii* under stress conditions

T.Yu. Pluysnina, G.Yu. Riznichenko

Boiological Faculty of Lomonosov Moscow State University

plusn@yandex.ru

To analyze the distribution of metabolic fluxes in the cells of algae *Chlamidomonas reinhardtii* under sulfur starvation a model of the central metabolic fluxes, coupled with electron transport in the thylakoid membrane, was built. To investigate the metabolic reactions, we used the method of Flux Balance Analysis.

The flux model has allowed to observe the changing in the distribution of metabolic fluxes in the conditions of sulfur starvation and propose a way of biotechnological impact on the cell to increase the yield of hydrogen.

Mathematical modeling Tat-Rev regulation of HIV-1 replication

V.A. Likhoshvai^(1,2), T.M.Khlebarova⁽¹⁾, S.I.Bazhan⁽³⁾, I.A.Gainova⁽⁴⁾, V.A.Chreshnev⁽⁵⁾, G.A.Bocharov⁽⁶⁾

Institute of Cytology and Genetics⁽¹⁾ SB RAS, Novosibirsk State University⁽²⁾, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"⁽³⁾, Sobolev Institute of Mathematics⁽⁴⁾ SB RAS, Institute of Immunology and Physiology UB RAS⁽⁵⁾, Institute of Numerical Mathematics RAS⁽⁶⁾

tamara@bionet.nsc.ru

Here we report the results of modeling regulation of HIV-1 replication with viral proteins Tat and Rev, which are synthesized on fully spliced viral 2kb mRNA and control replication efficiency by a feedback mechanism. Tat acts as an activator of viral replication by antitermination of the genomic RNA transcription on TAR (transactivation responsive) element of proviral DNA, resulting in synthesizing full-length genomic 9kb-RNA. Rev provides the transport of intron-containing 9kb and 4kb viral mRNA from the nucleus to the cytoplasm and has a negative effect on generation of 2kb mRNA and, consequently, inhibits the synthesis of Tat and Rev proteins. The model predicts that under certain conditions the dynamics of the synthesis of virus-specific RNA and proteins has sustained oscillation. These conditions depend on the efficiency of interaction between Tat protein and TAR element, and the kinetics of transport processes involving Rev protein.

Reconstruction of mechanisms regulating *Escherichia coli* dps gene expression under stress on kinetic data

T.M.Khlebarova⁽¹⁾, T.Yu.Stepanova⁽¹⁾, D.Yu.Oshchepkov⁽¹⁾, I.V.Babkin⁽³⁾, N.V.Tikunova⁽³⁾, V.A.Likhoshvai^(1,2)

Institute of Cytology and Genetics SB RAS⁽¹⁾, Novosibirsk State University⁽²⁾, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS⁽³⁾

tamara@bionet.nsc.ru

A model that describes the nonlinear dynamics of cell fluorescence of *E.coli*/pDps-gfp genosensor under the toxic effect of cadmium as a superposition of the genetic component of the process is developed. Its dynamics depends on the

structural and functional organization of the promoter on which genosensor is created, and the metabolic activity of cells, depending on the time of exposure to the stress factor. Analysis of the model showed that the most likely mechanism for the regulation of gene expression in response of dps to cadmium can be anti-competitive interaction of three transcription factors (TF), two of which are activators of the gene, and one repressor. Using the SITECON method [5] we identified potential TF binding sites that may be involved in the implementation of the mechanism. It became possible, in conjunction with the known data about the structure of the gene dps promoter, to determine that TF OxyR, Rob and H-NS satisfy the above conditions. In the presence of cadmium TF OxyR and Rob can be activators of gene dps, while H-NS is a repressor.

The using of Flux Balance Analysis for modeling oxygen transport through the surface of isolated perfused rat liver

K.V.Shadrin, I.I.Morgulis, V.G.Pakhomova, A.P.Rupenko, R.G.Khlebaros¹

kvsh_buffon@mail.ru

It is shown that the oxygen transport through the surface of isolated perfused rat liver is not the simple diffusion but it is the directed process for which requires the delivery of energy.

Application of formal analysis of order in the study of the complete genomes for classification and evolution of members of the family *Rickettsiaceae*

S.Shpynov, N.Pozdnichenko, A.Gumenuk

stan63@inbox.ru, gumas45@mail.ru

Complete genomes of members of the family *Rickettsiaceae* and the mitochondrial genome *Mus musculus* (house mouse) were studied using formal analysis of order of nucleotide chains.

The results supported the classification based on the study of the 16S rRNA gene of *Rickettsia*, and would complement existing understanding about classification of rickettsiae and their evolutionary relationship with the mitochondria of eukaryotes.

Application of formal analysis of order in the study of the complete genomes of prokaryotes

S.Shpynov, N.Pozdnichenko, A.Gumenuk

stan63@inbox.ru, gumas45@mail.ru

Application of formal analysis of order in the study of the 232 prokaryotic genomes confirms the hypothesis of a chimeric nature of microbial genomes. Location of taxons in the resulting scheme is justified by permanent process of horizontal gene transfer.

Approach based on analysis of the 16S rRNA gene, reflecting the evolution of replicative systems ribosomal-encoded microorganisms remains true in systematics, classification and taxonomy of prokaryotes at higher taxons.

Model of complex radical attribute construction by the analyses of phenotypes elements in the studied population

S.I.Neuymen, A.A.Montile, S.A.Shavnin

Russian Academy of Sciences, Ural Branch: Institute Botanic Garden

sergneu@mail.ru, sash@botgard.uran.ru, org17@mail.ru

In this study the problem of phenotypical variability in populations analyses with the complexes of attributes is considered. We offer the method of complex radical attribute

construction. The method is based on transformation of quantitative attributes elements.

The effect of Th17 immune response on the antibodies formation dynamics in systemic lupus erythematosus (SLE): a computational modeling experience.

S.R.Kuznetsov, V.I.Shishkin, V.M.Lykosov
abxy01@yandex.ru

A special mathematical model was developed to investigate Th17 lymphocytes impact to pathogenesis of SLE. It was found, that switching from Th2 to Th17 immune response increases the level of plasma cells and antibodies about 6 times, which negatively affects the pathogenesis of SLE.

Models of coevolution in trophic communities of unicellular organisms: influence of spatial heterogeneity.

Yu.G.Matushkin, A.I.Klimenko, S.A.Lashin
mat@bionet.nsc.ru

Most of the prokaryotes live in complex laminated structures – bacterial mats or biofilms. Spatial distribution of species' representatives may play a significant role in local microbial cooperation and competition. Migration processes in populations are important evolutionary factors for such communities. Interacting with the other evolutionary factors, they significantly affect the dynamics of allelic frequencies in populations of the community. We needed a simulation tool, which could describe the object of investigation on the different levels of biological organization, in order to take into account ecological, migration, transport, population, metabolic and genetic processes and their combinations. Therefore, we used for our purpose a software package Haploid Evolutionary Constructor 3D (elaboration of earlier introduced Haploid Evolutionary Constructor [1]). We analyzed the “Poisoner-prey” models in spatial environments of different structure. It has been shown, that population dynamics and evolution of both “poisoner” and “prey” significantly depend on cells localization, presence/absence of chemotaxis ability and spatial environment structure. We also investigated the model of mutation emergence in spatial distributed inhibitory trophic cycles. The models of this type have expressed correlation between the population dynamics and location of mutation cells origin, as well as the flow direction. The modeling of horizontal gene transfer in fluctuating environmental conditions has shown that system dynamics depends on flow direction, presence/absence of chemotaxis ability and ability to compensate lack of substrates.

Estimating the time of crossing a high and long free energy barrier

A. V. Finkelstein
afinkel@vega.protres.ru

This communication presents a simple but rather general analytical estimate of the characteristic time of crossing a long, high and arbitrary bumpy free energy barrier in the course of a chemical, biochemical or physical reaction.

Molecular interactions in the models with periodical boundary conditions

A.V. Teplukhin
Institute of Mathematical Problems in Biology RAS
tepl@impb.psn.ru

The problem of implementation of long-range potentials for the molecular simulation under the periodical boundary conditions is discussed.

Возможные механизмы амилоидообразования

Н.В. Довидченко, М.Ю. Суворина, О.М. Селиванова, А.К. Сурин,
А.В.Финкельштейн, О.В. Галзитская
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт белка РАН г. Пушкино

Разная морфология фибрилл может являться следствием сходных, но не идентичных путей формирования зрелых протофибрилл. Отличия могут закладываться в начале пути формирования фибрилл, в том числе и на стадии нуклеации. Вопрос о размере зародышей протофибрилл, образованных разными белками и пептидами, до настоящего времени остается открытым. При нуклеационном механизме образование протофибриллы начинается с термодинамически невыгодных шагов, в результате которых образуется «критический зародыш» из n мономеров. В нашей работе предложена кинетическая модель процесса амилоидообразования, позволяющая рассчитывать размер зародыша по определенным кинетическим данным. Данная модель включает в себя, помимо нуклеации, как линейный рост протофибриллы (происходящий только за счет присоединения мономеров к ее концам), так и экспоненциальный рост протофибриллы за счет ее ветвления и дробления. Полученное аналитическое решение и компьютерное моделирование позволяют определить размер зародыша протофибриллы из экспериментально полученных концентрационных зависимостей отношения длительности лаг-периода к времени роста амилоидных фибрилл. В случае инсулина, это отношение не зависит от концентрации белка, что, согласно разработанной теории, соответствует размеру зародыша протофибриллы в один мономер.

Diverse structural motifs in proteins formed by spirals as objects for recognition using spectral-analytical method

L.I. Kulikova, A.N. Pankratov, V.R. Rudnev, F.F. Dedus

Developed by the authors combined approach to the solution of problems of the analysis of spatial structure of proteins based on the analytical description of the main chain of the protein globule and the spectral method of recognition of repetitions has been successfully applied for detection of structural motifs for example α - α -corners. We have studied some super secondary structures of protein molecules involving spirals, and all obtained knowledge was used to adapt developed method for recognition of structural motifs in protein molecules.

Computer simulation of electron transfer by plastocyanin protein in photosynthesis

I.B. Kovalenko, G.Yu. Riznichenko, A.B. Rubin
Moscow Lomonosov State University
ikovalenko78@gmail.com

Based on the method of the multiparticle Brownian dynamics we designed a model of the direct electron transfer from cytochrome f to P700 in Photosystem I via protein plastocyanin in the luminal space of a chloroplast thylakoid. The model simulates protein-protein complex formation, electron transfer and complex dissociation reactions proceeding after a short light flash. The results of the simulation were compared with the experimental kinetic curves obtained on isolated spinach chloroplast samples. We studied the influence of plastocyanin concentration and the geometrical shape of a thylakoid membrane on the shape of the kinetic curves. The spatial organization and dimensions of the thylakoid membrane were shown to have a strong effect on the actual kinetics of P700 reduction and especially on Cyt f

oxidation. Computer simulation demonstrates that Brownian diffusion and electrostatic interactions in the complex interior of the photosynthetic membrane provide physical conditions for the directed electron flow along the electron transport chain.

Molecular dynamics model of LPS molecule

T.V. Galochkina^(1, 2), A.M. Nesterenko⁽¹⁾, D.V. Zlenko⁽¹⁾, I.B. Kovalenko^(1, 2)

Moscow Lomonosov State University⁽¹⁾, Federal scientific and Clinical Center of FMBA of Russia⁽²⁾

ikovalenko78@gmail.com

We developed a full atom molecular dynamics model of a lipopolysaccharide (LPS) molecule. The model was created on the basis of the OPLS-AA force field. Different spatial configurations of the O-antigen of LPS molecule were studied by full atom molecular dynamics. Existence of the right and left spiral motives in structure of the O-antigen chain strongly distinguishes the structure of this polysaccharide from other biopolymers, such as nucleic acids and proteins. Alternation of the right and left twisted fragments leads to more complex and extremely irregular spatial structure of LPS molecules.

High-frequency activity of human brain

N.M. Pankratova, M.N. Ustinin

Institute of mathematical problems of biology RAS, Pushchino, Russia

pnm@impb.ru

On recordings of spontaneous brain activity in the pathology of tinnitus found switching to short-term high-amplitude mode. Thus there is a decrease in the correlation dimension of a single fragment at a time series twice. The observed activity can be classified as a paroxysmal. Analysis of the eigenfunctions of Karhunen-Loeve if such short intervals showed that among the first modes present pattern that resembles the auditory response. The experiments specifying the same pathology but with no switching between modes, no such pattern. Fourier spectra of the switching experiments show an increase in the spectral power of gamma band. Found in the experiments of the high-frequency activity is localized in the auditory region. Paroxysmal activity such localization are in temporal lobe epilepsy, which can be observed with auditory hallucinations. In this case, the tinnitus is only the symptom of the disease. Experimental data without switching does not differ from the control experiments in the high frequency region. The results indicate the diagnostic importance of processing and analysis of high-frequency region of the experimental data of MEG and EEG, which is still poorly understood.

Mathematical model of the neurodynamics of spatial navigation

Z.S. Kharybina, S.V. Kulakov

Har_zs@rambler.ru

This work presents a mathematical model of the neurodynamics of spatial navigation based on the even cyclic inhibitory networks. Such networks are shown to provide precise phase mechanism of spatial signal encoding which can be used by animals to create cognitive map with different space resolution.

Are canonical neural microschemas in the basis of brain cognitive functions?

V.D. Tsukerman, S.V. Koulakov

vdts@krinc.ru

The mathematical model of decision-making in navigation behavior and visual-motor reactions is considered. In the first case on the example of hippocampal-entorhinal brain systems, in the second - in prefrontal cortex. The conclusion about the

general mechanisms of acceptance behavioural and the perceptual decisions in various structures of a brain is drawn.

Application of stabilograms interval indicators to study characteristics of functioning spinal contours of regulation

O.D. Davydov⁽¹⁾, A.I. Montile⁽²⁾, A.A. Montile⁽³⁾, J.V. Marchuk⁽⁴⁾

Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics⁽¹⁾, Ural State Forest Engineering University⁽²⁾, Russian Academy of Sciences, Ural Branch: Institute Botanic Garden⁽³⁾, Scientific Practical Center «Bonum»⁽⁴⁾
davidov09@yandex.ru, amontile@gmail.com, org17@mail.ru, yura-mak@yandex.ru

A set of interval indicators has been clinically tested (406 examined persons). There was identified a number of characteristics associated with the peculiarities of the functioning spinal contours in a hierarchical neural system of equilibrium maintaining.

New features for phytosociological data processing in the Ecoscale software

L.G. Khanina, T.I. Grokhlina, E.M. Glukhova

Institute of mathematical problems in biology of RAS

lkhanina@rambler.ru

New features of the Ecoscale software are presented. The software proceeds phytosociological relevés (or plant species lists) by the tables of ecological indicator values of species developed by different authors. Environmental conditions of a patch can be defined according to the plant species growing in the patch. A new version of the Ecoscale software includes the following: (1) a total list of plant species derived from the four tables of species ecological values supported by the software; (2) a check of a user's list of species with the total list of plant species and (3) the last edition of the Landolt's ecological tables with the expanded list of the species values.

Fractal features of origin of proto-plant

V.V. Galitskii

galvv@rambler.ru

The model features of evolution of the tree's system branches under the changes of the fractal (allometric) parameter μ binding green biomass of tree to its size are considered based on the earlier presented sectional model of the branches system. It is shown that the initial stage of the (endo) symbiosis of the first dot "plants" ($\mu < 1$) is characterized by placement of photosynthesizing points in groups. It is expressed in increase of μ with the increasing number of points per group and in increase of efficiency of the light use by plant.

The Model of Population Dynamics of Rare Lichen *Lobaria pulmonaria* in Forest Ecosystems

Natalya Ivanova⁽¹⁾, Vladimir Shanin⁽²⁾

Institute of Mathematical Problems of Biology⁽¹⁾, Institute of Physicochemical and Biological Problems in Soil Science⁽²⁾

Natalya.dryomys@gmail.com

The matrix model of population dynamics of *Lobaria pulmonaria* lichen is described. The model includes parameters describing the life cycle of lichen and dynamics of its photophytes. Population dynamics of trees is simulated by the EFIMOD model.

Modeling of the growth and development of *Saccharina latissima* и *Laminaria digitata* of the White Sea in terms of interspecific competition

N. Shilova⁽¹⁾, M. Berezina⁽²⁾, A. Semushin⁽²⁾

Northern (Arctic) Federal University named by M.V. Lomonosov⁽¹⁾,

Knipovich Polar Research Institute of Marine Fisheries and Oceanography (PINRO), Archangelsk⁽²⁾

n.shilova@narfu.ru

The problem of mathematical modelling in the ecology of communities is one of the most the pressing issues. The methods of mathematical modelling used for description and research dynamic of population different kind of algae.

In this article to describe process of growth and development *Saccharina latissima* and *Laminaria digitata* used the mathematical model of population in terms of interspecific competition.

Calcium oscillations and waves in cells

Zinchenko V.P., Berezhnov A.V.

Institute of cell biophysics RAS, Pushchino

vpz@mail.ru

The report demonstrates properties and functions of Ca²⁺ oscillations and waves in unexcitable cells. It is shown that activation of cells often is followed by own oscillations of intracellular Ca²⁺ concentration. The parameters of these

fluctuations (frequency, amplitude) "are read off" by a cell and through an expression of the corresponding genes define a further way of its development. The very same Ca²⁺-mobilizing agent (agonist of the receptor) in cells of the same type caused Ca²⁺-oscillations of different frequency and amplitude. Ca²⁺-oscillations in unexcitable cells represent Ca²⁺-waves. A Ca²⁺-wave, extending on the endoplasmic reticulum (ER) surface, can locally change both the speed and amplitude. The spread of activation depends on the spatial organization of the ER and a mitochondrial environment that gives the chance to create various local concentrations of Ca²⁺ in the same point of time in different regions of a cell. Clusters of IP₃- and ryanodine receptors generate elementary Ca²⁺-spikes (sparks and puffs) which not only arise the Ca²⁺-microwaves in a cell, but also play a role of pacemaker, generating local fluctuations of Ca²⁺ concentration in microvolume. Local increase of Ca²⁺ concentration can be created not only by IP₃-and ryanodine receptors, but also Ca²⁺-channels of a plasmalemma. The first creates phenomenon of "precondition", causing an expression of genes protecting cells against hyperactivation, and the second can switch a cell from life to death. Ca²⁺-wave causes the directed pulse secretion of an intercellular messenger that leads to appearance of an intercellular wave of this messenger. Ca²⁺-wave, inducing pulse secretion of an intercellular messenger, can transform the nonspecific physical and chemical impacts (accompanied with increase of Ca²⁺ concentration in a cell) in specific (a receptor - dependent).

Алфавитный указатель авторов

- | | | | |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| C. Atilgan | 76 | В.В. Галицкий | 196 |
| L.A. Avakyan | 18,20 | Т.В. Галочкина | 169 |
| L. Böcher | 173 | Е.М. Глухова | 192 |
| M. Bogatyrev | 95 | С.К.Голушко | 107 |
| L.A. Bugaev | 20 | А.А.Гриневич | 34 |
| I.G.Chernykh | 94 | Е.Л.Гришук | 111 |
| A. Deriabina | 109,165 | Т.И. Грохлина | 192 |
| M. Deryabin | 165 | Н.Б.Гудимчук | 111 |
| Werner O. Ebeling | 206 | А.С.Гуменюк | 136,138 |
| B. Erman | 78 | В.Д. Гусев | 80 |
| A. M. Fedotov | 91 | О.Д. Давыдов | 187 |
| CM. Freitag | 173 | Ф.Ф. Дедус | 163 |
| A. Gavrilov | 165 | А.В. Дергузов | 97 |
| V.E. Gevorkyan | 18 | Ю.Д. Дехтяр | 38 |
| E. Gonzalez | 109,165 | Х.Диркс | 43 |
| O.Y.Gorobtsov | 93 | Н.В. Довидченко | 161 |
| N. Herrera | 109 | О.И. Евстигнеев | 194 |
| N.A. Kolpacheva | 20 | Н.Г. Есипова | 61,63 |
| S. G. Lomakin | 91 | Ю.И. Журавлев | 87 |
| V.Moliadze | 173 | П.Н.Захаров | 111 |
| V. Nuriahmetov | 95 | О.А.Зверков | 82 |
| V. Palacios | 165 | В.П. Зинченко | 209 |
| V.I. Poltev | 109,165 | Д.В. Зленко | 169 |
| Valery Polyanovsky | 84 | А.К.Зотов | 47 |
| E. Rodriguez | 109 | Т.Ю. Зотова | 47 |
| C. Sanchez | 165 | У.С. Зубаирова | 107,113 |
| M. Siniatchkin | 173 | П.А.Иванов | 134 |
| M. Solis | 165 | Н.В. Иванова | 198,202 |
| Miroslav Svítek | 89 | В.А.Ильин | 93 |
| D.A. Turchenkov | 118 | Е.А. Исаев | 99 |
| I.A.Vartanyants | 93 | О.Г. Исаева | 42 |
| D.A.Voronov | 94 | С.И. Кабанихин | 144 |
| O.M.Yefanov | 93 | В.Л.Калмыков | 105 |
| Э.Г.Азнакаев | 26 | Л.В.Калмыков | 105 |
| Д.Э.Азнакаева | 26 | И.М. Калужный | 49 |
| Э.А.И. Айду | 45 | В.Л. Катков | 42 |
| A.A. Анашкина | 61,63 | Н.И. Каширина | 22 |
| Е.М. Андреева | 191 | Е.Б.Клейменова | 87 |
| Ф.И.Атауллаханов | 111 | А.И.Клименко | 156 |
| И.В.Бабкин | 128 | И.Б. Коваленко | 55,167,169 |
| В.В. Бавин | 191 | А.С.Комаров | 202 |
| С.И.Бажан | 126 | В.В. Корнилов | 99 |
| Н.К.Балабаев | 103 | А.Н. Коршунова | 10,12 |
| С.А. Балахонова | 53 | О.И.Криворотько | 144 |
| Е.Ф.Баулин | 78 | Е.Н. Кузнецов | 61,63 |
| А.В. Бережнов | 209 | С.Р.Кузнецов | 154 |
| М.О.Березина | 200 | М.П.Кулаков | 146,150 |
| Г.А. Бесхлебнова | 181 | С.В. Кулаков | 183,185 |
| С.А.Бобков | 93 | Л.И. Куликова | 163 |
| О.Н. Бодин | 53 | Е.В. Курилова | 152 |
| Г.А. Бочаров | 126 | В.А.Кутыркин | 65,67 |
| Ю.С. Букин | 85 | В.Д. Лахно | 10, 12,14,22,24,28,30,32 |
| Э.Р.Бурнашева | 202 | С.А.Лашин | 156 |
| В.С. Быстров | 18,36,38,40,118 | И.В.Лихачев | 103 |
| А.В. Быстрова | 38 | В.А. Лихошвай | 114,116,126,128 |
| В.В. Быстрова | 40 | Е.В. Лыжко | 173,179 |
| В.А. Вавилин | 217 | В.М. Лыкосов | 154 |
| И.А. Гайнова | 126 | В.А.Любецкий | 82 |
| О.В. Галзитская | 161 | А.Любителив | 134 |

М.Е. Мазуров	49	Д.А. Саранча	204
Ю.В. Марчук	187	А.Н. Свешникова	132
Ю.Г. Матушкин	156	О.М. Селиванова	161
С.А. Махортых	97,179	А.В. Селиверстов	82
Л.А. Мирошниченко	80	А.В. Семушин	200
А.А. Монтиле	140, 187	Е.М. Сергеева	80
А.И. Монтиле	187	Е.Ю. Смирнова	189
И.И. Моргулис	130	Е.В. Соболев	32
А.В. Москаленко	51	С.А. Спирин	78
С.В. Москаленко	202	Т.Ю. Степанова	128
Г.В. Муратова	191	М.Ю. Суворина	161
И.А. Мурашев	194	А.К. Сурин	161
Е.С. Надеждинка	134	В.В. Сычев	176
Г.И. Назаренко	87	А.М. Тараненко	57,207
Н.Н. Назипова	70	А.В. Теплухин	160
Г.П. Неверова	146,148	Е.И. Теплухина	70
В.А. Непомнящих	181	А.Б. Теслюк	93
А.М. Нестеренко	169	Р.К. Тетув	76
С.И. Неуймин	140	Н.В. Тикунова	128
С.В. Николаев	107,113	Р.В. Тращев	204
К.А. Новиков	124	В.П. Трифоненков	211
М.М. Ольшевец	76	В.Г. Трунов	45
Е.С. Оплачко	101	В.Г. Туманян	61,63,84
В.А. Осипов	42	Г.Э. Тюльбашева	70
Е.А. Осипова	181	Д.М. Устинин	55
Д.Ю. Ощепков	128	М.Н. Устинин	101,171,175,177
А.Н. Панкратов	72,74,163	Н.С. Фиалко	16,24,32
Н.М. Панкратова	175	А. В. Финкельштейн	158,161
М.А. Пантелеев	132	Е.Я. Фрисман	146,148
А.В. Панфилов	43	В.А. Фролов	47
Е.В. Парамонова	18,20,38,40	Л.Г. Ханина	192
В.Г. Пахомова	130	З.С. Харыбина	183
А.И. Перфильева	85	Т.М. Хлебодарова	114,116,126,128
Т.Ю. Плюснина	55,59,120	Р.Г. Хлебопрос	130
Н.Н. Поздниченко	136,138	С.С. Хрущев	55,59
А.А. Полежаев	213	В.Д. Цукерман	185
В.Г. Полосин	53	М.Б. Чалей	65,67,70
О.А. Пономарёв	28,30	В.А. Черешнев	126
С.Ф. Правдин	43	А.М. Черкашов	87
Е.М. Примако	122	А.П. Четвериков	14
М.И. Пятков	74	А.В. Чижов	189
В.Г. Редько	142,181	Е.М. Чудинова	134
Н.А. Ри	114	С.А. Шавнин	140
Г.Ю. Ризниченко	55,59,120,167	К.В. Шадрин	130
М.А. Ройтберг	78	В.Н. Шанин	198,202
М.С. Романов	194	Т.И. Шарипова	181
Ю.М. Романовский	211	В.И. Шатурный	132
А.А. Романюха	124	С.С. Шахиджанов	132
Л.К. Рочева	202	М.П. Шашков	202
Л.И. Рубанов	82	А.С. Шигаев,	14
А.Б. Рубин	55,167	Н.А. Шилова	200
В.Р. Руднев	163	В.И. Шишкин	28,30,154
А.П. Рупенко	130	А.А. Шпильман	122,134
С.Д. Рыкунов	101,176	С.Н. Шпынов	136,138
В.В. Рязанов	87	Л.В. Якушевич	34
А.А. Рясик	34	В.Г. Яхно	215
Е. А. Салина	80		