

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ С ПОМОЩЬЮ АКТИВНЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

Ключевые слова: *многоагентные системы, клеточные автоматы, цепь Маркова, реакции клеточного метаболизма, белок.*

Введение. В настоящее время получено множество экспериментальных данных о внутриклеточных процессах. Известно, что все химические реакции в клетке координируются белками — высокоактивными органическими молекулами, выполняющими самые разнообразные функции в клетке. В связи со сложностью выполняемых ими функций белки сравнивают с молекулярными машинами или механизмами [1].

Белки строятся из аминокислот 20 типов и представляют собой цепочки длиной от нескольких десятков до нескольких тысяч аминокислот. Вследствие внутренних взаимодействий между аминокислотами белковой цепи и взаимодействий с молекулами окружающей среды формируется устойчивая трехмерная структура белка, которая, как считается, определяет его функцию в клетке.

Аминокислотные последовательности белков закодированы в структуре молекулы ДНК. При необходимости нужные внутриклеточные процессы запускаются путем синтеза соответствующих белков по инструкциям из ДНК и прекращаются естественным образом: с течением времени структура белка, как любой термодинамической системы, нарушается и он распадается на отдельные аминокислоты, а его функция в клетке теряется. Время жизни большинства белков в живой природе — порядка нескольких суток.

Современные методы кристаллографии позволяют экспериментально устанавливать структуру белка вплоть до нахождения координат всех его атомов, но надежного метода определения функции белка по его структуре пока не найдено. Основные сложности заключаются в том, что выполнение белком своей функции сопровождается каскадом внутренних структурных преобразований, которые трудно проследить экспериментально.

Ниже предложен метод моделирования белков с помощью локально взаимодействующих частиц, а сами взаимодействия заданы алгоритмически. Такой подход позволяет исследовать внутриклеточные процессы, не учитывая природы белковых взаимодействий. Дополнительные возможности для моделирования внутриклеточных процессов обеспечиваются за счет использования потенциалов, которые позволяют задавать вероятность различных конфигураций частиц.

Предложенный подход реализован в виде программной среды моделирования процессов на языке Java. Разработанный инструментарий основан на следующей модели.

Конфигурация. Назовем счетное множество A алфавитом типов частиц. Множество возможных местоположений частицы обозначим K , $|K| < \infty$. Вектор $\omega = (\omega_1, \dots, \omega_{|K|})$, $\omega \in A^{|K|}$, компоненты которого проиндексированы элементами множества K и принимают значения из алфавита A , назовем конфигурацией системы. Значение элемента $\omega_k \in A$ соответствует типу частицы, находящейся на позиции k в конфигурации ω . Таким образом, конфигурация определяет тип и местоположение всех частиц, находящихся в системе.

Внутренняя структура конфигурации задается при помощи бинарного отношения соседства $n: K \times K \mapsto \{0, 1\}$

$$n(\kappa, \kappa') = \begin{cases} 1, & \kappa, \kappa' \text{ — соседи,} \\ 0 & \text{в противном случае.} \end{cases}$$

Последовательность индексов $\bar{\kappa} = (\kappa_1, \dots, \kappa_m)$, $\bar{\kappa} \in K^m$, называется путем длиной m , если $n(\kappa_i, \kappa_{i+1}) = 1 \quad \forall i = 1, m-1$. Расстоянием $\rho(\kappa, \kappa') \in \mathbf{Z}$ между позициями $\kappa \in K$ и $\kappa' \in K$ назовем длину кратчайшего пути между ними, будем полагать $\rho(\kappa, \kappa') = \infty$, если такого пути не существует. Обозначим N_{κ}^r множество позиций, удаленных не более чем на $r \in \mathbf{Z}$ от позиции $\kappa \in K$: $N_{\kappa}^r = \{\kappa' \in K \mid \rho(\kappa', \kappa) \leq r\}$.

Взаимодействия и активность частиц. Любые изменения конфигурации являются следствием взаимодействий между частицами, т.е. в их способности изменять собственный тип и типы окружающих частиц. Взаимодействием ϕ будем называть отображение вида $\phi^{kk'}: A^{|K|} \mapsto A^{|K|}$, изменяющее пару элементов $(\omega_{\kappa}, \omega_{\kappa'})$ поступившей на вход конфигурации $\omega \in A^{|K|}$. Конечное множество доступных взаимодействий обозначим Φ .

Пусть $\omega' = \phi^{kk'}(\omega)$, тогда взаимодействие $\phi^{kk'}(\omega)$, в результате которого пара частиц $(\omega_{\kappa}, \omega_{\kappa'})$ переходит в пару $(\omega'_{\kappa}, \omega'_{\kappa'})$, изображается схематически

$$(\omega_{\kappa}, \omega_{\kappa'}) \xrightarrow{\phi} (\omega'_{\kappa}, \omega'_{\kappa'}).$$

Каждое взаимодействие $\phi \in \Phi$ характеризуется радиусом действия $r_{\phi} \in \mathbf{Z}$, $r_{\phi} \geq 0$, который означает, что поступившая на вход конфигурация ω при взаимодействии не изменяется, если взаимодействующие частицы удалены одна от другой более чем на r_{ϕ} : $\rho(\kappa, \kappa') > r_{\phi} \Rightarrow \phi^{kk'}(\omega) \equiv \omega$.

Активностью частицы $\alpha \in A$ назовем величину $\nu_{\phi}(\alpha) \in [0, 1]$, которая соответствует вероятности реализации частицей взаимодействия $\phi \in \Phi$. При этом выполняются следующие условия:

$$\begin{aligned} \nu_{\phi}(\alpha) &\geq 0 \quad \forall \phi \in \Phi, \alpha \in A, \\ \sum_{\phi \in \Phi} \nu_{\phi}(\alpha) &= 1 \quad \forall \alpha \in A. \end{aligned}$$

Активность частицы $\omega_{\kappa} \in A$, находящейся на позиции $\kappa \in K$ в конфигурации $\omega \in A^{|K|}$, реализуется при помощи процедуры $F_{\kappa}: A^{|K|} \mapsto A^{|K|}$. Пусть $\omega' = F_{\kappa}(\omega)$, тогда процедура $F_{\kappa}(\omega)$ определяется по следующему алгоритму.

Шаг 1. Выбрать взаимодействие $\phi \in \Phi$ с вероятностью $\nu_{\phi}(\omega_{\kappa})$.

Шаг 2. Выбрать позицию $\kappa' \in N_{\kappa}^{r_{\phi}}$ с равномерной вероятностью $|N_{\kappa}^{r_{\phi}}|^{-1}$.

Шаг 3. Вычислить $\omega' := \phi^{kk'}(\omega)$.

Потенциалы и заряды частиц. Потенциалы позволяют задавать вероятность появления различных конфигураций в процессе эволюции системы. Потенциалом ε назовем ограниченную по модулю функцию вида $\varepsilon^{kk'}: A^{|K|} \mapsto \mathbf{R}$, где $\kappa, \kappa' \in K$; конечное множество доступных потенциалов обозначим E . Каждой частице $\alpha \in A$ поставим в соответствие действительную величину $u_{\varepsilon}(\alpha) \in \mathbf{R}$, которую назовем зарядом типа $\varepsilon \in E$. Тогда потенциал $\varepsilon^{kk'}(\omega)$ определяет энергию

взаимодействия пары зарядов $u_\varepsilon(\omega_\kappa)$, $u_\varepsilon(\omega_{\kappa'})$, находящихся на позициях $\kappa, \kappa' \in K$ в поступившей на вход конфигурации $\omega \in A^{|K|}$.

С каждым потенциалом $\varepsilon \in E$ связан радиус действия $r_\varepsilon \in \mathbf{Z}$, $r_\varepsilon \geq 0$, означающий, что значение потенциала обращается в нуль, если заряды удалены друг от друга более чем на r_ε : $\rho(\kappa, \kappa') > r_\varepsilon \Rightarrow \varepsilon^{\kappa\kappa'}(\omega) \equiv 0$.

Назовем энергией конфигурации $\omega \in \Omega$ величину $E(\omega) \in \mathbf{R}$,

$$E(\omega) = \sum_{\kappa \in K} \sum_{\varepsilon \in E} \sum_{\kappa' \in N_\kappa^{r_\varepsilon}} \varepsilon^{\kappa\kappa'}(\omega).$$

Динамика системы. Эволюция конфигурации определяется процедурой $Q: A^{|K|} \mapsto A^{|K|}$, которая строит новую конфигурацию $\omega^{\tau+1} = Q(\omega^\tau) \in A^{|K|}$ по текущей конфигурации $\omega^\tau \in A^{|K|}$, $\tau \in \mathbf{Z}$. Процедура $Q(\omega^\tau)$ задается алгоритмически.

Шаг 1. Выбрать индекс $\kappa \in K$ с равномерной вероятностью $|K|^{-1}$.

Шаг 2. Вычислить $\omega' := F_\kappa(\omega^\tau)$.

Шаг 3. Вычислить $\Delta E(\omega^\tau, \omega') := E(\omega') - E(\omega^\tau)$.

Шаг 4. Если $\Delta E(\omega^\tau, \omega') \leq 0$, то $\omega^{\tau+1} := \omega'$.

Шаг 5. Если $\Delta E(\omega^\tau, \omega') > 0$, то

$$\omega^{\tau+1} := \begin{cases} \omega' & \text{с вероятностью } e^{-\Delta E(\omega^\tau, \omega')}, \\ \omega^\tau & \text{с вероятностью } 1 - e^{-\Delta E(\omega^\tau, \omega')}. \end{cases}$$

Модель. Моделью s системы будем называть набор

$$s = \langle A, K, \Phi, E, n(\cdot, \cdot), \nu_\phi(\cdot), u_\phi(\cdot), \omega^0 \rangle,$$

где A — алфавит типов частиц; K — множество позиций; Φ — множество взаимодействий; E — множество потенциалов; $n(\cdot, \cdot)$ — отношение соседства, $\nu_\phi(\cdot)$ — активность типа $\phi \in \Phi$; $u_\varepsilon(\cdot)$ — заряд типа $\varepsilon \in E$; $\omega^0 \in A^{|K|}$ — исходная конфигурация системы. Каждой модели s при заданной процедуре Q соответствует случайная последовательность конфигураций $\omega^1, \omega^2, \omega^3, \dots$, где $\omega^{\tau+1} = Q(\omega^\tau)$, $\tau \in \mathbf{Z}$.

С процедурой Q связана функция $p(\omega, \omega')$, значение которой соответствует вероятности перехода из конфигурации $\omega \in A^{|K|}$ в конфигурацию $\omega' \in A^{|K|}$. Для функции $p(\omega, \omega')$ выполняются такие условия:

$$g(\omega, \omega') \geq 0 \quad \forall \omega, \omega' \in A^{|K|},$$

$$\sum_{\omega' \in A^{|K|}} g(\omega, \omega') = 1 \quad \forall \omega \in A^{|K|}.$$

Распределение вероятности на множестве $A^{|K|}$ назовем состоянием системы; множество всех состояний обозначим Π . В исходном состоянии $\pi^0 \in \Pi$ вероятность сконцентрирована в конфигурации ω^0 , т.е. $\pi^0(\omega^0) = 1$. Обозначим $\pi^\tau \in \Pi$ состояние системы в момент времени $\tau \in \mathbf{Z}$. Состояние системы изменяется при переходе следующим образом:

$$\pi^{\tau+1}(\omega) = \sum_{\omega' \in A^{|K|}} \pi^\tau(\omega') p(\omega', \omega).$$

Обозначим $p_n(\omega, \omega')$ вероятность перехода из конфигурации $\omega \in A^{|\mathbb{K}|}$ в конфигурацию $\omega' \in A^{|\mathbb{K}|}$ за $n \in \mathbb{N}$ шагов. В силу уравнений Чепмена–Колмогорова

$$p_{n+1}(\omega, \omega') = \sum_{\omega'' \in A^{|\mathbb{K}|}} p_n(\omega, \omega'') p(\omega'', \omega')$$

состояние системы в любой момент времени определяется начальным состоянием системы $\pi^0(\cdot)$ и функцией перехода за один шаг $p(\cdot, \cdot)$.

Назовем конфигурацию $\omega' \in A^{|\mathbb{K}|}$ достижимой из конфигурации $\omega \in A^{|\mathbb{K}|}$ и будем писать $\omega \mapsto \omega'$, когда $\exists n \in \mathbb{N} : p_n(\omega, \omega') > 0$. Если $\omega \mapsto \omega'$ и $\omega' \mapsto \omega$ выполняются одновременно, то ω' и ω называются взаимно достижимыми и обозначаются $\omega' \leftrightarrow \omega$. Множество достижимых конфигураций модели s обозначим $\Omega \subseteq A^{|\mathbb{K}|}$, $\Omega = \{\omega \in A^{|\mathbb{K}|} \mid \omega^0 \mapsto \omega\}$.

Вероятность перехода $p(\omega, \omega')$ имеет вид $p(\omega, \omega') = q(\omega, \omega')g(\omega, \omega')$ $\forall \omega, \omega' \in \Omega$, $\omega \neq \omega'$, где $q(\omega, \omega')$ — вероятность получения конфигурации ω' на шаге 1, 2 процедуры Q , $g(\omega, \omega')$ — вероятность совершения перехода в полученную конфигурацию ω' на шаге 3–5 процедуры Q .

Функция $q(\omega, \omega')$ зависит от множества Φ , активности $v_\phi(\cdot)$ и количества активных частиц в исходной конфигурации ω , при этом выполняются условия

$$\begin{aligned} q(\omega, \omega') &\geq 0 \quad \forall \omega, \omega' \in A^{|\mathbb{K}|}; \\ \sum_{\omega \in \Omega} q(\omega, \omega') &= 1 \quad \forall \omega \in A^{|\mathbb{K}|}. \end{aligned}$$

Функция $g(\omega, \omega')$ зависит от множества E , зарядов $u_e(\cdot)$ и количества заряженных частиц в исходной конфигурации ω и имеет вид $g(\omega, \omega') = \min\{1, e^{-\Delta E(\omega, \omega')}\}$, где $\Delta E(\omega, \omega') = E(\omega') - E(\omega)$.

Состояние $\pi^* \in \Pi$ будем называть равновесным, если оно не изменяется под действием процедуры Q , т.е.

$$\pi^*(\omega) = \sum_{\omega' \in A^{|\mathbb{K}|}} \pi^*(\omega') p(\omega', \omega).$$

Особый интерес представляют системы, обладающие единственным равновесным состоянием [2]. Такие системы легко прогнозируемы, поскольку любая реализация модели соответствующей системы приводит ее к одному и тому же равновесному состоянию с фиксированными вероятностями появления различных конфигураций. Рассмотрим теорему [3], согласно которой нужно использовать взаимодействия и потенциалы, чтобы перевести систему из начального состояния $\pi^0 \in \Pi$ в целевое $\pi^* \in \Pi$.

Теорема. Пусть $s = \langle A, \mathbb{K}, \Phi, E, n(\cdot, \cdot), v_\phi(\cdot), u_\phi(\cdot), \omega^0 \rangle$ — модель системы, Ω — множество достижимых конфигураций модели s и выполняются следующие условия:

- 1) $\omega \leftrightarrow \omega' \quad \forall \omega, \omega' \in \Omega$;
- 2) $\exists \omega \in \Omega : p(\omega, \omega) > 0$;
- 3) $q(\omega, \omega') = q(\omega', \omega) \quad \forall \omega, \omega' \in \Omega$.

Тогда модель s имеет единственное равновесное состояние $\pi^* \in \Pi$, причем

$$\pi^*(\omega) = \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)},$$

где $Z = \sum_{\omega \in \Omega} e^{-E(\omega)}$.

Доказательство. Каждой модели s с единственным равновесным состоянием соответствует эргодическая цепь Маркова, образованная начальным распределением $\pi^0(\cdot)$ и переходной функцией $p(\cdot, \cdot)$. Условие 1 гарантирует, что множество Ω состоит из одного класса сообщающихся состояний соответствующей цепи Маркова. Условие 2 гарантирует, что состояния этой цепи будут апериодическими. Тогда согласно теореме 2 [4, с. 550] для соответствующей цепи Маркова будет существовать единственное стационарное распределение. Следовательно, модель s будет иметь одно равновесное состояние $\pi^* \in \Pi$.

Покажем, что равновесное состояние имеет линейно-логарифмический вид. Для этого используем идеи методов Монте-Карло на цепях Маркова, в частности, метода Метрополиса–Хастингса [5, 6], где переходная функция цепи Маркова строится по наперед заданному стационарному распределению.

При $\omega \neq \omega'$ вероятность перехода $p(\omega, \omega')$ можно представить в виде $p(\omega, \omega') = q(\omega, \omega')g(\omega, \omega')$. Если $\omega = \omega'$, необходимо учесть, что на шаге 3–5 процедуры Q выбранная конфигурация может быть отклонена, в результате чего система останется в исходной конфигурации. Вероятность перехода $p(\omega, \omega')$ при условии $\omega = \omega'$ записывается в виде $p(\omega, \omega') = q(\omega, \omega')g(\omega, \omega') + r(\omega)$, где

$$r(\omega) = \left(1 - \sum_{\omega'' \in \Omega} q(\omega, \omega'')g(\omega, \omega'') \right).$$

В общем случае функция перехода $p(\omega, \omega')$ имеет вид

$$p(\omega, \omega') = q(\omega, \omega')g(\omega, \omega') + r(\omega)I_{\{\omega\}}(\omega') \quad \forall \omega, \omega' \in \Omega,$$

где $I_{\{\omega\}}(\omega') \in \{0, 1\}$ — индикаторная функция множества $\{\omega\} \subseteq A^{|\mathbb{K}|}$:

$$I_{\omega}(\omega') = \begin{cases} 1, & \omega' = \omega, \\ 0, & \omega' \neq \omega. \end{cases}$$

Покажем, что функция перехода $p(\omega, \omega')$ и равновесное состояние π^* удовлетворяют уравнению детального баланса $\pi^*(\omega)p(\omega, \omega') = \pi^*(\omega')p(\omega', \omega)$. Действительно,

$$\begin{aligned} \pi^*(\omega)p(\omega, \omega') &= \pi(\omega)(q(\omega, \omega')g(\omega, \omega') + r(\omega)I_{\{\omega\}}(\omega')) = \\ &= \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)} (q(\omega, \omega') \min\{1, e^{-\Delta E(\omega, \omega')}\} + r(\omega)I_{\{\omega\}}(\omega')) = \\ &= q(\omega, \omega') \min\left\{ \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)}, \frac{1}{Z} e^{-E(\omega')} \right\} + \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)} r(\omega)I_{\{\omega\}}(\omega'). \end{aligned}$$

Аналогично получаем

$$\pi^*(\omega')p(\omega', \omega) = q(\omega', \omega) \min\left\{ \frac{1}{Z} e^{-E(\omega')}, \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)} \right\} + \frac{1}{Z} e^{-E(\omega')} r(\omega')I_{\{\omega'\}}(\omega).$$

Запишем условие детального баланса в виде $A + B = A' + B'$, где

$$\begin{aligned} A &= q(\omega, \omega') \min\left\{ \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)}, \frac{1}{Z} e^{-E(\omega')} \right\}, \quad B = \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)} r(\omega)I_{\{\omega\}}(\omega'), \\ A' &= q(\omega', \omega) \min\left\{ \frac{1}{Z} e^{-E(\omega')}, \frac{1}{Z} e^{-E(\omega)} \right\}, \quad B' = \frac{1}{Z} e^{-E(\omega')} r(\omega')I_{\{\omega'\}}(\omega). \end{aligned}$$

Согласно условию 3 теоремы имеет место равенство $A = A'$. Равенство $B = B'$ выполняется при $\omega \neq \omega'$, поскольку обе его части обращаются в нуль. В слу-

чае, если $\omega = \omega'$, равенство $B = B'$ выполняется, поскольку $I_{\{\omega\}}(\omega) = I_{\{\omega\}}(\omega') = 1 \Leftrightarrow \omega = \omega'$. Из выполнения равенств $A = A'$ и $B = B'$ следует выполнения условия детального баланса.

Условие детального баланса гарантирует, что состояние π^* является равновесным

$$\sum_{\omega' \in \Omega} \pi^*(\omega') p(\omega', \omega) = \sum_{\omega' \in \Omega} \pi^*(\omega) p(\omega, \omega') = \pi^*(\omega) \sum_{\omega' \in \Omega} p(\omega, \omega') = \pi^*(\omega).$$

Что и требовалось доказать.

Доказанная теорема показывает, каким образом определять взаимодействия и потенциалы, чтобы перевести систему из начального состояния в целевое. При этом взаимодействия позволяют задавать множество достижимых конфигураций $\Omega \subseteq A^{|\mathcal{K}|}$ и пути его обхода, а потенциалы определяют вероятность посещения системой достижимых конфигураций.

Пример. При формировании устойчивой пространственной структуры белка, которая называется глобулой, важную роль играют внутренние взаимодействия между аминокислотами белковой цепи и взаимодействия с молекулами окружающей среды. Белки, как правило, выполняют свои функции, находясь в воде. Аминокислоты, из которых строятся белки, делятся на два типа: гидрофобные, избегающие контактов с молекулами воды, и гидрофильные, вступающие в контакты с молекулами воды. Гидрофобные аминокислоты формируют ядро белковой глобулы, где они недоступны для контактов с водой, тогда как гидрофильные аминокислоты находятся на ее поверхности, где контактируют с молекулами воды [7].

Смоделируем процесс сборки гидрофобного ядра белковой глобулы на целочисленной решетке. Для простоты исключим из рассмотрения гидрофильные аминокислоты, а также пептидные связи, которыми аминокислоты соединены в белковую цепь, и будем рассматривать свободно флуктуирующие гидрофобные аминокислоты в воде. Необходимо задать взаимодействия и потенциалы таким образом, чтобы частицы, соответствующие аминокислотам, формировали устойчивую структуру, соответствующую гидрофобному ядру белковой глобулы, которая минимизировала бы количество контактов с молекулами воды. Для этого зададим модель $s = \langle A, K, \Phi, E, n(\cdot, \cdot), v_\phi(\cdot), u_\phi(\cdot), \omega^0 \rangle$ системы следующим образом.

Алфавит типов частиц состоит из трех элементов $A = \{\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2\}$, где α_0 соответствует молекуле воды, α_1 соответствует гидрофобной аминокислоте, α_2 соответствует мембранной частице.

Множество позиций K состоит из упорядоченных пар, каждая из которых определяет узел целочисленной решетки $[0, l-1] \times [0, l-1]$: $K = \{\kappa \mid \kappa = (\kappa_1, \kappa_2) \in [0, l-1]^2 \subset \mathbf{Z}^2\}$.

Отношение соседства $n(\kappa, \kappa')$ между индексами $\kappa = (\kappa_1, \kappa_2)$ и $\kappa' = (\kappa'_1, \kappa'_2)$ имеет вид

$$n(\kappa, \kappa') = \begin{cases} 1, & \text{если } |\kappa_1 - \kappa'_1| \leq 1 \vee |\kappa_2 - \kappa'_2| \leq 1; \\ 0 & \text{в противном случае.} \end{cases}$$

Множество взаимодействий состоит из двух элементов $\Phi = \{\phi_0, \phi_1\}$, где ϕ_0 — тождественное взаимодействие, ϕ_1 — взаимодействие случайного блуждания.

При тождественном взаимодействии ϕ_0 конфигурация не изменяется: $\phi_0^{\kappa\kappa'}(\omega) \equiv \omega \quad \forall \kappa, \kappa' \in K$; это взаимодействие имеет нулевой радиус действия

$r_{\phi_0} = 0$ и используется для описания поведения неподвижных частиц. Схематически ϕ_0 можно представить в виде

$$(\alpha, \alpha') \xrightarrow{\phi_0} (\alpha, \alpha') \quad \forall \alpha, \alpha' \in A.$$

Взаимодействие ϕ_1 имеет единичный радиус действия $r_{\phi_1} = 1$ и реализует случайное блуждание, при котором аминокислота α_1 меняется позициями с одной из соседних молекул воды α_0 . Схематически это взаимодействие можно представить в виде

$$(\alpha_1, \alpha_0) \xrightarrow{\phi_1} (\alpha_0, \alpha_1).$$

Аминокислота флуктуирует только в воде, поэтому если выбранная соседняя частица не является молекулой воды α_0 , то вместо исходного взаимодействия ϕ_1 используется тождественное взаимодействие ϕ_0 и взаимодействующие частицы не изменяются: $\phi_1^{\kappa\kappa'}(\omega) = \phi_0^{\kappa\kappa'}(\omega) \quad \forall \omega_{\kappa'} \neq \alpha_0$.

Активности частиц $\nu_{\phi}(\alpha)$, $\phi \in \{\phi_0, \phi_1\}$, $\alpha \in \{\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2\}$, имеют вид

$$\begin{aligned} \nu_{\phi_0}(\alpha_0) &= 1; \quad \nu_{\phi_1}(\alpha_0) = 0; \\ \nu_{\phi_0}(\alpha_1) &= \frac{1}{2}; \quad \nu_{\phi_1}(\alpha_1) = \frac{1}{2}; \\ \nu_{\phi_0}(\alpha_2) &= 1; \quad \nu_{\phi_1}(\alpha_2) = 0. \end{aligned}$$

Множество $E = \{\varepsilon_0\}$ состоит из единственного потенциала, который обеспечивает притяжение аминокислот одну к другой. Потенциал ε_0 имеет вид $\varepsilon_0^{\kappa\kappa'}(\omega) = u_{\varepsilon_0}(\omega_{\kappa})u_{\varepsilon_0}(\omega_{\kappa'})$. Заряды $u_{\varepsilon_0}(\alpha)$, $\alpha \in \{\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2\}$, имеют следующие значения: $u_{\varepsilon_0}(\alpha_0) = 0$; $u_{\varepsilon_0}(\alpha_1) = -0,2$; $u_{\varepsilon_0}(\alpha_2) = 0$.

Для окончательного определения модели s необходимо задать начальную конфигурацию $\omega^n \in A^{|\mathcal{K}|}$. В начальный момент времени по периметру исследуемой области $[0, l-1] \times [0, l-1]$ расположены $4(l-1)$ мембранных частиц α_2 , k аминокислот α_1 расположены на произвольных позициях в ограниченной мембранной области $[1, l-2] \times [1, l-2]$. Оставшиеся $(l-2)^2 - k$ позиции заполнены молекулами воды α_0 .

Описанный пример для случая $l=18$, $k=36$ был запрограммирован с помощью разработанной среды моделирования и доступен в виде Java апплета по адресу <http://b-squared.org.ua/exampleSwarming.html>. На рис. 1 изображен графический интерфейс апплета (a — начальная конфигурация, b — конфигурация в равновесном состоянии), из которого видно, что в равновесном состоянии частицы, соответствующие гидрофобным аминокислотам, собираются вместе, в результате чего минимизируется количество контактов с молекулами воды.

Интерфейсом апплета предусмотрена возможность изменять в реальном времени величину заряда $u_{\varepsilon_0}(\alpha_1)$, которая по умолчанию равна $-0,2$. Установив значение $u_{\varepsilon_0}(\alpha_1) > 0$, можно убедиться, что аминокислоты отталкиваются одна от другой.

Подобный эффект исследовался сотрудниками AutonomyLabs [8], чтобы собрать вместе коробки, которые произвольным образом заполнили квадратную арену. Эта задача решалась с помощью множества простых автономных роботов, каждый из которых мог перемещаться по арене и был оснащен датчиком столкновения, срабатывающим с некоторой вероятностью. Роботы были запрограммированы действовать таким образом: двигаться прямолинейно пока не сработает датчик столкновения, если датчик столкновения сработал, то выбрать случайно новое направление и двигаться в нем.

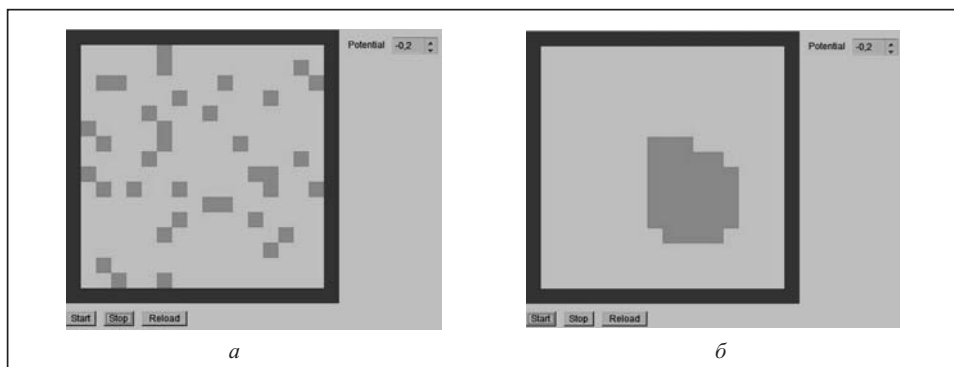


Рис. 1. Графический интерфейс апплета, моделирующего формирование гидрофобного ядра белка в воде

В рассмотренном примере работы можно сравнить с молекулами воды, а коробки — с гидрофобным аминокислотам. Вероятность срабатывания датчика столкновений связана с величиной заряда $u_{\epsilon_0}(\alpha_1)$. Если датчик столкновений работает надежно, то при столкновениях с роботами коробки практически не будут передвигаться.

Заключение. Предложен метод моделирования внутриклеточных процессов, контролируемых белками, который заключается в использовании локально взаимодействующих частиц для моделирования белков. Характеристики частиц задаются таким образом, чтобы перевести систему из исходного состояния в заданное целевое состояние.

Бинарные взаимодействия частиц задаются алгоритмически, что позволяет моделировать процессы без учета сложной природы реальных взаимодействий, которые обуславливают изменения конфигурации и определяют множество достижимых конфигураций системы и пути его обхода. Потенциалы использованы для более точного описания поведения системы, что позволило задавать вероятность посещения различных конфигураций.

Рассмотрены системы, обладающие единственным равновесным состоянием. Для таких систем характерно, что любая реализация соответствующей модели приводит к одному и тому же равновесному состоянию с фиксированными вероятностями появления конфигураций. Приведены условия, при которых система обладает единственным равновесным состоянием.

Предложенный подход был реализован в виде программной среды моделирования на языке Java. Разработанный инструментарий использован для исследования процесса формирования гидрофобного ядра белковой глобулы в воде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Романовский Ю. М., Тихонов А. Н. Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза — вращающийся молекулярный мотор // Успехи физических наук. — 2010. — № 9. — С. 931–956.
2. Casti J. L. Confronting science's logical limits // Scientific America. — October 1996. — P. 78–81.
3. Белецкий Б. А. Моделирование многокомпонентных систем // Международный научно-технический журнал «Проблемы управления и информатики». — 2011. — № 1. — С. 69–80.
4. Ширяев А. Н. Вероятность. — М.: Наука, 1980. — 572 с.
5. Equations of state calculations by fast computing machines / N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, E. Teller // J. of Chemical Physics. — 1953. — N 6. — P. 1087–1092.
6. Hastings W.K. Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications // Biometrika. — 1970. — N 1. — P. 97–109.
7. Dill K. A. Theory for the folding and stability of globular proteins // Biochemistry. — 1985. — N 6. — P. 1501–1509.
8. <http://autonomy.cs.sfu.ca/>

Поступила 30.11.2011