

В работе предложен метод моделирования внутриклеточных процессов с помощью локально взаимодействующих частиц. Бинарные взаимодействия определяются алгоритмически, что позволяет исследовать реальные процессы без учета сложной природы взаимодействий.

© Б.А. Белецкий, 2012

УДК 577.1

Б.А. БЕЛЕЦКИЙ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ С ПОМОЩЬЮ АКТИВНЫХ ЧАСТИЦ

Введение. Благодаря бурному развитию молекулярной биологии в распоряжении ученых появились огромные массивы экспериментальных данных, описывающих внутриклеточные процессы. Особенно важную роль в этих процессах играют белки – органические молекул, которые координируют все процессы жизнедеятельности в клетке. Белки выполняют самые разнообразные функции в клетке в связи, с чем часто сравниваются с молекулярными машинами или механизмами [1]. Например, известен белок-катализатор, в присутствии которого специфическая реакция протекает в 10^{17} раз быстрее, чем в аналогичных условиях без его участия. Механизм реализации белковой функции остается неясным, несмотря на всеобщее убеждение, что функция белка определяется его структурой.

Современные методы кристаллографии позволяют экспериментально устанавливать структуру белка, вплоть до нахождения координат всех его атомов. Результаты таких исследований, как правило, попадают в международные базы данных, где находятся в свободном доступе.

Несмотря на стремительный рост объема экспериментальных данных в таких базах данных [2], надежного метода предсказания функции белка по его структуре пока не найдено. Основные сложности связаны с приме-

нением физических методов для исследования динамики | таких макромолекул, как белки, состоящих из сотен тысяч атомов.

Белки строятся из аминокислот 20 типов. Аминокислоты каждого типа обладают специфическими физическими и химическими характеристиками. Комбинирование аминокислот позволяет расширить спектр характеристик результирующей молекулы. Белки являются цепочками аминокислот длиной от нескольких десятков до нескольких тысяч аминокислот. Вследствие внутренних взаимодействий между аминокислотами белка и взаимодействий с молекулами окружающей среды, формируется устойчивая трехмерная структура белка, которая определяет его функцию в клетке. Структура любого белка со временем теряется (вместе с его функцией в клетке), а сам белок распадается на отдельные аминокислоты, которые впоследствии используются для сборки новых белков.

В работе предлагается моделировать белки в виде локально взаимодействующих частиц, а сами взаимодействия задавать алгоритмически. Такой подход позволяет исследовать внутриклеточные процессы, не учитывая природы белковых взаимодействий, с каждым из которых связан каскад внутренних преобразований структуры взаимодействующих молекул.

Предложенный метод позволяет управлять процессами в моделируемой системе за счет изменения концентраций активных частиц. Как показывают исследования, похожим образом осуществляется координация и внутриклеточных процессов. Новые белки постоянно синтезируются клеткой для поддержки необходимых реакций и процессов. Попадая в цитоплазму, белок взаимодействует с окружающими молекулами, выполняя свою функцию, пока по истечению времени жизни он не распадется на отдельные аминокислоты.

Предложенный подход реализован в виде написанной на языке Java программной среды моделирования процессов, которая строится на следующей модели.

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

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

$$n(k, k') = \begin{cases} 1, & k, k' - \text{соседи;} \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Последовательность индексов $\bar{k} = (k_1, \dots, k_m)$, $\bar{k} \in K^m$ называется путем длиной m , если $n(k_i, k_{i+1}) = 1$, $\forall i = 1, m-1$. Расстоянием $\rho(k, k')$ между ин-

десками $\kappa \in K$ и $\kappa' \in K$ назовем длину кратчайшего пути между ними, если такого пути не существует, будем считать, что $\rho(\kappa, \kappa') = \infty$.

На рис. 1 сплошными линиями обозначен путь длиной 3, соединяющий позиции κ и κ' на целочисленной решетке 5×5 . Пунктирными линиями соединены соседние позиции.

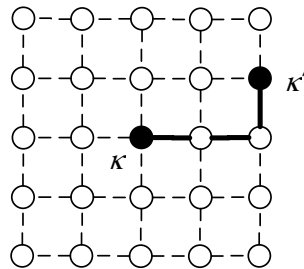


РИС. 1

Взаимодействия и активность частиц. Любые изменения конфигурации являются следствием взаимодействия частиц. Взаимодействием φ называется отображение вида $\varphi^{\kappa\kappa'} : A^{|\mathcal{K}|} \mapsto A^{|\mathcal{K}|}$, где $\kappa, \kappa' \in K$. Взаимодействие $\varphi^{\kappa\kappa'}(\omega)$ изменяет пару частиц $(\omega_\kappa, \omega_{\kappa'})$, находящихся на позициях κ, κ' в поступившей на вход конфигурации $\omega \in A^{|\mathcal{K}|}$. Обозначим Φ конечное множество доступных взаимодействий.

Взаимодействие $\varphi^{\kappa\kappa'}(\omega)$, в результате которого исходная пара частиц $(\omega_\kappa, \omega_{\kappa'})$ переходит в пару частиц $(\omega'_\kappa, \omega'_{\kappa'})$, изображается схематически в виде

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

Каждое взаимодействие $\varphi \in \Phi$ характеризуется радиусом действия r_φ , который означает, что поступившая на вход конфигурация не изменяется под действием взаимодействия, если расстояние между взаимодействующими частицами больше радиуса действия

$$\rho(\kappa, \kappa') > r_\varphi \Rightarrow \varphi^{\kappa\kappa'}(\omega) = \omega.$$

С каждой частицей $\alpha \in A$ связана величина $v_\varphi(\alpha) \in [0, 1]$, которая называется ее активностью типа $\varphi \in \Phi$. Величина $v_\varphi(\alpha)$ соответствует вероятности реализации частицей α взаимодействия φ . Для активности $v_\varphi(\alpha)$ выполняются следующие условия:

$$v_\varphi(\alpha) \geq 0, \quad \forall \varphi \in \Phi, \alpha \in A,$$

$$\sum_{\varphi \in \Phi} v_{\varphi}(\alpha) = 1, \quad \forall \alpha \in A.$$

Динамика системы. Активность частицы $\omega_{\kappa} \in A$, находящейся на позиции $\kappa \in K$ в конфигурации $\omega \in A^{|K|}$, реализуется процедурой $F_{\kappa} : A^{|K|} \mapsto A^{|K|}$, которая выбирает одно из взаимодействий $\varphi \in \Phi$, связанных с частицей ω_{κ} . После чего выбирается вторая частица, находящаяся в пределах радиуса действия r_{φ} . Взаимодействие φ применяется к текущей конфигурации, в результате чего изменяется пара частиц $(\omega_{\kappa}, \omega_{\kappa'})$. Пускай ω – поступившая на вход конфигурация, а ω' результирующая конфигурация, тогда процедура $F_{\kappa}(\omega)$ определяется алгоритмически:

- 1) выбрать взаимодействие $\varphi \in \Phi$ с вероятностью $v_{\varphi}(\omega_{\kappa})$;
- 2) сформировать множество $N_{\kappa}^{r_{\varphi}}$ позиций, находящихся в пределах радиуса действия r_{φ} , $N_{\kappa}^{r_{\varphi}} = \{\kappa' \in K \mid \rho(\kappa', \kappa) \leq r_{\varphi}\}$;
- 3) выбрать позицию $\kappa' \in N_{\kappa}^{r_{\varphi}}$ с равномерной вероятностью $|N_{\kappa}^{r_{\varphi}}|^{-1}$;
- 4) $\omega' := \varphi^{\kappa \kappa'}(\omega)$.

Динамика системы задается процедурой $Q : A^{|K|} \mapsto A^{|K|}$, которая строит новую конфигурацию ω^{τ} , $\tau \in \mathbf{N}$, по текущей конфигурации $\omega^{\tau-1}$, выбирая случайную позицию $\kappa \in K$, и реализуя активность частицы $\omega_{\kappa}^{\tau} \in A$. Действие процедуры $Q(\omega^{\tau-1})$ описывается алгоритмически:

- выбрать индекс $\kappa \in K$ с равномерной вероятностью $|K|^{-1}$;
 $\omega^{\tau} := F_{\kappa}(\omega^{\tau-1})$.

Модель. Моделью системы будем называть набор объектов $s = \langle A, K, \Phi, n(\cdot, \cdot), v_{\varphi}(\cdot), \omega^0 \rangle$, где A – алфавит типов частиц, K – множество позиций, Φ – множество взаимодействий, $n(\cdot, \cdot)$ – отношение соседства, $v_{\varphi}(\cdot)$ – вероятность реализации преобразования типа φ , $\omega^0 \in A^{|K|}$ – начальная конфигурация системы. Каждой модели s при заданной процедуре Q соответствует случайная последовательность конфигураций $\omega^1, \omega^2, \omega^3, \dots$, где $\omega^{\tau} = Q(\omega^{\tau-1})$, $\tau \in \mathbf{N}$.

С процедурой Q связана функция $q(\omega, \omega')$, соответствующая вероятности перехода из конфигурации ω в конфигурацию ω' . Для функции $q(\omega, \omega')$ выполняются условия

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

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

Распределение вероятности на множестве $A^{|\mathbb{K}|}$ назовем состоянием системы, множество всех состояний обозначим Π . В исходном состоянии $\pi^0 \in \Pi$ вероятность сконцентрирована в конфигурации ω^0 , $\pi^0(\omega^0) = 1$.

Процедура Q действует на состояние системы следующим образом:

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

Обозначим $q_n(\omega, \omega')$ 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

$$q_{n+1}(\omega, \omega') = \sum_{\omega'' \in A^{|\mathbb{K}|}} q_n(\omega, \omega'') q(\omega'', \omega')$$

состояние системы в любой момент времени определяется начальным состоянием системы $\pi^0(\cdot)$ и вероятностью перехода за 1 шаг $q(\cdot, \cdot)$.

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

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

Особый интерес представляют системы, обладающие единственным равновесным состоянием. Такие системы легко прогнозируемы, поскольку любая реализация соответствующей модели s приводит к одному и тому же равновесному состоянию с фиксированными вероятностями появления различных конфигураций. Каждой модели s с единственным равновесным состоянием соответствуют эргодическая цепь Маркова, образованная начальным распределением $\pi^0(\cdot)$ и переходной функцией $q(\cdot, \cdot)$.

Назовем конфигурацию $\omega' \in A^{|\mathbb{K}|}$ достижимой из конфигурации $\omega \in A^{|\mathbb{K}|}$, и будем писать $\omega \mapsto \omega'$, когда $\exists n \in \mathbb{N} : q_n(\omega, \omega') > 0$. Если одновременно выполняется $\omega \mapsto \omega'$ и $\omega' \mapsto \omega$, то конфигурации ω' и ω называются взаимно достижимыми и обозначаются $\omega' \leftrightarrow \omega$.

Теорема. Пусть $s = \langle A, \mathbb{K}, \Phi, n(\cdot, \cdot), v_\varphi(\cdot), \omega^0 \rangle$ – модель, а $\Omega \subseteq A^{|\mathbb{K}|}$ – множество достижимых конфигураций модели s

$$\Omega = \{\omega \in A^{|\mathbb{K}|} \mid \omega^0 \mapsto \omega\}$$

и выполняются следующие два условия:

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

тогда модель s имеет единственное равновесное состояние $\pi^* \in \Pi$.

Доказательство. Условие 1) гарантирует, что множество Ω состоит из одного класса взаимно достижимых состояний цепи Маркова порожденной начальным распределением $\pi^0(\cdot)$ и переходной функцией $q(\cdot, \cdot)$. Условие 2) гарантирует, что состояния этой цепи будут апериодическими. Тогда, согласно теореме 2 [3 с. 550], для соответствующей цепи Маркова будет существовать единственное стационарное распределение. Следовательно, система s будет иметь единственное равновесное состояние $\pi^* \in \Pi$.

Пример. Смоделируем систему, в которой некоторый белок флуктуирует в водном растворе в ограниченной мембраной области целочисленной решетки $[0, l-1] \times [0, l-1]$. Мембрана моделируется с помощью $4(l-1)$ неподвижных частиц, находящихся по периметру рассматриваемой области. Область $[2, l-2] \times [2, l-2]$, ограниченная мембраной, содержит флуктуирующий белок, остальные $(l-2)^2 - 1$ позиции заполнены молекулами воды. За один шаг белок может переместиться на соседнюю позицию, занимаемую молекулой воды. Для определения модели s , соответствующей описанной системе, необходимо задать набор объектов $\langle A, K, n(\cdot, \cdot), \Phi, \nu_\Phi(\cdot), \omega^o \rangle$.

Множество типов частиц A три элемента $A = \{\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2\}$, где α_0 – соответствует молекуле воды, α_1 – соответствует блуждающему белку, α_2 – мембраной частице.

Множество позиций K состоит из упорядоченных пар, каждая из которых определяет узел двухмерной решетки

$$K = \{k \mid k = (k_1, k_2) \in [0, l-1]^2 \subset \mathbf{Z}^2\}.$$

Отношение соседства $n(k, k')$ между индексами $k = (k_1, k_2)$ и $k' = (k'_1, k'_2)$ имеет вид

$$n(k, k') = \begin{cases} 1, & |k_1 - k'_1| \leq 1 \vee |k_2 - k'_2| \leq 1; \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

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

При тождественном взаимодействии конфигурация не изменяется

$$\phi_0^{kk'}(\omega) \equiv \omega, \quad \forall k, k' \in K,$$

это взаимодействие можно изобразить схематически в виде

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

Это взаимодействие используется для описания поведения мембранных частиц и молекул воды.

Взаимодействие Φ_1 реализует случайное блуждание белка α_1 , при котором он перемещается на позицию молекулы воды α_0

$$(\alpha_1, \alpha_0) \xrightarrow{\Phi_1} (\alpha_0, \alpha_1).$$

Если в исходной паре позиция, в которую осуществляется переход, не пуста, то вместо исходного взаимодействия Φ_1 используется тождественное взаимодействие Φ_0

$$\Phi_1^{\kappa\kappa'}(\omega) = \Phi_0^{\kappa\kappa'}(\omega), \quad \forall \omega_{\kappa'} \neq \alpha_0.$$

Активность $v_{\Phi}(\alpha)$ типа $\Phi \in \{\Phi_0, \Phi_1\}$ частицы $\alpha \in \{\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2\}$ задается в виде

$$v_{\Phi_0}(\alpha_0) = 1; \quad v_{\Phi_1}(\alpha_0) = 0;$$

$$v_{\Phi_0}(\alpha_1) = \frac{1}{2}; \quad v_{\Phi_1}(\alpha_1) = \frac{1}{2};$$

$$v_{\Phi_0}(\alpha_2) = 1; \quad v_{\Phi_1}(\alpha_2) = 0.$$

Молекулы воды α_0 и мембранные частицы α_2 неподвижны, с ней связано только тождественное взаимодействие Φ_0 . Частица α_1 , соответствующая флуктуирующему белку, с одинаковой вероятностью инициирует одно из двух доступных взаимодействий Φ_0, Φ_1 .

Для окончательного определения модели s необходимо задать начальную конфигурацию $\omega^0 \in A^{|\mathcal{K}|}$, т. е. определить типы всех частиц и их местоположения в начальный момент времени. Поскольку одноименные частицы неразличимы, то достаточно зафиксировать позицию белка в начальный момент времени, положим $\omega_{(1,1)}^0 = \alpha_1$. Начальная конфигурация для $l = 7$ показана на рис. 2.

Применяя процедуру Q к начальной конфигурации ω^0 , получаем случайную последовательность конфигураций $\omega^1, \omega^2, \omega^3, \dots$, описывающих эволюцию системы. Описанный пример реализован для $l = 7$ в виде Java-аплета и доступен по адресу www.b-squared.org.ua/exampleFloating.html.

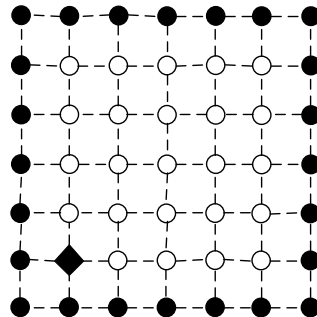


РИС. 2

В большинстве случаев конфигурация при переходе меняться не будет. Это связано с тем, среди l^2 частиц, находящихся в конфигурации, действительно активной является только одна блуждающая частица α_1 , поскольку $v_{\varphi_0}(\alpha_1) \neq 1$. Активность остальных частиц не приводит к каким-либо изменениям конфигурации. Поскольку количество частиц разных типов в результате взаимодействий не изменяется, то вероятность реализации взаимодействия φ_1 в любой момент времени равна $l^{-2}v_{\varphi_0}(\alpha_1) = (2l^2)^{-1}$.

Процедуру Q можно модифицировать, чтобы уменьшить количество переходов, при которых конфигурация не изменяется. Для этого на этапе выбора взаимодействия нужно исключить неактивные частицы $\alpha \in A$, $v_{\alpha}(\varphi_0) = 1$. Пускай $\omega^{\tau-1}$ – исходная конфигурация системы, а ω^{τ} – конфигурация системы в следующий момент времени, тогда модифицированная процедура $Q'(\omega^{\tau-1})$ определяется следующим образом:

сформировать множество $K' = \{k \in K \mid v_{\varphi_0}(\omega_k^{\tau}) < 1\}$;

выбрать индекс $k \in K'$ с равномерной вероятностью $|K'|^{-1}$;

$\omega^{\tau} := F_k(\omega^{\tau-1})$.

Такая модификация процедуры Q поможет увеличить скорость сходимости к равновесному состоянию (если оно существует) для разреженных систем, в которых преобладают неактивные частицы.

Заключение. В работе предложен метод моделирования внутриклеточных процессов, в основе которого лежат локально взаимодействующие частицы. Взаимодействия между частицами задаются алгоритмически, что позволяет описывать широкий класс процессов, без учета природы взаимодействий на низком уровне.

Предложенный подход легко реализуется на компьютере. В качестве примера был смоделирован процесс флуктуации белка в водном растворе в ограниченной мембраной области целочисленной двухмерной решетки.

Б.О. Білецький

МОДЕЛЮВАННЯ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ РЕАКЦІЙ ЗА ДОПОМОГОЮ АКТИВНИХ ЧАСТИНОК

У роботі запропоновано метод моделювання внутрішньоклітинних процесів за допомогою локально взаємодіючих частинок. Бінарні взаємодії задаються алгоритмічно, що дозволяє досліджувати реальні процеси без урахування природи взаємодій між частинками.

B.O. Biletskyy

INTRACELLULAR PROCESSES MODELING USING ACTIVE PARTICLES

A method of modeling intracellular processes is proposed. The method is based on using locally interacting particles. Binary interactions are defined algorithmically that allows studying real life processes disregarding the nature of interactions between particles.

1. *Романовский Ю.М., Тихонов А.Н.* Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза – вращающийся молекулярный мотор // УФН – 2010. – № 9. – С. 931–956.
2. *Baldi P., Brunak S.* Bioinformatics: machine learning approach. – Cambridge: MIT Press, 2001. – 452 p.
3. *Ширяев А.Н.* Вероятность // Наука. – М., 1980. – 572 с.

Получено 18.10.2011

Об авторе:

Белецкий Борис Александрович,

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник
Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины.
E-mail: borys.biletskyy@gmail.com