

Программирование внутриклеточных реакций

Белецкий Б. А.

Успехи вычислительной биологии

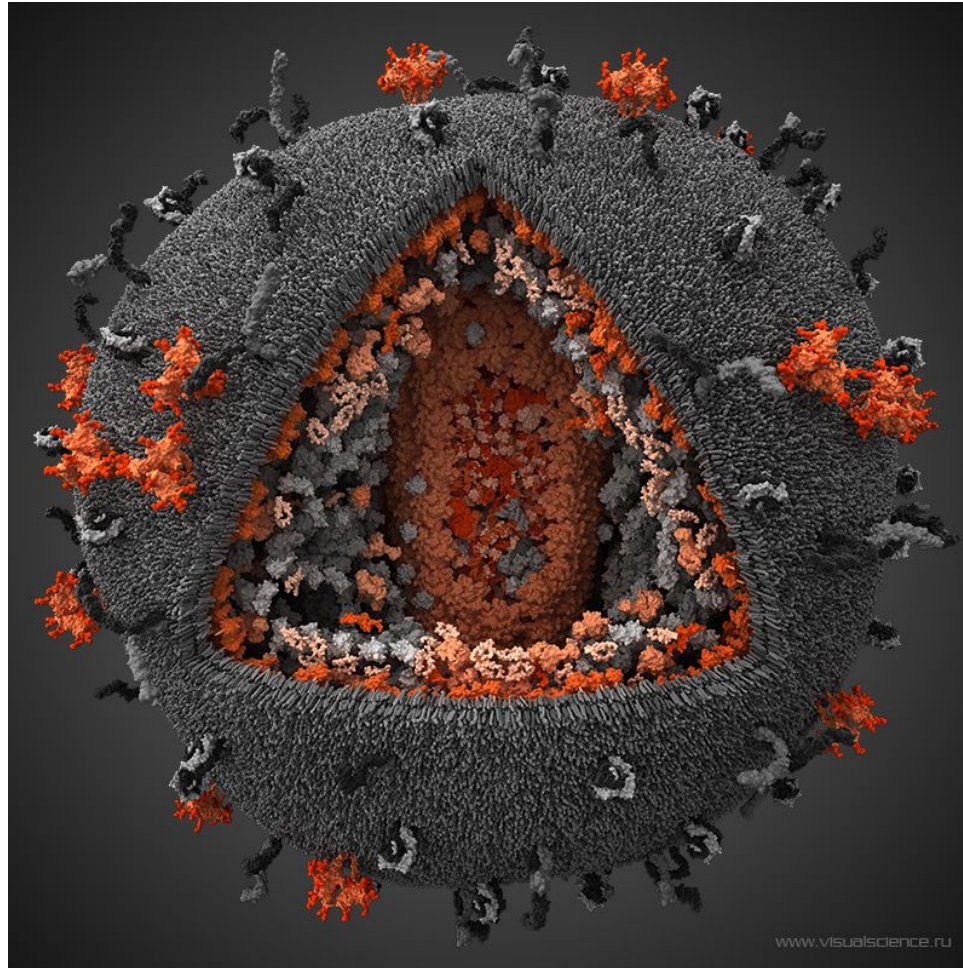
- 1944 – E. Schrodinger «What is life? The Physical Aspect of the Living Cell»
- 1948 – самовоспроизводящиеся автоматы фон-Неймана
- 1952 – A.M. Turing “The Chemical Basis of Morphogenesis”
- 1953 – открытие структуры ДНК
- 1958 – впервые найдена высокоточная пространственная структура белка
- 1958 – сформулирована основная догма молекулярной биологии: ДНК->РНК->Белок
- 1968 – расшифровка генетического кода

Успехи вычислительной биологии

- 1970 - ... последовательности однотипных объектов исследуются при помощи ЭВМ:
 - ДНК/РНК (A,C,G,T/U)
 - белки (A,R,N,D,C,E,Q,G,H,I,L,K,M,F,P,S,T,W,Y,V)
 - 1972 – появляются открытые банки белковых структур (wwPDB - 77000 записей)
- 1977 – секвенирование первого полного генома (фаг ФХ174, 5386 н., 11 белков)
- 1977 – открытые банки данных геномов (NCBI)
 - высшие организмы (859)
 - низшие организмы (3147)
 - вирусы (2879)

Успехи вычислительной биологии

- 1990 – S. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. Myers, D. Lipman (October 1990). “Basic local alignment search tool” (BLAST)
- 2001 – секвенирование полного генома человека (3,2 млрд. н., 25 тыс. белков)
- 2004 – Luka Cardelli “Bioware Languages”
- 2008 – А.М. Гупал, И.В. Сергиенко «Оптимальные процедуры распознавания»
- 2010 – создание искусственной бактерии Mycoplasma Laboratorium (0,5 млн. н., 382 гена)
- 2010 – Ю.М. Романовский, А.Н. Тихонов «Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза — вращающийся молекулярный мотор» УФН
- 2011 – G. Chaitin “Life as evolving software”



Вирус иммунодефицита человека

Геном вируса иммунодефицита человека представлен двумя идентичными молекулами РНК, каждая из которых имеет длину чуть меньше 10000 нуклеотидов. Всего геном вируса включает 9 генов. Они кодируют 15 различных белков. Всего использовалось 17 белков.

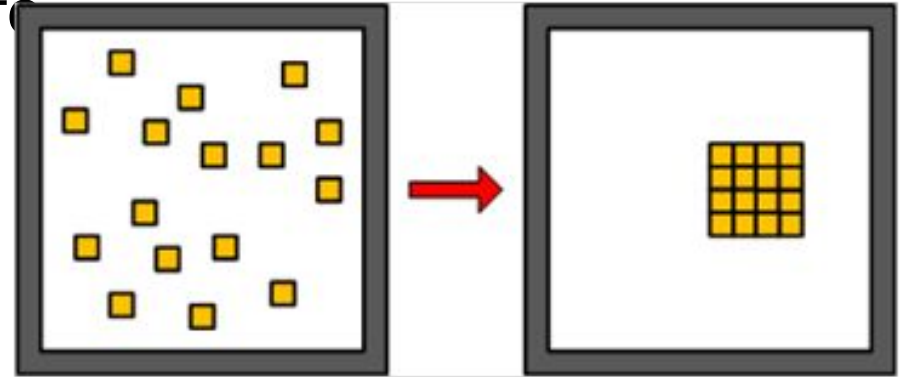
Внутренняя жизнь клетки

- BioVisions - Inner Life of the Cell

Результаты Autonomy Labs

- как собрать коробки вместе

- очень простые роботы



- как отсортировать камни по размеру

- С.С. Хилькевич «Физика вокруг нас»
Что происходит при встряхивании (с. 61), вибросепарация



Сравнение живой клетки и ЭВМ

ЭВМ

- ПЗУ
- ОЗУ
- Базовые операторы
- Программы
- Копирование программы из ПЗУ в ОЗУ
- Освобождение ОЗУ после выполнения программы

Клетка

- ДНК
- Цитоплазма
- Аминокислоты
- Белки
- Синтез белка
- Распад белка

Сравнение живой клетки и ЭВМ

ЭВМ

- Одноядерные ЭВМ
- Многоядерные ЭВМ
- наследование или композиция в ООП
- декларативный стиль в ФП

Клетка

- прокариоты
- эукариоты
- доменная структура белков
- отсутствие явно заданной последовательности белковых взаимодействий

Программирование при помощи частиц

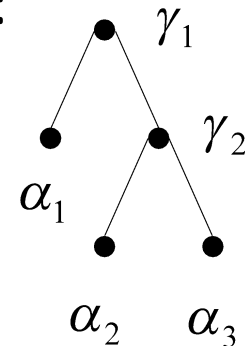
- Взаимодействия между частицами задаются алгоритмически, природа взаимодействий не изучается
- Частицы обладают зарядами, которые позволяют уточнять взаимодействия
- Составные частицы наследуют характеристики своих составляющих
- Характеристики частицы зависят от ее структуры
- Структуру частицы можно описать в виде линейной последовательности символов конечного алфавита
- Java->Scala

Алфавит

- Множество базовых частиц \mathbb{B}
- Множество Γ связок вида $\alpha[\cdot, \cdot]$
- Алфавит \mathbb{A} определяется индуктивно:
 1. $\alpha \in \mathbb{B} \Rightarrow \alpha \in \mathbb{A}$;
 2. $\gamma[\alpha_1, \alpha_2] \in \mathbb{A}$ где $\gamma \in \Gamma, \alpha_1, \alpha_2 \in \mathbb{A}$;
 3. ничто другое не является элементом \mathbb{A} .
- Линейное представление частицы: $\alpha = \gamma_1[\alpha_1, \gamma_2[\alpha_2, \alpha_3]]$
- Представление в виде бинарного дерева:

$$\gamma_1, \gamma_2 \in \Gamma$$

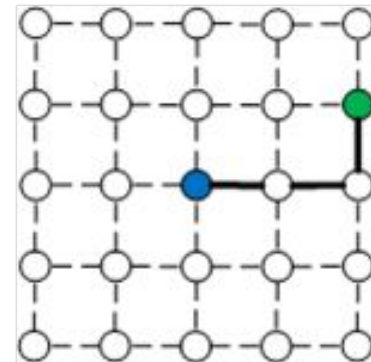
$$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3 \in \mathbb{B}$$



Конфигурация

- Множество положений частицы в системе \mathbb{K} : $|\mathbb{K}| < \infty$
- Конфигурация $\omega = (\omega_1, \dots, \omega_{|\mathbb{K}|}) \in A^{|\mathbb{K}|}$
- Отношение соседства: $\mathbb{K} \times \mathbb{K} \ni \{0,1\}$ $n(k, k') = \begin{cases} 1, & k, k' \text{ – соседи;} \\ 0, & \text{иначе} \end{cases}$
- Путь длиной m : $\bar{k} = (k_1, \dots, k_m)$, $\bar{k} \in \mathbb{K}^m$
 $n(k_i, k_{i+1}) = 1 \quad \forall i = \overline{1, m-1}$
- Расстояние $\rho(k, k')$ - длина кратчайшего пути между позициями $k \in \mathbb{K}$ и $k' \in \mathbb{K}$; $\rho(k, k') = \infty$, если такого пути не существует
- Окружение:

$$N_k^r = \{k' \in \mathbb{K} \mid \rho(k', k) \leq r\} \subseteq \mathbb{K}$$

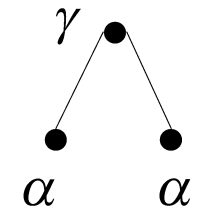


Взаимодействия

- Взаимодействие: $\phi_\alpha^K : A^{|\mathbb{K}|} \rightarrow A^{|\mathbb{K}|}$

- Взаимодействие составных частиц:

$$\phi_{\gamma[\alpha, \alpha']}^K(\omega) = \begin{cases} \phi_\alpha^K(\omega) & \text{с вероятностью } 1/2 \\ \phi_{\alpha'}^K(\omega) & \text{с вероятностью } 1/2 \end{cases}$$

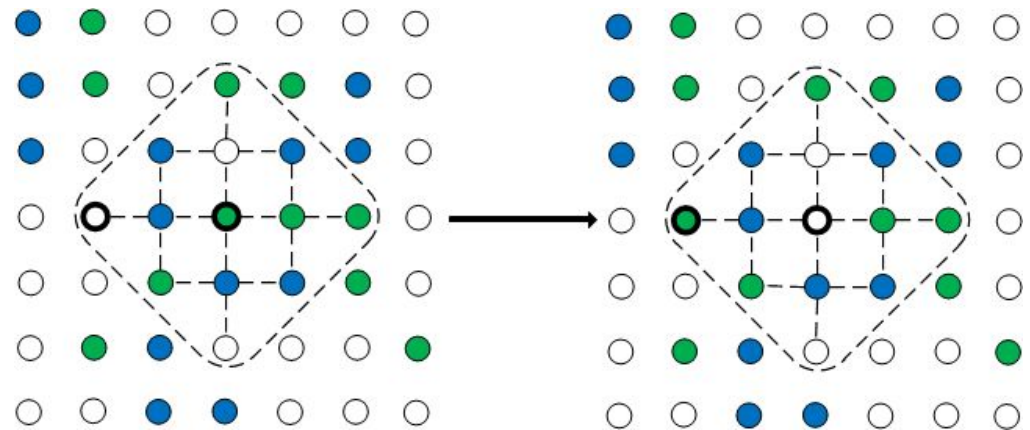


- Радиус действия: $r_\phi(\alpha) \quad \omega' = \phi_\alpha^K(\omega) \quad \omega'_{K'} = \omega_{K'} \quad \forall K' \in \mathbb{K} \setminus N_K^{r_\phi(\alpha)}$

- Пример: случайное блуждание

$$\phi_\beta^K(\omega) \quad r_\phi(\beta) = 2$$

$$(\beta, o) \xrightarrow{\beta} (o, \beta)$$

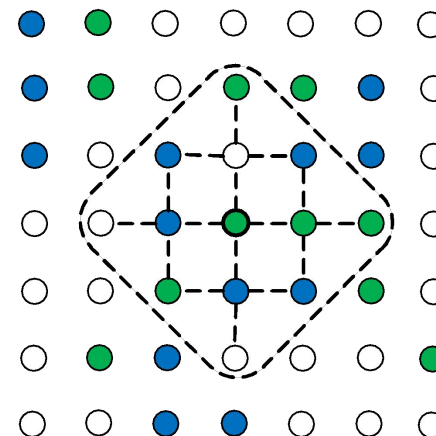


Напряженность

- Напряженность: $\varepsilon_{\alpha}^{\kappa} : A^{|\mathbb{K}|} \rightarrow \mathbb{R}$
- Напряженность базовой частицы

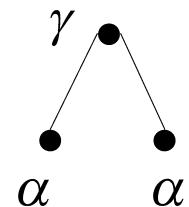
$$\varepsilon_{\beta}^{\kappa}(\omega) = \sum_{\kappa' \in N_{\kappa}^{\varepsilon(\beta)}} i_{\beta}^{\kappa, \kappa'}(\omega)$$

$$i_{\beta}^{\kappa, \kappa'}(\omega) = \begin{cases} C, & \text{если } \omega_{\kappa} = \omega_{\kappa'} = \beta \\ 0, & \text{иначе} \end{cases}$$



- Радиус действия: $r_{\varepsilon}(\alpha)$
- Напряженность составных частиц:

$$\varepsilon_{\gamma[\alpha, \alpha']}^{\kappa}(\omega) = \varepsilon_{\alpha}^{\kappa}(\omega) + \varepsilon_{\alpha'}^{\kappa}(\omega)$$



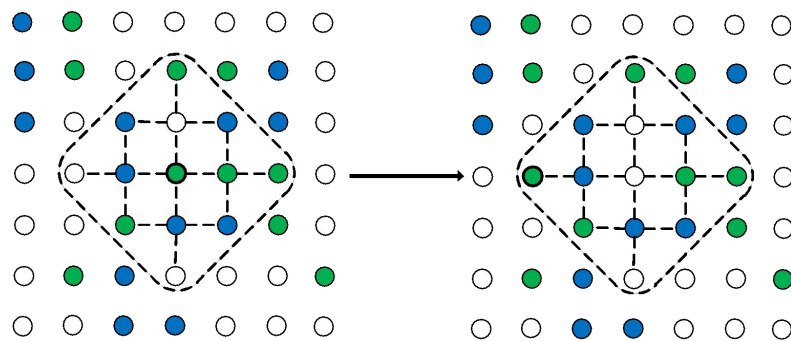
- Энергия конфигурации: $E(\omega) = \sum_{\kappa \in \mathbb{K}} \varepsilon_{\omega_{\kappa}}^{\kappa}(\omega)$

Динамика системы

- Процедура $Q: A^{|\mathcal{K}|} \rightarrow A^{|\mathcal{K}|}$, $\omega^{t+1} = Q(\omega^t)$

1. Выбрать $k \in \mathcal{K}$ с равномерной вероятностью $|\mathcal{K}|^{-1}$
2. Вычислить $\omega' = \phi_{\omega_k}^k(\omega^t)$
3. Вычислить $\Delta E = E(\omega') - E(\omega^t)$
4. Если $\Delta E < 0$, то $Q(\omega^t) = \omega'$
5. Если $\Delta E \geq 0$, то

$$Q(\omega^t) = \begin{cases} \omega' \text{ с вероятностью } e^{-\Delta E} \\ \omega \text{ с вероятностью } 1 - e^{-\Delta E} \end{cases}$$



- Исходная конфигурация: $\omega^0 \in A^{|\mathcal{K}|}$

$$\omega^0, \omega^1, \omega^2, \omega^3, \dots$$

Функция перехода

- Функция перехода $\omega \rightarrow \omega' = Q(\omega)$:

$$p(\omega, \omega') = q(\omega, \omega')g(\omega, \omega') \quad \omega \neq \omega'$$

- Выбор новой конфигурации $q(\omega, \omega')$:

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

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

- Принятие/отклонение выбранной конфигурации $g(\omega, \omega')$

$$g(\omega, \omega') = \min\{1, e^{-\Delta E(\omega, \omega')}\}$$

- Функция перехода за несколько шагов:

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

Состояние

- Состояние системы $\pi(\omega) \quad \pi \in \Pi$:

$$\pi(\omega) \geq 0 \quad \forall \omega \in A^{|\mathcal{K}|}$$

$$\sum_{\omega \in A^{|\mathcal{K}|}} \pi(\omega) = 1$$

- Изменение состояния под действием \mathcal{Q} :

$$\pi^{t+1}(\omega) = \sum_{\omega' \in A^{|\mathcal{K}|}} \pi^t(\omega') p(\omega', \omega)$$

- Равновесное состояние $\pi^* \in \Pi$:

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

Модель

- Модель: $s = \langle A, K, n(\cdot, \cdot), \varepsilon_\alpha^K(\cdot), \phi_\alpha^K(\cdot), \omega^o \rangle$
 - A - алфавит
 - K - множество позиций
 - $n(\cdot, \cdot)$ - отношение соседства
 - $\varepsilon_\alpha^K(\cdot)$ - напряженность
 - $\phi_\alpha^K(\cdot)$ - взаимодействие
 - ω^o - начальная конфигурация
 - Достижимые конфигурации: $\omega \rightarrow \omega' \quad \exists n \in \mathbf{N} : p_n(\omega, \omega') > 0$
 - Взаимно достижимые: $\omega' \leftrightarrow \omega \Leftrightarrow \omega' \rightarrow \omega \wedge \omega \rightarrow \omega'$
 - Множество достижимых конфигураций модели $\Omega \subseteq A^{|K|}$
- :
- $$\Omega = \{\omega \in A^{|K|} \mid \omega^o \sqsubseteq \omega\}$$

Теорема 1

Пусть $s = \langle A, K, n(\cdot, \cdot), \varepsilon_\alpha^K(\cdot), \phi_\alpha^K(\cdot), \omega^o \rangle$ - модель системы,
 $\Omega \subseteq A^{|\mathbb{K}|}$ - множество достижимых конфигураций модели,
и выполняются условия:

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

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

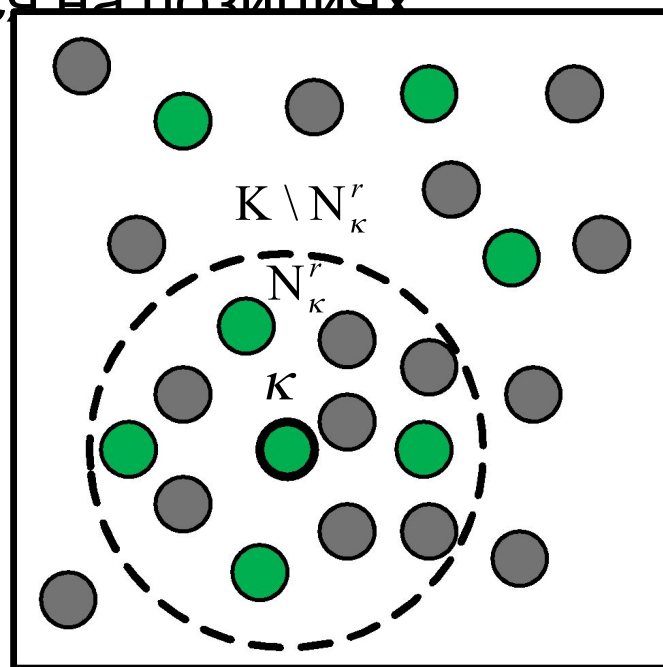
,
причем:

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

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

Теорема 2

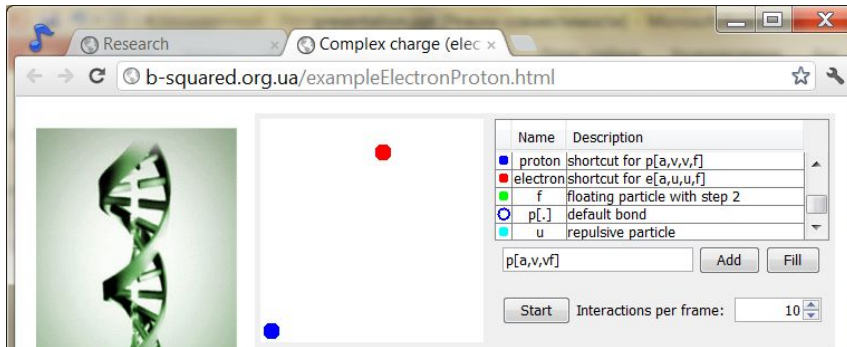
Пусть выполняются условия Теоремы 1, тогда можно указать такое число ϵ , что вероятность нахождения $\alpha \in A$ частицы на позиции i при фиксированных α_j на позициях $j \in K$ в равновесном состоянии не зависит от частиц, находящихся на позициях $j \in K \setminus N_\kappa^r$.



Примеры

- Случайное блуждание
- Притяжение/отталкивание
- Составные заряды
- Формирование связи
- Взаимодействие, зависящее от заряда
- Реакция Белоусова-Жаботинского
- Рибосома и мРНК

Пример 1: составные заряды



This example demonstrates how to build complex charges out of simple ones. Initially we have simple charges that only attract to or repulse from the charges of the same type. We are to create a pair of particles that would behave as electron and proton: electrons are attracted to protons and repulse from other electrons, and protons are attracted to electrons and repulse from other protons.

The set of basic particles $B = \{o, f, a, u, v\}$ where:

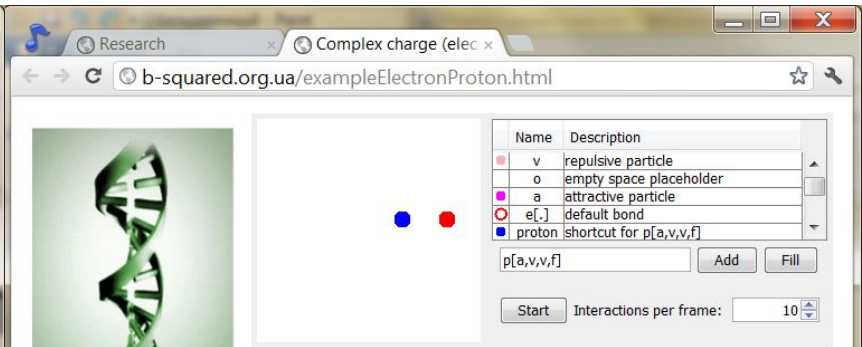
- o - empty placeholder, or water molecule;
- f - floating particle with step 2, ;
- a - charge with radius 2 and value -2 that attracts electrons to protons;
- u - charge with radius 2 and value 2 that is used for electron repulsion;
- v - charge with radius 2 and charge 2 that is used for proton repulsion.

The set of bonds $\Gamma = \{e, p\}$ where:

- e - the bond which is used to compose electrons from simple charges;
- p - the bond which is used to compose protons from simple charges.

One of the possible solution for such a pair would be: $electron = e[a, u, u, f]$ and $proton = p[a, v, v, f]$. You can type the actual particle names ($e[a, u, u, f]$, $p[a, v, v, f]$) or predefined shortcuts ($electron$, $proton$) into the corresponding field. Try how the following pairs of particles behave (each pair separately): (electron-electron), (proton-proton), (electron-proton). Hint: fill configuration with o to remove all particles.

Powered by Borys Biletskiyy © 2012



This example demonstrates how to build complex charges out of simple ones. Initially we have simple charges that only attract to or repulse from the charges of the same type. We are to create a pair of particles that would behave as electron and proton: electrons are attracted to protons and repulse from other electrons, and protons are attracted to electrons and repulse from other protons.

The set of basic particles $B = \{o, f, a, u, v\}$ where:

- o - empty placeholder, or water molecule;
- f - floating particle with step 2, ;
- a - charge with radius 2 and value -2 that attracts electrons to protons;
- u - charge with radius 2 and value 2 that is used for electron repulsion;
- v - charge with radius 2 and charge 2 that is used for proton repulsion.

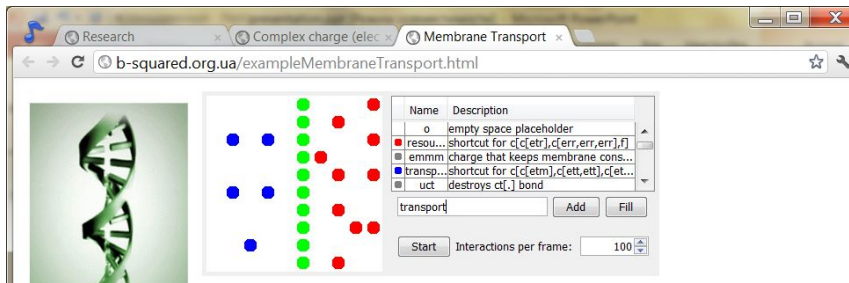
The set of bonds $\Gamma = \{e, p\}$ where:

- e - the bond which is used to compose electrons from simple charges;
- p - the bond which is used to compose protons from simple charges.

One of the possible solution for such a pair would be: $electron = e[a, u, u, f]$ and $proton = p[a, v, v, f]$. You can type the actual particle names ($e[a, u, u, f]$, $p[a, v, v, f]$) or predefined shortcuts ($electron$, $proton$) into the corresponding field. Try how the following pairs of particles behave (each pair separately): (electron-electron), (proton-proton), (electron-proton). Hint: fill configuration with o to remove all particles.

Powered by Borys Biletskiyy © 2012

Пример 2: мембранный транспорт



In this example we will program a transport particle for transporting some resource (for instance glucose molecules, which are used by cell to produce energy) through the membrane from the environment into the cell.

The set of basic particles $B = \{o, f, emm, etm, ett, emmm, err, etr, bet, uct\}$ where:

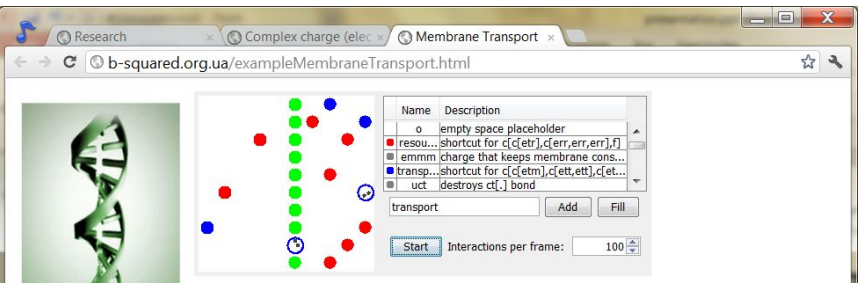
- o - empty placeholder, or water molecule, with no charge=0 and no interaction;
- f - floating particle with step 1; $(f, o) \rightarrow (o, f)$
- emm - charge that prevents binding of membrane particle with another membrane particle, radius = 0, charge = 1;
- etm - charge that supports binding of transport particle with membrane, radius = 0, charge = -0.25;
- ett - charge that prevents binding of transport particle with another transport particle, radius = 0, charge = 1;
- $emmm$ - charge that attracts membrane particles and keeps consistency of membrane, radius = 1, charge = -1;
- err - charge that prevents transport particle carrying a resource to bind to another resource, radius = 0, charge = 1;
- etr - charge that supports binding of transport particle with a resource, radius = 0, charge = -0.25;
- bet - interacting particle that creates ct bond: $(bet, \alpha) \rightarrow (ct|bet, \alpha), \alpha \neq \alpha$;
- uct - interacting particle that destroys ct bond: $(ct|bet, \alpha), \alpha \rightarrow, (bet, \alpha), \alpha \neq \alpha$.

The set of bonds $\Gamma = \{c, ct\}$ where:

- c - default bond that is used to compose particles;
- ct - bond that is used by transport particle to bind to membrane or to resource.

Type *resource* into the particle field and click on left part of configuration 10 times to create resource particles outside of the cell. Start simulation to make sure that resource particles can not get through the membrane directly. We are to create a particle inside the cell to get resource particles from left part of the configuration to the right part of it. Type *transport* (which is shortcut for $c|c|etm, c|ett, ett, c|etr, f, bet, uct$) and click 5 times on the right part of configuration to create 5 transport particles. You will see that after a while resource particles get uniformly distributed over the configuration. Hint: fill configuration with *o* to remove all particles.

Powered by Borys Biletskiy © 2012



In this example we will program a transport particle for transporting some resource (for instance glucose molecules, which are used by cell to produce energy) through the membrane from the environment into the cell.

The set of basic particles $B = \{o, f, emm, etm, ett, emmm, err, etr, bet, uct\}$ where:

- o - empty placeholder, or water molecule, with no charge=0 and no interaction;
- f - floating particle with step 1; $(f, o) \rightarrow (o, f)$
- emm - charge that prevents binding of membrane particle with another membrane particle, radius = 0, charge = 1;
- etm - charge that supports binding of transport particle with membrane, radius = 0, charge = -0.25;
- ett - charge that prevents binding of transport particle with another transport particle, radius = 0, charge = 1;
- $emmm$ - charge that attracts membrane particles and keeps consistency of membrane, radius = 1, charge = -1;
- err - charge that prevents transport particle carrying a resource to bind to another resource, radius = 0, charge = 1;
- etr - charge that supports binding of transport particle with a resource, radius = 0, charge = -0.25;
- bet - interacting particle that creates ct bond: $(bet, \alpha) \rightarrow (ct|bet, \alpha), \alpha \neq \alpha$;
- uct - interacting particle that destroys ct bond: $(ct|bet, \alpha), \alpha \rightarrow, (bet, \alpha), \alpha \neq \alpha$.

The set of bonds $\Gamma = \{c, ct\}$ where:

- c - default bond that is used to compose particles;
- ct - bond that is used by transport particle to bind to membrane or to resource.

Type *resource* into the particle field and click on left part of configuration 10 times to create resource particles outside of the cell. Start simulation to make sure that resource particles can not get through the membrane directly. We are to create a particle inside the cell to get resource particles from left part of the configuration to the right part of it. Type *transport* (which is shortcut for $c|c|etm, c|ett, ett, c|etr, f, bet, uct$) and click 5 times on the right part of configuration to create 5 transport particles. You will see that after a while resource particles get uniformly distributed over the configuration. Hint: fill configuration with *o* to remove all particles.

Powered by Borys Biletskiy © 2012

Пример 3: реакция Белоусова-Жаботинского

The image displays two side-by-side browser windows showing a simulation of a Belousov-Zhabotinsky (BZ) type reaction. Each window has a title bar with tabs for 'Aexample applet', 'Complex charge (elec...', and 'Membrane Transport'. The address bar shows 'b-squared.org.ua/exampleBz.html'. The main content area features a green DNA helix icon on the left, a list of navigation links (impressing, research, publications, about myself, contacts), and a central grid with scattered red and blue particles. To the right of the grid is a control panel with the following parameters:

| | |
|--------------|-----------|
| Temperature: | 1 |
| Beta: | 1 |
| Average E: | 3.9508770 |
| Average D: | 25.677147 |
| Swarm #: | 32 |
| Unswarm #: | 8 |

Below the grid are 'Start' and 'Stop' buttons. The text below the grid reads: 'This oscillating reaction was discovered by Belousov who worked on non-organic analog of Krebs cycle reactions.' At the bottom of each window is a video player titled 'Réaction oscillante' with a play button and a 'More info' link.

Спасибо за внимание

www.b-squared.org.ua