

**ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский)
федеральный университет"**

Сервис виртуальных конференций Pax Grid

**Биоинформатика и молекулярное
моделирование**

I Международная Интернет-Конференция

Казань, 25-26 сентября 2012 года

Сборник трудов

**Казань
"Казанский университет"
2012**

УДК 544;57;519.7(082)

ББК 41.2

Б63

**БИОИНФОРМАТИКА И МОЛЕКУЛЯРНОЕ
МОДЕЛИРОВАНИЕ** сборник трудов I международной

Интернет-конференции. Казань, 25 - 26 Сентября 2012 г.

Б63 /Редактор Акберова Н.И. - ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский) федеральный университет, Сервис виртуальных конференций Pax Grid.- Казань: Изд-во "Казанский университет", 2012. - 79с.

Сборник составлен по материалам, представленным участниками I международной Интернет-конференции "Биоинформатика и молекулярное моделирование". Конференция прошла с 25 - 26 Сентября 2012 года. Издание освещает вопросы моделирования в биологии, химии, медицине и фармацевтики. Так же в книге представлены модели технологических процессов. Рассмотрены примеры применения компьютерных методов в образовании. Книга рассчитана на научных работников, аспирантов, студентов, соответствующих специальностей.

Редактор: Акберова Н.И. - доц. зав. лаборатории биоинформатики и производственных наносистем



Материалы представлены в авторской
редакции

© ФГАОУ ВПО "Казанский (Приволжский)
федеральный университет, 2012

© Система виртуальных конференций Pax Grid,
2012

© Авторы, указанные в содержании, 2012

Оргкомитет

Председатель

- Д.К. Нургалиев - профессор, проректор по научной работе Казанского (Приволжского) федерального университета

Программный комитет

- Ф.К. Алимова - д.б.н. профессор, зав. кафедрой биохимии К(П)ФУ
- Н.И. Акберрова - доц. зав. лаборатории биоинформатики и производственных наносистем
- Д.С. Тарасов - к.б.н., ответст. за проведение конференции

Исполнительный оргкомитет:

- Изотова Е.Д. - координатор Pax Grid
- Алишева Д.А. - исполнительный секретарь

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОТЕНЦИАЛЬНО АМИЛОИДОГЕННЫХ БЕЛКОВ *SACCHAROMYCES CEREVIAE*

Антонец К.С., Нижников А.А.

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербургский Филиал Института общей генетики РАН

kirantonez@gmail.com

Амилоиды - это белки, формирующие упорядоченные агрегаты, обогащенные бета-структурными. Эти белки являются предметом особенного интереса исследователей в связи с тем, что многие из них вызывают летальные заболевания человека. Поэтому существенную научную значимость имеет исследование алгоритмов предсказания амилоидных свойств белков. Несмотря на крайне разнообразие амилоидогенных белков, определенные успехи были достигнуты лишь в исследовании сходства инфекционных амилоидов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. На основе анализа их последовательностей были выработаны два биоинформационных подхода к поиску потенциальных амилоидов. Первый, композиционный, подход основывался на обогащенности этих белков аспарагином и глутамином. Второй был направлен на выявление консенсуса последовательностей с использованием скрытых Марковских моделей. Мы провели сравнение наборов белков, ранее полученных другими авторами при помощи данных подходов, и установили, что их перекрывание составляет около 69.35 процента. Этот результат показывает, что критерий обогащенности первичных последовательностей аспарагином и глутамином, использованный при композиционном анализе, оказывается решающим фактором и в Марковской модели. Функциональный анализ набора из 238 потенциально амилоидогенных белков, полученного при перекрывании композиционного и Марковского подходов, показал, что в данном наборе более чем в 4 раза (статистически достоверно, $p \leq 0.05$) повышена частота белков, связывающих нуклеиновые кислоты, в сравнении с частотой таковых по дрожжевому протеому в целом. Данный результат является весьма существенным, так как свидетельствует в пользу неслучайной обогащенности белков, вовлеченных в регуляцию экспрессии генетического материала, аспарагином и глутамином, и, в конечном итоге, создает предпосылки для гипотезы о функциональной роли аспарагин-глутаминовых трактов.

Интернет-конференция "Биоинформатика и молекулярное моделирование"

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы. Работа выполнена за счет средств тематического плана НИР СПбГУ.

ИЗМЕРЕНИЯ В АКТИВНОМ ЦЕНТРЕ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗ МЫШЕЙ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ФЕРМЕНТОВ

Аюпов Р.Х., Акберрова Н.И., Тарасов Д.С.

Казанский (Приволжский) федеральный университет

aurusta@mail.ru

При изучении взаимодействия активных центров ферментов с лигандами для поиска специфичного взаимодействия большое значение имеет объем активной полости фермента, где предполагается расположение лиганда. Выявление специфичного строения активного центра фермента позволит блокировать конкретный белок, такие задачи стоят перед химиками-синтетиками и фармакологами при поиске новых лекарственных препаратов.

Целью работы является измерение по определенным реперным точкам расстояний между аминокислотными остатками, расположенными в активном центре. Аминокислотные остатки в белке имеют более и менее подвижные части. К первым относятся атомы, не участвующие в образование пептидной связи, среди которых наибольшей подвижностью обладают боковые радикалы, ко вторым относятся атомы С и N, образующие пептидные связи. Исходя из этого, было проведено два вида измерений: между подвижными частями и неподвижными. Для измерения были взяты аминокислотные остатки Asp74, Trp86, Ser203 (рис.1). В некоторых АХЭ позиции этих аминокислотных остатков отличаются на $\pm 1-3$. В качестве реперных точек из неподвижных частей взяты атомы N, образующие пептидную связь. Для измерения с подвижными частями были взяты атомы: О гидроксильной группы Ser203, О карбоксильной группы Trp86 и ближайший к активной полости О бокового радикала Asp74

В работе использовались ферменты ацетилхолинэстеразы (АХЭ) мыши (*Mus musculus*), структуры которых были взяты из PDB. Всего было найдено 44 структуры фермента, в 4 из них положение аминокислотного остатка Ser203 резко отличалось от остальных и поэтому они были исключены из рассмотрения (рис.2а-б).

Измерение расстояния между атомами проводилось в программе VMD. Измерялось расстояние между: N1-N2, N2-N3, N3-N1; O1-O2, O2-O3, O3-O1 (рис.1). Так среднее расстояние N(Ser203) и N(Trp86)

составляет $13,8 \pm 0,7$ Å, N(Trp86) и N(Asp74) - $8,6 \pm 0,6$ Å, N(Asp74) и N(Ser 203) - $17,5 \pm 1$ Å. Полученные значения говорят о том, что расстояние между Ser203 и Trp86, Trp86 и Asp74 более стабильны. Для атомов O: среднее расстояние O(Ser203) и O(Trp86) составляет $11,8 \pm 0,7$ Å, O(Trp86) и O(Asp74) - $8,1 \pm 1,8$ Å, O(Asp74) и O(Ser203) - $17,5 \pm 2,5$ Å. В данном случае наиболее стабильными оказываются расстояния между Ser203 и Trp86. Полученные данные могут иметь погрешности, так как при получении структуры фермента при помощи кристаллографического и рентгено-структурного анализов могли произойти ошибки в определении координат атомов. Полученные значения говорят о том, что боковые радикалы аминокислотных остатков играют важную роль при образовании активного центра фермента и могут существенно влиять на фермент-лигандные комплексы.

Перспективным является дальнейшее изучение активной полости фермента для выяснения структурных и функциональных частей, различия в строения которых привели бы к строгому специальному узнаванию лиганда.

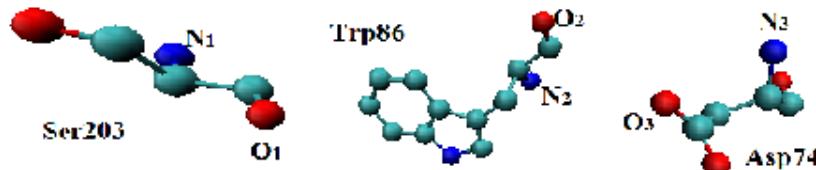


Рис. 1. Аминокислотные остатки активного центра фермента АХЭ

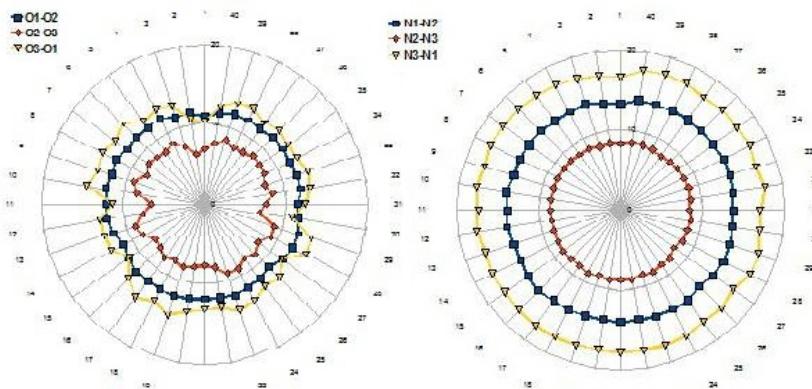


Рис. 2. а) Диапазон расстояний между атомами O 40 ферментов АХЭ; б) Диапазон расстояний между атомами N 40 ферментов АХЭ

**ДИНАМИКА «ВОРОТ» ВЕДУЩИХ В КАНАЛ АКТИВНОГО ЦЕНТРА
АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Аюпов Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С.

Казанский (Приволжский) федеральный университет

aurusta@mail.ru

При изучении структуры фермента особое внимание уделяется его активному центру, так как именно там происходит основные реакции взаимодействия с лигандом. Однако не меньшего внимания требует изучение проникновение лигандов в активную полость. В случае структуры фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) следует отметить наличие длинного канала ведущего в полость активного центра. «Воротами» данного канала служат 4 аминокислотных остатка Tyr72, Asp74, Trp279, Tyr334 (на примере АХЭ мыши 2JEY). На рисунке 1 показан размер «ворот»: Trp279×Asp74 и Тyg72×Tyg334 = 5.1×8.4 Å (по диагонали).

В связи с изучением новосинтезированных ингибиторов [1,2] нас заинтересовал вопрос насколько динамичны «ворота» в канал, возможно ли прохождения через них данных ингибиторов. Была проведена динамика в программе NAMD 2.8. Анализ динамики показал, что параметры «ворот» колеблются в пределах 7.11×9.98 Å, а максимальное значение достигает 8.95×10.48 Å. Параметры родоначальника синтезированных ингибиторов составляют 8,36 × 9,02 Å и динамика косвенно подтверждается возможность прохождения через «ворота» лиганда.

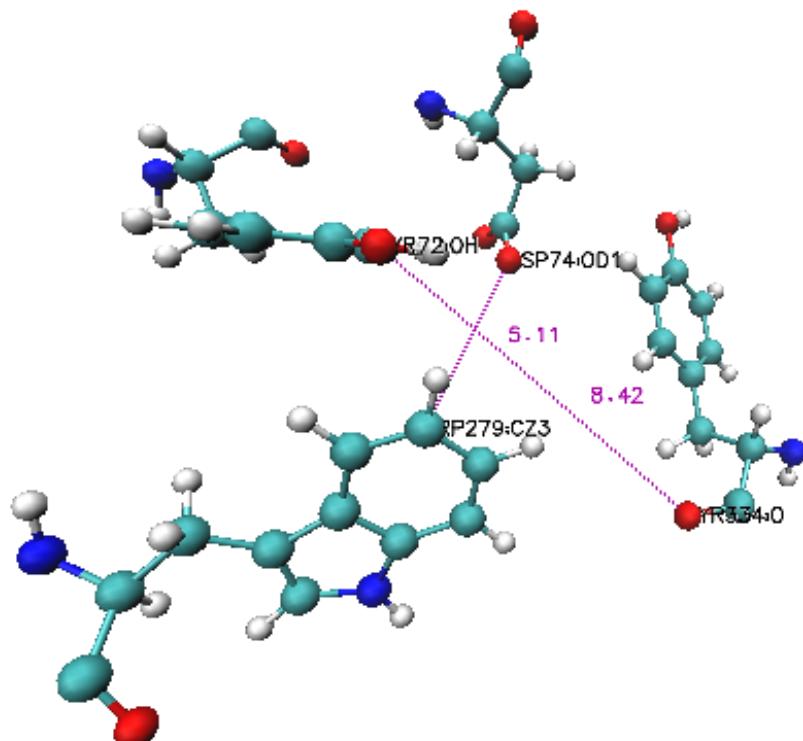


Рис. 1. Аминокислотные остатки активного центра фермента АХЭ

Литература

1. Аюпов, Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С.. Докинг производных пиридоксина в активном центре холинэстераз. // Учен.зап.Казан.ун-та. Сер.Естеств.Науки - 2011. - Т. 153, кн. 3. - С. 107-118.
2. Аюпов, Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С. Взаимодействие производного пиридоксина с активным центром ацетилхолинэстеразы // Учен.зап.Казан.ун-та. Сер.Естеств. науки - 2012.- Т. 154, кн. 2.

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК НА ЕЕ СИНТЕЗ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ

Гимаутдинова О.И., Кузнецов П.А., Панин Л.Е.

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет,
ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН

gimolga@yahoo.com

Метилирование ДНК - эпигенетический механизм регуляции экспрессии генов, который осуществляется по принципу «все или ничего». Восстановление статуса метилирования происходит после репликации ДНК [1]. В настоящее время малоизученной остается связь метилирования цитозинов с репликацией ДНК эукариот.

Ранее было показано, что в результате связывания *in vitro* ДНК с восстановленным стероидным гормоном - тетрагидрокортизолом (ТГК), в комплексе с основным белком липопротеинов высокой плотности - аполипопротеином А-I (апоА-I), образуются одноцепочечные участки, на которых инициируется транскрипция или копирование ДНК [2]. Стероидные гормоны с анаболическим действием: тетрагидрокортизол, андростерон, дегидроэпиандростерон, - в комплексе с апоA-I увеличивали скорость биосинтеза белка, а андростерон и ТГК регулировали скорость синтеза изолированной ДНК *in vitro* и активировали синтез ДНК в культуре гепатоцитов [3, 4].

Так как в наших работах показано, что комплексы стероид-апоА-I (ТГК, дегидроэпиандростерон-сульфат) связываются преимущественно с GC-содержащими последовательностями в изолированной ДНК [2], можно предположить, что степень метилирования CpG-«островков» отразится на проявлении регуляторных свойств указанных комплексов.

Регенерация печени после частичной гепатэктомии является хорошо разработанной моделью *in vivo* для изучения пролиферации клеток, включая репликацию ДНК [5]. В данной работе исследовали влияние комплекса ТГК-апоА-I на копирование ДНК, изолированной из регенерирующей печени крысы *Wistar* после частичной гепатэктомии в разные промежутки времени, сравнивая степени метилирования ДНК. Для сравнения степени метилирования ДНК из печени крыс до гепатэктомии и после 1,5 и 3 суток регенерации использовали гидролиз ДНК рестриктазами *Bst*HHI и *Fsp*4HI (Сибэнзим, Новосибирск), которые гидролизуют неметилированные последовательности вида: GCGC

(BstHHI) и GCNGC (Fsp4HI). Показано, что ДНК из регенерирующей печени более подвержена гидролизу рестриктазами по сравнению с контрольной, что свидетельствует о деметилировании ДНК при регенерации печени после гепатэктомии: через 1,5 суток наблюдали до 140% деметилирования, через 3 суток практически столько же по сравнению с контрольной ДНК. Контрольная ДНК (нативная) содержит метилированные основания, что согласуется с литературными данными, где она определяется как «полуметилированная» [1]. Обнаружено влияние статуса метилирования ДНК крысы на ее копирование, катализируемое фрагментом Кленова. ДНК, дополнительно метилированная с помощью метилтрансферазы M.Fsp4HI (Сибэнзим, Новосибирск), дает меньше продуктов копирования, чем исходная полуметилированная (табл.).

Таблица. Относительные количества новосинтезированных ³²P-фрагментов ДНК крысы, определенные при сканировании радиоавтографов, полученных после электрофореза в 15% ПААГ, с помощью программы BandScan [2]. После реакции копирования проводили гидролиз рестриктазой Fsp4HI.

Комплекс ТГК-апоА-І рассчитан на 1 т.п.н. ДНК. [α -³²P]dCTP с уд. акт. 1000 Ки/ммоль, шестизвездные рэндом-праймеры (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск).

№	Реакционные смеси при копировании	Кол-во ³² P-копий
1	ДНК + фрагмент Кленова	(95±2)%
2	ДНК + комплекс (1:0.2) + фрагмент Кленова	(88±2)%
3	ДНК + комплекс (1:1) + фрагмент Кленова	(105±2)%
4	ДНК + комплекс (1:2) + фрагмент Кленова	(94±2)%
5	метил-ДНК + фрагмент Кленова	(81±2)%
6	метил-ДНК + комплекс (1:0.2) + фрагмент Кленова	(83±2)%
7	метил-ДНК + комплекс (1:1) + фрагмент Кленова	(86±2)%
8	метил-ДНК + комплекс (1:2) + фрагмент Кленова	(55±3)%

За 100% принято количество всех ³²P-копий ДНК до гидролиза рестриктазой Fsp4HI размером менее 100 п.н.. Из табл. видно, что дополнительно метилированная ДНК копируется слабее (№ 5), чем полуметилированная (№ 1) на (14±2)%, но, в то же время, некоторая активация комплексом ТГК-апоА-І происходит (№ 7). Здесь наблюдается незначительная активация копирования комплексом полуметилированной ДНК (№ 3), т.к. основные длинные продукты копирования более 100 п.н. даже после расщепления рестриктазой не попадают в область регистрации (15-100 п.н.). Рестриктаза «разрезает» часть копированных фрагментов полуметилированной ДНК (№ 1-4), что и должно происходить, но видно, что после копирования в присутствии

комплекса гидролиз ^{32}P -копий рестриктазой идет более эффективно (№ 2-4), чем в его отсутствие (№ 1). Возможно, в копиях ДНК достаточно много сайтов для рестриктазы Fsp4HI. Это подтверждает ранее полученные результаты по воздействию комплекса ТГК-апоА-І на GC-содержащие сайты [2].

Деметилированная ДНК, изолированная из печени крысы через 1,5 суток после частичной гепатэктомии, копируется подобно контрольной ДНК, изолированной до резекции печени.

При этом происходит активация копирования ДНК комплексом ТГК-апоА-І и не происходит с кортизолом. На ДНК через 3 суток регенерации печени копирование ингибируется.

По-видимому, через 1,5 суток после гепатэктомии есть структуры ДНК, обеспечивающие репликацию, а через 3 суток их становится меньше, хотя по степени деметилирования эти препараты близки. Можно сделать вывод, что деметилирование оснований обеспечивает активацию процессов транскрипции, но не репликации ДНК. А гиперметилирование ДНК подавляет не только транскрипцию, но и, частично, репликацию. В целом связь метилирования цитозинов с репликацией ДНК носит более сложный характер, чем с экспрессией генов эукариот.

Литература

1. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика // Генетика. 2006. т. 42. с. 1186-1199.
2. Панин Л.Е. Структура сайтов взаимодействия ДНК эукариот с комплексами стероидный гормон-аполипопротеин А-І / Л.Е. Панин, О.И. Гимаутдинова, П.А. Кузнецов и др. // Молекул. биол. 2007. т. 41. с. 647-653.
3. Gimautdinova O.I. A transcription initiation with the participation of the tetrahydrocortisol-apoA-I complex / O.I. Gimautdinova, P.A. Kuznetsov, L.E. Panin // Proceed. Progres. Scient. Technol. for Human Health. Ukraina. 2003. p. 48-49.
4. Панин Л.Е. Взаимодействие аполипопротеинов А-І и Е в регуляции биосинтеза ДНК, РНК и белка в культуре гепатоцитов крыс / Л.Е. Панин, Д.В. Суменкова, Р.А. Князев, Л.М. Поляков // Бюллетень эксп. биологии и медицины. 2007. т. 12. с. 629-632.
5. Michalopoulos G.K. and DeFrances M.C. Liver Regeneration // Science.-1997. v. 276. p. 60-66.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛИНА В ПИЩЕВОМ РАЦИОНЕ КРЫС

Гусева М.В., Гусев В.Б.

Кафедра физиологии человека и животных биологического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова, Институт проблем управления
им. В.А. Трапезникова РАН

gusvbr@mail.ru

Известно, что холин является прямым селективным агонистом α_7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α_7 nAChRs) головного мозга и может оказывать положительное влияние на его когнитивные функции [1]. На основе полученной совокупности экспериментальных данных и литературных сведений об особенностях метаболизма холина, поступающего с пищей и синтезируемого в организме, и экспрессии α_7 nAChRs [2, 3] была построена имитационная модель, отражающая динамику плотности α_7 nAChRs в головном мозге, а также изменения в потреблении пищи, воды и приросте массы тела крыс при варьировании содержания холина в пище у здоровых крыс и при черепно-мозговой травме (ЧМТ). В основу моделирования был положен *принцип адекватности* [4]: модель, отражая качественные особенности поведения изучаемого объекта, не должна противоречить ни одному из результатов эксперимента.

Основные постулаты, принятые при построении модели:

- В организме существует механизм, гомеостаза холина по принципу обратной связи. В основе этого механизма лежат адаптационные процессы, сопровождающиеся изменением количества потребляемой пищи, воды и прироста массы тела.
- Изменения содержания холина в организме (в крови) могут оказывать селективное влияние на экспрессию α_7 nAChRs.

При построении модели степень экспрессии α_7 nAChRs в головном мозге выражали в условных единицах, соответствующих содержанию холина при стандартной диете (в норме): уровень 0,2 условных единиц соответствует содержанию холина в пище 0,2% и задает масштаб шкалы оцениваемой величины.

Результаты исследования. Опробованы гипотезы, дополнившие представления о функционировании механизмов гомеостаза холина у

интактных животных, а также рассчитана динамика вычисляемых показателей.

Применение холин-избыточной диеты (2% холина в сухом корме) сопровождается значительным увеличением плотности α_7 nAChRs в мозге через 1-2 недели, которое нормализуется к 4-й неделе (рис. 1).

Расчетные показатели изменения потребления пищи (рис. 2) и воды (график не приводится), а также прироста массы тела животных (рис. 3) после применения диеты с избыточным содержанием холина находятся в соответствии с экспериментальными данными. А именно: количество потребляемой пищи уменьшалось по сравнению с нормой; на фоне увеличения массы тела увеличивалась ее разность между животными, находящимися на стандартной и холин-избыточной диете. Средние значения расхождения расчетных показателей с экспериментальными в каждом из перечисленных случаев не превышали 0,01% от стандартных отклонений, равных 2.1, 7.4, 1.8 соответственно. Из полученных результатов следует, что повышенная экспрессия α_7 nAChRs в головном мозге ограничена временем реакций, направленных на гомеостазирование холина в организме, что составляет 1 – 2 недели у интактных крыс (см. рис. 1). Этот вывод является существенным дополнением для понимания механизмов действия холина. Важно еще раз подчеркнуть, что часть экспериментов выполнялась на здоровых (интактных) животных. Полученные результаты имеют существенное значение для последующих экспериментов, в частности, для сравнительного анализа и оценки состояния головного мозга и других параметров при черепно-мозговой травме (ЧМТ), а также для оценки эффективности лечения поврежденного мозга с использованием холина.

Животные получали холин с пищей в виде стандартной (0,2%) или избыточной (2% холина) диеты в течение 2-х недель до и 2-х недель после травмы. При этом к концу эксперимента отмечалось нарушение когнитивной функции в обеих группах животных. Однако степень когнитивных расстройств была менее выражена при использовании холин-избыточной диеты. На основании ранее представленной модели [5] был разработан метод оптимизации режима использования диеты, содержащей холин для минимизации неврологической патологии при ЧМТ.

Полученные нами результаты [2, 3] свидетельствуют о том, что содержание холина в здоровом организме поддерживается на постоянном уровне и изменение его содержания в пище не влияет на когнитивные функции мозга. При ЧМТ он обладает потенцией к снижению степени утраты познавательных функций и к изменению

других параметров состояния организма.

Расчетным путем на основе модели осуществлен подбор так называемой «терапевтической» диеты, которая позволила получить режим, способствующий пролонгации эффекта поддержания повышенного уровня экспрессии $\alpha 7$ nAChRs, что является важным условием для положительного влияния холина на травмированный мозг. Кривой 1 рисунка 4 представлена в условных единицах полученная на модели динамика экспрессии $\alpha 7$ nAChRs. На этом же рисунке кривыми 2 и 3 представлены соответственно стандартная и «терапевтическая» диеты в % содержания холина в корме.

Терапевтическое действие холина в случае нарушения состояния мозга может проявляться лишь при определенном режиме его применения.

Полученные в результате моделирования рекомендации могут служить основой для составления максимально эффективной диеты с использованием холина в конкретной клинической ситуации ЧМТ – «терапевтической диеты».

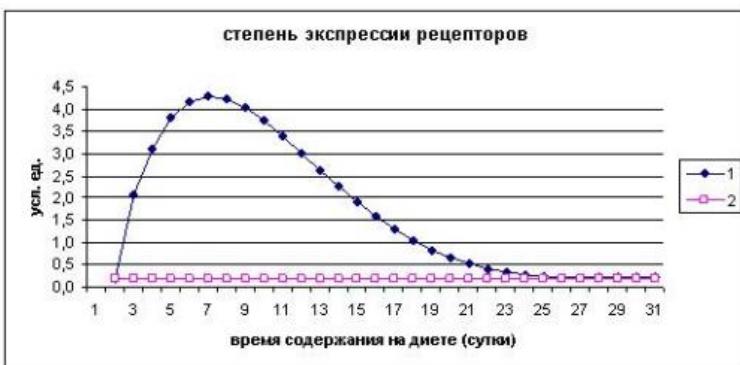


Рис. 1. Рассчитанная на модели динамика степени экспрессии $\alpha 7$ nAChRs при холин-избыточной (1) и стандартной (2) диетах у интактных животных



Рис. 2. Сравнение экспериментальных данных и результатов моделирования по уменьшению потребляемой пищи при холин-избыточной диете у интактных животных



Рис. 3. Сравнение экспериментальных данных и результатов моделирования по уменьшению прироста массы тела у интактных животных при холин-избыточной диете

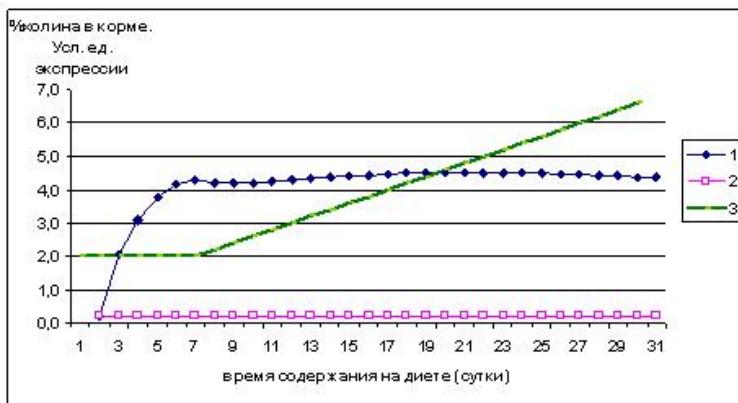


Рис. 4. Динамика степени экспрессии $\alpha 7$ nAChRs при применении «терапевтической» диеты в усл. ед. (1). Содержание холина в корме в %: при стандартной диете (2), при «терапевтической» диете (3)

Литература

1. Zeisel S.H. Nutritional importance of choline for brain development. //J Am Coll Nutr. 2004, Vol. 23, N6, Suppl., p. 621S-626S.
2. Guseva M.V., Hopkins D.M., Pauly J.R. An autoradiographic analysis of rat brain nicotinic receptor plasticity following dietary choline modification //Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2006, Jun 6. 84 (1), p. 26-34
3. Guseva M.V., Hopkins D.M., Scheff S.W., Pauly J.R. Dietary choline supplementation improves behavioral, histological, and neurochemical outcomes in a rat model of traumatic brain injury. //J Neurotrauma. 2008, Aug. 25(8), p. 975-983.
4. Mogilevskaya E., Bagrova N., Plyusnina T., et all. Kinetic modeling as a tool to integrate multilevel dynamic experimental data. //Methods Mol Biol. 2009, N563, p. 197-218.
5. М.В. Гусева, А.А. Каменский, В.Б. Гусев. Исследование динамики ответной реакции организма на изменение содержания холина в пищевом рационе крыс. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. №7, 2012, с. 11-13.

БИОТЕХНОГЕННЫЙ МОДУЛЬ ОБИТАНИЯ ХХI ВЕКА

Денисенко Е.В.

Казанский Государственный Архитектурно-Строительный Университет

e.v.denisenko@bk.ru

Проект направлен на решение проблем: кризиса устойчивого развития, предела антропогенного воздействия на биосферу. Решением является создание ультратехнологичного биосинтезированного архитектурного пространства в контексте коэволюционного развития человека и биосфера.

Биотехногенный модуль обитания - автономный, многофункциональный и эстетически разнообразный, интеллектуально растущий и развивающийся биоробот. Его основой является система организации живой материи - биомассы - синтеза природы и техногенности, выражющее единство формы и содержания. Биотехногенный модуль обитания представляет собой иные принципы организации пространства, архитектурную тектонику и новую парадигму на основе гармоничного перенесения принципов живой природы в архитектурное формообразование (биоконструктор).

Модуль обитания существует по принципу и подобию клетки живого организма с жизненными циклами: биосинтез, развитие, метаболизм, трансформируемость, свертываемость, утилизация. Архитектурные формы формируются из программируемой биомассы на основе фрактального подхода и NBIC-технологий.

Модульные образования формируют устойчивые системы объединений - кластер, микрополис и макрополис. Этот принцип позволяет устроить архитектурную среду в любой точке Земли. Связующим звеном является энергоинформационная сеть - разумная NBIC-субстанция, обеспечивающая жизнеспособность и глобальный контроль модулей и связей между ними.

Новая система обитания позволяет выстроить новую систему взаимоотношений с природой, восстановить экосистему, не нарушая ареалов дикой природы. Зарождение, жизненный цикл и самоутилизация модуля по времени истечения срока пользования происходят безвредно для окружающей среды. В основу модуля обитания заложена концепция ресурсосбережения: полная автономность за счет солнечной энергии, энергии воды и ветра, рециркуляция отходов, интеграция в любую среду

благодаря мимикрии и имитации.

Коадаптация биологического и технократического подходов гарантирует комплексный подход к решению поставленных задач и позволяет на высокотехнологичном уровне организовать и воссоздать живые природные системы в качестве архитектурного пространства, которое даст возможность вернуться к природе без потери социализации.



Рис. 1. Среда обитания. Биотехногенный модуль обитания XXI века (авторский коллаж).

Литература

1. материалы дипломной научно-исследовательской работы «Биотехногенный модуль обитания XXI века». Дипломанты: Денисенко Е.В., Нигматулина А.В. Научный руководитель: доктор архитектуры, профессор Айдарова Г.Н.

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДИФИКАЦИИ ИЗОТОПНОГО СОСТАВА ИХ ПИЩЕВОГО РАЦИОНА

Джимак С.С.¹, Басов А.А.², Барышев М.Г.², Болотин С.Н.¹, Федосов С.Р.²,
Власов Р.В³ Малышко В.В.²

¹ ФГБОУ ВПО Кубанский государственный университет, Россия,
г.Краснодар.

² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»

³ Минздравсоцразвития России, г.Краснодар.

son_sunytch79@mail.ru

В настоящее время проводится все больше исследований, посвященных изучению физиологических и биологических свойств воды с модифицированным изотопным составом (ВМИС), в том числе со сниженным содержанием дейтерия (ССД). Несмотря на то, что многие исследователи проводят экспериментальные работы с ВМИС с повышенным и со сниженным содержанием дейтерия (D), изучают физико-химические параметры изотопных разновидностей воды и влияние ВМИС на биологические объекты, вопрос о молекулярном механизме наблюдаемых биологических эффектов остается изученным недостаточно.

Наиболее существенно присутствие в воде тяжеловодородной модификации HD¹⁶O и HD¹⁸O (0,015%) и тяжелокислородной H₂¹⁸O (0,205%). Принимая во внимание тот факт, что масса атома протия (H) в два раза меньше атома дейтерия и в три раза меньше, чем атом трития (T), изотопный эффект, возникающий при замене атома протия на дейтерий или тритий, является наиболее существенным и способен оказывать воздействие на биологические системы, что описывается в некоторых работах как изотопный эффект тяжелой воды [1]. Следует отметить, что существенной особенностью изотопных эффектов ВМИС являются быстрота проявления и обратимость наблюдаемых феноменов. Наблюдаемые биологические явления при введении в биообъекты ВМИС пытаются объяснить первичными и/или вторичными изотопными эффектами дейтерия и трития в биохимических реакциях, а также изотопными эффектами самой ВМИС как растворителя.

Изотопные эффекты, появляющиеся при увеличении в воде количества тяжелых водородных атомов, представлены в большинстве

работ как отрицательные для живых систем, а увеличение атомов протия рассматривается как положительный фактор для организма: накопление дейтерия в клетках ведет к замедлению нервных процессов и скорости протекания важнейших энзимных реакций [1], даже незначительное уменьшение содержания дейтерия в воде делают ее сильнейшим биологическим стимулятором [2-5], при более низком содержании дейтерия в воде, последняя обладает большей биологической активностью [5-6]; выведение дейтерия из организма осуществляется только с помощью реакций изотопного обмена, для чего должна быть использована вода (напитки и пища) с пониженным содержанием дейтерия [7]; увеличение соотношения «дейтерий/протий» приводит к увеличению вероятности заболевания раком, поскольку дейтерий особенно необходим для быстроразмножающихся раковых клеток [8-11]. Одной из важнейших систем неспецифической резистентности организма является прооксидантно-антиоксидантная система, нарушение функционирования которой лежит в основе более 100 различных заболеваний, относящихся к группе свободнорадикальных патологий [12], поэтому изучение влияния ВМИС на показатели окислительного метаболизма у лабораторных животных представляется интересным для оценки потенциала их защитных систем.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы стало изучение окислительного метаболизма и моделирование молекулярных взаимодействий у лабораторных животных с помощью вводимой в их рацион воды с различным модифицированным изотопным составом.

Материалы и методы. Объектом исследования была кровь лабораторных животных (крысы-самцы) и гомогенаты печени. Животных разделили на три группы в зависимости от питьевого рациона: группа № 1 ($n=20$) получала дистиллиированную минерализованную воду (155 ppm), группа № 2 ($n=20$) – ВМИС ССД (100 ppm), группа № 3 ($n=20$) – ВМИС ССД (40 ppm). В течение 30 дней животные также получали стандартный рацион (зерновая смесь, хлеб, молоко). Определение концентрации дейтерия в плазме было проведено на импульсном ЯМР-спектрометре JEOL JNM-ECA 400MHz. Интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) определяли на хемилюминотестере ЛТ-01 производства НПО «Люмин» (г.Ростов-на-Дону) в модификации [13], состояние антиоксидантной системы (АОС) определяли с помощью анализатора антиоксидантной активности «Язу-01-AAA», производства ОАО НПО «Химавтоматика» по методу [14] в собственной модификации [15].

Результаты и обсуждение. Проведенными исследованиями было

установлено, что состояние прооксидантно-антиоксидантной системы – плазмы крови и гомогенатов тканей – имеют разнонаправленный характер при использовании воды с различным изотопным составом. Так в группе № 2 в плазме крови наблюдалось: снижение содержаниядейтерия на 23,3%, при этом отмечено повышение антиоксидантного потенциала на 6,2% (амперометрический показатель ($M\pm m$) = $1323,8\pm27,7$ нА \cdot с, $p<0,05$) и снижение интенсивности вспышки хемилюминесценции на 28,1% (максимальная вспышка хемилюминесценции ($M\pm m$) = $1,432\pm0,045$ усл.ед., $p<0,05$), в гомогенате печени СРО было снижено на 3,8%, в сравнении с показателями контрольной группы. У лабораторных животных группы № 3 в плазме крови отмечено: снижение содержания дейтерия на 35,5%, при этом выявлено снижение антиоксидантного потенциала на 4,4% (амперометрический показатель ($M\pm m$) = $1191,6\pm24,3$ нА \cdot с, $p>0,05$), при этом уровень хемилюминесценции значительно не изменяется (максимальная вспышка хемилюминесценции ($M\pm m$) = $2,016\pm0,052$ усл.ед., $p>0,05$), в гомогенате печени наблюдается повышение интенсивности вспышки хемилюминесценции на 5,0% (по данным люминол-индукционной H_2O_2 -зависимой хемилюминесценции).

Таким образом, показано, что ВМИС со сниженным содержанием дейтерия обладает способностью менять молекулярные взаимодействия в организме, в том числе оказывать влияние на процессы СРО и потенциал АОС у лабораторных животных. При этом более физиологическое воздействие на организм отмечено при использовании воды с умеренно сниженным содержанием дейтерия (100 ppm), нежели при использовании воды с показателем 40 ppm, которая в тканях биологически активных органов (например, печени), по-видимому, способна даже активировать процессы СРО, что может быть использовано при необходимости оказания стимулирующего влияния на организм с целью активации защитных систем. Также необходимо отметить, что быстрее и сильнее влияние ВМИС проявляется в жидких биологических средах организма, чем в органах и тканях, что связано с невысокой скоростью их изотопного обмена, а также, возможно, с наличием механизмов, поддерживающих определенное изотопные равновесие на клеточном и тканевом уровнях.

Выводы. Использование ВМИС со сниженным содержанием дейтерия позволяет изменять состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у лабораторных животных за счет молекулярных взаимодействий изотопов с биосубстратами, при этом чаще отмечено снижение скорости свободнорадикальных процессов, и в ряде случаев повышение

антиоксидантного потенциала, что возможно использовать для профилактики состояний, способных привести к развитию окислительного стресса.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (11-04-96523-р_юг_ц), государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, проект № 4.1755.2011.).

Литература

1. Лобышев В.Н., Калиниченко Л.П. Изотопные эффекты в биологических системах. М.: Наука, 1978-215с.
2. Родимое Б.Н., Маршунина А., Ягофарова Н. Действие снеговой воды на живые организмы. //Сельскохозяйственное производство Сибири и Дальнего Востока. - Томск, 1965. - №4. - С.56-57.
3. Синяк Ю.Е., Григорьев А.И., Гайдадымов В.В., Медникова Е.И., Лебедева З.Н., Гуськова Е.И. Метод получения бездействиевой воды и исследование ее влияния на физиологический статус японского перепела. //Космическая биология и авиакосмическая медицина. Материалы XI конференции. - 1998. - Т. II. - С.201.
4. Синяк Ю.Е., Григорьев А.И., Гайдадымов В.Б., Гурьева Т.С., Ленинских М.А. Бездействиевая вода в системах жизнеобеспечения: получение и исследование ее биологических свойств, 49-й Международный Астронавтический Конгресс, Мельбурн, Австралия, Тезисы докладов, IAF/IAA-98-G-4.04, 1998.
5. Синяк Ю.Е., Левинских М.А., Гайдадымов В.В., Гуськова Е.И., Сигналова О.Б., Дерендеева Т.А.. Влияние воды с пониженным содержанием дейтерия на культивирование высших растений: *Arabidopsis thaliana* и *Brassica gara*. Организм и окружающая среда: жизнеобеспечение и защита человека в экстремальных условиях. Материалы Российской конференции. Москва. - 2000. - Т . 2 . - С. 90.
6. Мухачев В.М. «Живая вода». М.: Наука. - 1975. - 143с.
7. Синяк Ю.Е., Григорьев А.И. Оптимальный изотопный состав биогенных химических элементов на борту пилотируемых космических аппаратов. Авиакосмическая и биологическая медицина, 1996, 30, №4, с. 26-31.
8. Bild W. Research concerning the radioprotective and immunostimulating effects of deuterium-depleted water. //Rom. J. Physiol. - 1999. - V. 36 (3-4). - P.205-218.
9. Антошина Е.Е., Турусов В.С. «Исследование медико-биологических свойств воды с измененным изотопным составом». Отчет института

- Канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - М., 2002.
10. Somlyai G. The biological effect of deuterium-depleted water. A possible new tool in cancer therapy" Anticancer Research International Journal.- Volume 21. Number 3A, May-June 2001..
11. Somlyai G. "Defeating cancer", Budapest,Akademiai Klado, 2002.
12. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита //Соросовский образовательный журнал. - 1999. - №1. - С.2-8.
13. Басов А.А., Павлюченко И.И., Плаксин А.М., Федосов С.Р. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминитестером LT-1 // Вестн. новых мед. технологий. - 2003. - Т. 10, № 4 - С. 67-68.
14. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках. // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). - 2008. - Т. LII, № 2. - С.130-135.
15. Басов А.А., Федосов С.Р., Канус И.С., Еремина Т.В., Пшидаток Д.В., Малышко В.В. Современные способы стандартизации антиоксидантных лекарственных средств и биологически активных добавок // Современные проблемы науки и образования. - 2006.- № 4. - Приложение № 1, с.149.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАЕКТОРИИ ПОДХОДА ИНСТРУМЕНТА ДОНОРА ВОДОРОДА (HDON) К АЛМАЗОИДНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Изотова Е.Д., Тарасов Д.С., Акберрова Н.И., Алишева Д.А.

Казанский (Приволжский) федеральный университет

izotova.e.d@gmail.com.

Идея проекта заключается в разработки и конструировании механических молекулярных машин и молекулярно-производственных систем. Особенностью которых является то, что синтез новых веществ будет осуществлен с точностью до место- положения отдельных атомов и он будет запрограммирован.

Работа закладывает базис создания принципиально новых устройств для медицины и биологии, таких как особо тонкие фильтрующие системы, системы доставки, медицинские нанороботы.

Для построение структур с заранее заданными свойствами и структурой необходим последовательный касад реакций. Ключевым шагом в механизме алмаза является использование Ge-замещенного адамантана (HDOn) для передачи водорода на депассивированную поверхность.

В работе представлен теоретический анализ оптимальной траектории подхода инструмента донора водорода (HDOn) к алмазоидной поверхности. Все расчеты проводились с использованием теории функционала плотности (DFT) в программе PC-GAMESS.

Расчет энергий производился с использованием функционала B3LYP в базисных наборах 6-311G (D, P) // 3-21G (2d, p).

При прямолинейном приближении вдоль C37 адомантана поверхности и Ge16 HDOn инструмента донора водорода минимум энергии наблюдается при 6,1 Å и составляет -0,5 эВ, при барьере 0,16 эВ.

Энергия системы при вращении инструмента относительно оси O-Ge16 изменяется незначительно 0,1 эВ.

Построенные 2d карты ППЭ при изменении фи и тета при R = 5.9Å, 6.1Å, 6.2Å говорят о том, что реакция происходит в узких диапазонах с выделением энергии.

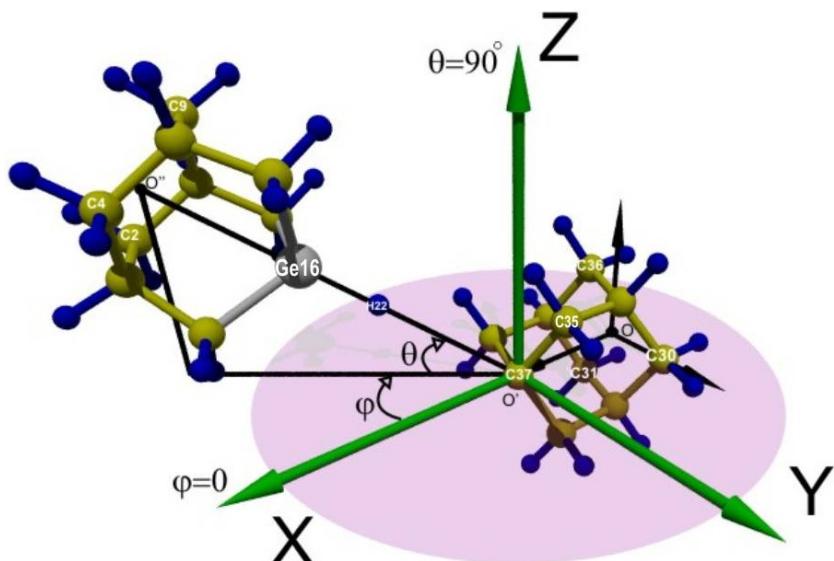


Рис. 1. Координатная система для позиционно-контролируемого переноса атома водорода H22 на атом углерода C37 адантана, изображены углы phi и theta, подписаны ключевые атомы; Система представлена при (ϕ , θ , ρ_0) = (+30 градусов, +30 градусов, 0 градусов);

ОНТОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ: ГЕНЕТИКО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

Жмудь А.А.

kultura-21-vek@rambler.ru

zalex@sibmail.ru

Введение.

Проблема старения живой природы и человека в частности, является актуальной уже не одну тысячу лет, но и к настоящему времени наука так и не достигла заметного прогресса в данной области. При этом известно, что временные характеристики старения различных объектов живой природы, в отдельных случаях, отличаются друг от друга в тысячи и даже миллионы раз. Исходя из указанного, можно предположить, что проблема старения – это не биологическая проблема в чистом виде, а существует некая Онтология Старения, которая современной наукой ещё не познана.

Информационные аспекты Онтологии Генома.

В современном понимании термина Генома Человека [1], по-видимому, прежде всего удалены его Онтологические аспекты. Скорее всего, это связано с естественным желанием естествознания отдалиться от метафизики, и идеалистических аспектов в науке [2,3].

В данной работе показано, что Онтологические аспекты проблемы Генома Живой Природы в целом и Человека в частности имеют большое значение и для проблемы старения. Более того, информационные аспекты "Генома Жизни" являются ключевыми, для временных параметров старения.

В частности, объективно, структура и другие характеристики гена не являются самодостаточными для воспроизведения живого организма, поскольку для этого, как минимум, необходимо материнское тело и его ресурсы.

С информационной точки зрения, и в частности с позиций теории ошибок, ген также не является самодостаточным для целей передачи информации.

Известно также, что информация о состоянии внешней среды существенным образом влияет на возрастное развитие биологических объектов.

Все это позволяет достаточно уверенно утверждать, что ключевые

проблемы старения связаны с Онтологией развития живой материи.

Литература

1. Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека.
Декларация ООН от 11.11.1997 г.
2. Ленин В.И. Материализм и Эмпириокритицизм. М., 1984 г.
3. Пьер Тейяр де Шарден. Феномен человека. АСТ, 2011 г.

QTL-АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ МЕЖСАМЦОВОЙ АГРЕССИИ У ДОМОВОЙ МЫШИ

Ключникова М.А., Вознесенская В.В.

ФГБУН Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН

klyuchnikova@gmail.com

Идентификация генетических детерминант агрессивного поведения вызывает некоторые сложности в связи с тем, что поведенческие признаки контролируются большим числом генов и находятся под влиянием целого ряда факторов внешней среды. Одним из современных подходов к определению локусов генов, контролирующих полигенные признаки, является метод картирования количественных признаков – QTL анализ (QTL - quantitative trait locus) [1]. В основе анализа лежит исследование ассоциаций фенотипических признаков в расщепляющейся популяции гибридов с их генотипами, определенными при помощи множественных ДНК- маркеров. Генетические линии лабораторных мышей, контрастные по проявлению изучаемого признака, представляют собой удобную модель для такого рода исследований. Самцы инбредной линии NZB/B1NJ (NZB) демонстрируют очень высокий уровень агрессивности по сравнению со многими другими линиями мышей [2,3] и, в частности, с CBA/J (CBA) [4]. Целью данной работы был поиск и анализ генетических локусов, ответственных за проявление межсамцовой агрессии.

В опытах использовали мышей линий CBA и NZB, реципрокных гибридов F1 (♀CBA X ♂NZB и ♀NZB X ♂CBA) и, соответственно, реципрокных гибридов F2 четырех типов. Уровень межсамцовой агрессии у мышей определяли в стандартном 6-минутном тесте «резидент-интрудер» [5]. ДНК для генотипирования выделяли из хвостов мышей при помощи NaOH/Трис метода [6], а также готовых наборов (QIAGEN-Gentra, США). Для гибридов F2 были определены генотипы по 99 микросателлитным маркерам ($n=88$) и 41 SNP маркеру ($n=178$), полиморфным для родительских линий мышей и расположенных на всех аутосомах и X хромосоме (ср. расстояние около 12 см). Ассоциации между фенотипами и ДНК-маркерами у гибридов F2 анализировали при помощи алгоритмов, включенных в пакет анализа R/QTL версии 1.10-27 [7]. В качестве статистической оценки для представления результатов приведена LOD оценка (logarithm of the odds

ratio). Пороги для достоверных сцеплений были вычислены при помощи пермутационных тестов. Были приняты уровни значимости: предположительный $p<0.63$ и достоверный $p<0.05$ [8].

Анализ QTL показал, что на 8, 10 и 1 хромосомах мыши расположены несколько предположительных локусов, контролирующих разные показатели межсамцовой агрессии.

Таблица 1. Результаты анализа QTL.

ПА	Хромосома	Маркер	LOD оценка	Позиция, Mb	Позиция, сМ (ДИ)	ANOVA, p
1	8	D8Mit205	2.83*	51.92	21.4 (5-35)	0.02
2	8	Rs4227112	2.55*	34.68	8.52 (0-36)	0.0046
	1	D3Mit217	2.04*	32.8	36.36 (0-53)	0.03
3	8	Rs4227112	2.83*	34.68	8.52 (0-30)	0.0025
	10	Rs3693721	3.33* П	122.24	69.2 (58-82)	0.02

Примечания к таблице 2: ПА - показатели агрессивного поведения: 1-латентный период первой атаки ($\ln(x)$), 2-максимальная интенсивность атак, 3-средняя интенсивность атак; маркер - ДНК-маркер, наиболее близкий к пику QTL; позиция - положение маркера на хромосоме в Mb (NCBI 37), в сМ; LOD оценка для маркера определена при картировании (ЕМ-алгоритм); * - достоверность LOD оценок (пермутационный тест, $n=1000$): *- $p<0.63$ - предположительные; П - анализ выполнен с учетом фактора отцовского влияния в качестве интерактивной ковариаты; ДИ - доверительный интервал, падение LOD оценки на 1.5 ед. относительно пика; ANOVA, p - уровень значимости, определенный при помощи ANOVA Крускала-Уоллиса, фактор - генотип (NZB, CBA или гетерозигота).

Полученные данные указывают на перспективность более детального исследования роли локусов на 8й хромосоме в регуляции агрессивного поведения млекопитающих. В пределах определенного доверительного интервала 28-82 Mb локализовано большое количество генов, имеющих отношение к регуляции поведения животных, в том числе гены адренергического рецептора Adrb3, холинергических рецепторов Chrnb3, Chrna6, ген рецептора минералокортикоидов Nr3c2, ген белка неурегулина-1 Nrg1, имеющего влияние на развитие мозга и механизмы пластичности. В недавнем исследовании было показано, что нокаут трансмембранных доменов неурегулина-1 у мыши приводит к повышенной межсамцовой агрессии [9].

Исследование поддержано грантами МК-709.2012.4 и РФФИ 12-04-32-079.

Литература

1. Abiola O., Angel J.M., Avner P., Bachmanov A.A., Belknap J.K., et al. //Nat Rev Genet. 2003. V.4. N. 11. P.911-916.
2. Roubertoux P.L., Carlier M. //Behav Genet. 1988. V.18. N. 2. P.175-184.
3. Roubertoux P.L., Guillot P.V., Mortaud S., Pratte M., Jamon M., et al. //Eur J Pharmacol. 2005. V.526. N. 1-3. P.172-185.
4. Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J. // Chem. Senses. 2002. V. 27. № 7. A. 79.
5. Fuller J.L., Hahn M.E. //Behav Genet. 1976. V.6. N. 4. P.391-406.
6. Truett G.E., Heeger P., Mynatt R.L., Truett A.A., Walker J.A., et al.// Biotechniques. 2000. V.29. N. 1. P.52, 54.
7. Broman K.W. // Genetics. 2003. V.163. N. 3. P.1169-1175.
8. Lander E., Kruglyak L. // Nat Genet. 1995. V.11. N. 3. P.241-247.
9. O'Tuathaigh C.M., O'Connor A.M., O'Sullivan G.J., Lai D., Harvey R., et al. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008. V.32. N. 2. P.462-466.

ТУННЕЛЬНЫЙ БЕЗЫЗЛУЧАТЕЛЬНЫЙ ПЕРЕНОС ПРОТОНА В МОЛЕКУЛАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФЛУКТУАЦИЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ПОЛЯРНОЙ СРЕДЫ ОКРУЖЕНИЯ

Колесник Р.Э.

ГУСП Уфимское

rek01@mail.ru

Теоретические исследования динамики и кинетики процессов переноса протона и атома водорода занимают особое место в химической кинетике. Ввиду значительных квантовых эффектов к ним во многих случаях неприменима теория переходного состояния. Туннельный перенос протона в электронно – возбужденном состоянии представляет также фундаментальный интерес в приложениях к биологическим системам. Недавно выполнен обзор по методам расчета переноса протона [1], поэтому данная задача все еще остается актуальной .

Наше рассмотрение произведем на основе квазиклассического метода , движение протонов описываем классически, а амплитуду перехода по квантовой механике.

Такой подход был развит в работах Р. Маркуса и других авторов [2-13] .

Ограничимся приближением двух протонных термов с близкими значениями энергий. Будем полагать, что соответствующая разность энергий $\Delta_{21} \gg kT$, так что вероятности активационных процессов пренебрежимо малы. Существование электрических полей полярной среды окружения может приводить к флуктуациям, при которых эффективная энергетическая щель Δ_{21} исчезает из-за штарковских смещений уровней и реализуется туннельный безызлучательный переход. Если характерное время изменения флуктуации среды окружения много больше времени туннелирования, то скорость безызлучательного перехода будет возрастать с ростом интенсивности флуктуаций.

В настоящей работе будет принята во внимание более реалистичная модель примесной молекулы, учитывающая изменение колебательных частот при протонном переходе, что, как отмечалось в [14-16], может значительно изменить скорость безызлучательного перехода. Полярную среду окружения будем характеризовать гаусс-марковской автокорреляционной функцией

$$\phi(t_1, t_2) = B_0^2 \exp(-\gamma |t_1 - t_2|). \quad (1)$$

Здесь B_0^2 - интенсивность шума, зависящая от температуры, $\gamma = 1/\tau_c$. Параметр теории b/k (см. ниже), определяющий температурную зависимость скорости безызлучательного перехода, во многом определяется выбором модели среды окружения. Для низкочастотной классической среды окружения $B_0^2 \sim T$.

Рассмотрим двухтермовую молекулу, адиабатические потенциалы которой учитывают изменение как положения ядер, так и их колебательных частот в протонных состояниях 1 и 2. Нас будет интересовать туннельный переход системы из состояния 1 в состояние 2 по пути ab (см. рис. 1). Предполагаем, что для колебательных частот в состоянии 1 (ω_1) и в состоянии 2 (ω_2) выполнено условие $\omega_1 \gg \omega_2$ ($\hbar\omega_1 \gg kT$). Это условие приводит к тому, что низкочастотная полярная среда окружения будет более сильно взаимодействовать с низкочастотным (ω_2) молекулярным колебанием в конечном состоянии 2, и для простоты пренебрежем воздействием колебаний среды окружения на колебательную моду с частотой ω_1 в начальном протонном состоянии. Колебательные гамильтонианы в протонных состояниях

$$H_{1,2} = -\frac{\hbar^2}{2m_i} \frac{\partial^2}{\partial q^2} + U_{1,2}(q),$$

1, 2 имеют вид

$$U_1(q) = \frac{m\omega_1^2}{2}q^2, \quad (2)$$

$$U_2(q) = \frac{m\omega_2^2}{2}q^2 - v(\bar{q})(q - \bar{q}) - f(t)q$$

\bar{q} - точка пересечения колебательных термов (см. рис. 1). m_i - масса осциллятора,

m - масса протона, причем $m_i \gg m$.

Сила $f(t)$ представляет собой гаусс-марковский процесс с корреляционной функцией (1). Скорость туннельного безизлучательного процесса после усреднений может быть представлена в виде

$$W_{21} = \frac{V_{21}^2}{\hbar^2} 2 \operatorname{Re} \int_0^\infty dt \exp(iE_0 t / \hbar) I_{21}(t), \quad (3)$$

$$I_{21}(t) = \int dq \int dq' \phi_0(q) \langle K(qt | q') \rangle \phi_0(q') \quad (4)$$

Здесь V_{21} - матричный элемент перехода 1→2, $\varepsilon_0 = (1/2)m\omega_1^2\bar{q}^2$, $E_0 = \varepsilon_0 + v(\bar{q})\sqrt{\varepsilon_0} \times \sqrt{2/m\omega_1^2}$, $\phi_0(q)$ - волновая функция основного состояния осциллятора с частотой ω_1 , $K(qt | q')$ - функция Грина, определяемая гамильтонианом H_2 . Угловыми скобками обозначено усреднение по реализации случайного процесса $f(t)$. Запишем функцию Грина $K(qt | q')$ в виде функционального интеграла:

$$K(qt | q') = \int Dq(t) \exp \left\{ \frac{i}{\hbar} S(qt | q') \right\}. \quad (5)$$

Здесь $S(qt | q')$ - классическое действие:

$$S(qt | q') = \int_0^t dt \left[\frac{m}{2} \dot{q}^2 - \frac{m\omega_2^2}{2} q^2 + (v + f(t))q \right].$$

Континуальный интеграл (5) вычисляется по траекториям $q(t)$, удовлетворяющим граничным условиям $q(0)=q'$, $q(t)=q$. Вычисление среднего по реализациям случайного процесса $f(t)$ дает

$$\left\langle \exp\left(\frac{i}{\hbar} \int_0^t dt f(t) q(t)\right) \right\rangle = \exp\left(\frac{1}{2} \left(\frac{i}{\hbar}\right)^2 \int_0^t dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 q(t_1) f(t_1, t_2) q(t_2)\right). \quad (6)$$

Усредненную функцию Грина $\langle K(qt | q') \rangle$ можно записать как

$$\langle K(qt | q') \rangle = \int Dq(t) \exp\left(\frac{i}{\hbar} S_{\text{eff}}(qt | q')\right). \quad (7)$$

Эффективное действие $S_{\text{eff}}(qt | q')$ имеет вид

$$S_{\text{eff}} = \int_0^t dt \left[\frac{m}{2} q^2 - \frac{m}{2} \omega_0^2 q^2 + vq + \frac{iB_0^2}{2\hbar} \int_0^s ds \exp(-\gamma |t-s|) q(s) \right]. \quad (8)$$

Экстремальная траектория $q(t)$, минимизирующая действие $S_{\text{eff}}(qt | q')$ удовлетворяет уравнению

$$\ddot{q} + \omega_0^2 q = \frac{iB_0^2}{\hbar m} \int_0^t ds \exp(-\gamma |t-s|) q(s) + \frac{v}{m}. \quad (9)$$

Эффективное действие на экстремальной траектории (9) имеет вид

$$S_{\text{eff}}^{(cl)}(qt | q') = \frac{m}{2} q \dot{q} \Big|_0^t + \frac{1}{2} v \int_0^t dt q(t). \quad (10)$$

Континуальный интеграл (7) с экспоненциальной точностью можно записать как [17]

$$\langle K(qt | q') \rangle = \left[-\frac{1}{2\pi\hbar i} \frac{\partial^2 S_{\text{eff}}^{(cl)}}{\partial q \partial q'} \right]^{1/2} \exp\left[\frac{1}{\hbar} S_{\text{eff}}^{(cl)}(qt | q')\right], \quad (11)$$

Отметим, что предэкспоненциальный множитель не зависит от q, q' , так как экстремальная траектория $q(t)$ есть линейная форма по q, q' . Следовательно, выражение (11) для усредненной функции $\langle K(qt | q') \rangle$ является точным. Интегродифференциальное уравнение (9) можно привести к дифференциальному уравнению четвертого порядка:

$$Q^{(4)} + (\omega_0^3 - \gamma^2) Q^{(2)} - (2i\gamma D + \gamma^2 \omega_0^2) Q = 0, \quad (12)$$

$$Q = q - A, \quad A = \frac{F_0 \gamma^2}{2i\gamma D + \gamma^2 \omega_0^2}, \quad D = \frac{B_0^2}{\hbar m}, \quad F_0 = \frac{v}{m},$$

Две дополнительные константы интегрирования определяем из уравнения (9) в точках $t=0, t=t$. Подставляя (11) в выражение для производящей функции (4) и вычисляя элементарные гауссовские интегралы по q, q' , находим $I_{21}(t)$; затем по формуле (3) определим скорость безызлучательного перехода. Решение граничной задачи (9), (12) очень громоздко. Рассмотрим поэтому предельные случаи медленных флуктуаций среды окружения.

В пределе медленных флуктуаций среды окружения ($k \ll 1, b/k \gg 1$) экстремальная траектория имеет вид

$$q(t) = \frac{q - q'}{t} t + q' + \frac{1}{2} \frac{F_0 + (1/2)D(q+q')t}{1 + (Dt^3/12)} (t^2 - \pi^2). \quad (15)$$

Используя (10), (11), (15), получим следующее выражение для производящей функции в случае медленных флюктуаций среды окружения:

$$I_{21}(x) = \frac{1}{\sqrt{1+ix/2}} \times \frac{\sqrt{1-ibx}}{\sqrt{1+(bx^2/2)(1+ix/6)}} \times \exp\left[-\frac{V_0^2}{4} x^2 \frac{1+ix/6}{1+(bx^2/2)(1+ix/6)}\right]. \quad (16)$$

Здесь $x = \omega/\nu$, $V_0^2 = \nu^2/\hbar m \omega_1^3$. В случае медленных флюктуаций, при значениях параметров $V_0^2 \ll 1$, $\Delta_{21} > \hbar \omega$ общее выражение (3) для скорости безызлучательного туннельного перехода может быть преобразовано для достаточно широкого потенциального барьера к виду

$$W_{21} = W_{21}^{(0)} \exp\left(-\frac{2B_0^2}{V_0^2} \xi^2\right), \quad (25)$$

$W_{21}^{(0)}$ - константа, не зависящая от температуры, есть скорость процесса в отсутствии внешней среды окружения и сводится к выражению

$$W_{21}^{(0)} = \frac{\sqrt{2\pi}}{\xi_0} \exp(-2\xi_0) \exp\left(-\frac{4\varepsilon_0^{3/2}}{3\nu}\right), \xi_0 = \frac{E_0}{\hbar \omega_1} \quad (26)$$

Здесь ν - частота скорости перехода. А для x получаем выражение

$$\xi = \frac{1}{3} \frac{\varepsilon_0^{3/2}}{V_0} - \frac{\varepsilon_0}{\hbar \omega_1} (\sqrt{2} - 1).$$

Температурная зависимость скорости перехода определяется выражением (26). На рис. 2 приведена зависимость вероятности туннельного перехода от параметра b , при фиксированном значении остальных параметров. В модели среды окружения, где $(b \propto T)$, из рис. 2 видно, что скорость безызлучательного перехода увеличивается с интенсивностью флюктуаций и ростом температуры.

Приведенный выше анализ температурной зависимости скоростей туннельного перехода протонно-колебательной системы при низких температурах показывает, что полярная среда окружения с частотами $(\nu/\hbar \nu \propto kT)$ существенно влияет на скорость безызлучательного перехода. В случае медленных флюктуаций среды окружения при определенном выборе параметров системы получается увеличение скорости перехода с ростом температуры [18-20].

*Данная работа была начата в сотрудничестве с академиком
В. А. Коварским, светлой памяти которого и посвящается*

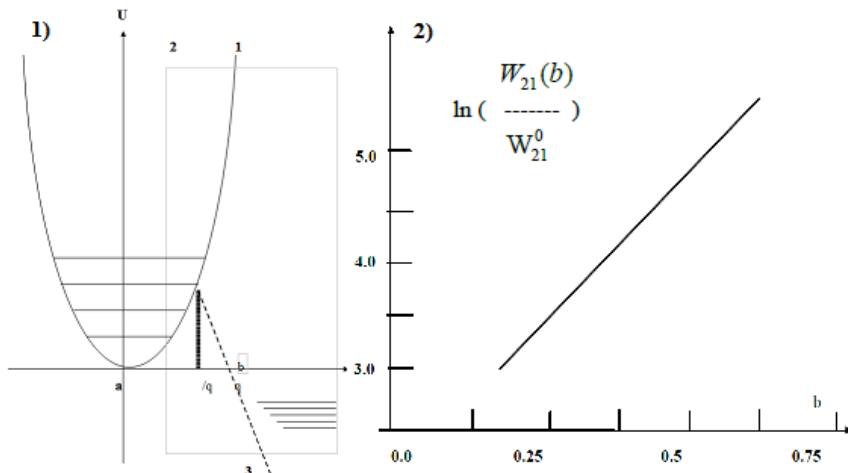


Рис. 1. Кривые 1, 2 соответствуют различным протонным термам молекулы, прямая 3 – отталкивающему терму молекулы, \bar{q} – точка пересечения, ab – путь туннелирования.

Рис. 2. Зависимость вероятности туннельного безизлучательного перехода от параметра b (W_{21}^0 – вероятность туннельного перехода в отсутствие среды. $W_{21}^{(0)} = W_{21}(b=0) = 0.0096 \times 10^{-11}$)

Литература

1. М В Базилевский , М В Венер . Успехи Химии , т.72, т1. 3-39, 2003.
2. Г. Эйринг, С.Т. Лин, С.М. Лин, Основы химической кинетики, Мир, Москва (1983).
3. В.И. Гольданский, Л.И. Трахтенберг, В.Н. Флеров, Туннельные явления в химической кинетике, Наука, Москва (1986).
4. I. Rins and J. Jortner, J. Chem. Phys. 87, 2090 (1987).
5. Л.Д. Зусман, ТЭХ 15, 227 (1979).
6. A.I. Burstein and A.G. Kofman, Chem. Phys. 40, 289 (1979).
7. И.Ш. Авербух, В.А. Коварский, А.А. Мосяк, Н.Ф. Перельман, ТМФ 81, 271 (1989).
8. A.O. Caldeira and Leggett, Phys. Rev. Lett. 46, 211 (1981).
9. Н.Н. Корст, В.И. Ошеров, ЖЭТФ 51, 825 (1966).
10. V.I. Osharov, J. Chem. Phys. 47, 3885 (1967).
11. R.H. Dicke, Phys. Rev. 89, 472 (1953).
12. С.С. Ахманов, Ю.Е. Дьяков, А.С. Чиркин, Введение в статистическую радиофизику и оптику, Наука, Москва (1981).

13. А.И. Герман, В.А. Коварский, Н.Ф. Перельман, ЖЭТФ 106, 801 (1994).
14. М.Д. Франк-Каменецкий, А.В. Лукашин, УФН 116, 193 (1975).
15. Э.С. Медведев, В.И. Ошеров, Теория безызлучательных переходов в многоатомных молекулах, Наука, Москва (1983).
16. R. Engelman, Non-Radiative Decay of Ions and Molecules in Solids, North-Holland Publ. Co., Amsterdam (1979).
17. Р. Фейнман, А. Хибс, Квантовая механика и интегралы по траекториям, Мир, Москва (1968).
18. V. Kovarskii, L. Chernysh and A. Belousov, Phys. Stat. Sol. (B) 123, 345 (1984).
19. D. De Vault, J.H. Parkes and B. Chance, Nature 215, 642 (1967).
20. Э.Г. Петров, Физика переноса заряда в биосистемах, Наукова думка, Киев (1984).

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КАЛИЕВОГО ТОКА ВОЛОСКОВЫХ КЛЕТОК 1-ГО ТИПА В ВЕСТИБУЛЯРНЫХ РЕЦЕПТОРАХ ЖИВОТНЫХ

Куликовская Н.В., Курилов В.И., Камышанова Е.

МГУ им. М.В.Ломоносова, мех-мат ф-т

nvkpostb@mail.ru

Нашей задачей является создание математической модели, которая позволила бы воспроизводить с достаточной точностью временную картину возникновения спайков регулярных и нерегулярных афферентов вестибулярной системы млекопитающих при быстрых ориентировочных поворотах головы. Особенное внимание было уделено моделированию процессов в волосковой клетке 1-го типа, так как при быстрых движениях головы возможно наибольшее информационное значение имеют ответы иррегулярных афферентов, которые иннервируют именно волосковые клетки 1-го типа. Решение этой задачи представляет интерес по двум причинам. Во-первых, быстрые произвольные движения головы наиболее часто встречаются в повседневной жизни человека. Вторая же причина заключается в том, что до сих пор в литературе нет четкой модели волосковых клеток первого типа и модели главного калиевого тока в таких клетках.

Клетки 1-го типа имеют форму амфоры с закругленным дном и полностью размещены в бокалообразной полости дендрита нейрона. Эфферентные волокна образуют синаптические окончания на афферентных волокнах, связанных с клетками I типа, но не на теле самой волосковой клетки. Эксперименты показывают, что 90-95% в общем токе таких клеток принадлежат калиевому току с очень высокой проводимостью в области потенциала покоя и активацией при сильно поляризованных потенциалах. С функциональной точки зрения, область активации K_{Low} -наиболее интригующая особенность этого тока. Относительно отрицательная область активации означает, что многие клетки 1-го типа имеют необычно низкое входное сопротивление в области потенциала покоя и, как следствие этого, их ответы на входящий ток трансдукции имеют относительно быстрый рост во времени и низкий коэффициент усиления. Этот ток не инактивируется при долго удерживаемом потенциале мембранны, но быстро деактивируется при его падении.

Изменение токов, регистрируемое в опытах на целой клетке и от единичных каналов при режимах Volt-Clamp, может соответствовать кинетической схеме канала, включающей три последовательных перехода между двумя закрытыми и одним открытым состоянием.

Мы выполнили исследование тока согласно традициям Ходчкина-Хаксли при такой кинетической схеме, используя результаты опытов приведённых в литературе [2,3,4,5]. Оказалось, что для восстановления всех интенсивностей переходов в предполагаемой кинетической схеме канала с двумя закрытыми и одним открытым состоянием достаточно обычных опытов по протоколу Volt-Clamp. Нам кажется, что единая методика описания K_{Low} (главного калиевого тока волосковых клеток 1-го типа) с помощью кинетической схемы с тремя последовательными состояниями и соответствующей ей системы обыкновенных дифференциальных уравнений Колмогорова будет полезным инструментом при моделировании рецепторного потенциала при конкретных входных стимулах, так как содержит достаточное количество параметров (по три для каждой интенсивности) чтобы передать особенности зарегистрированного в опытах тока.

(Мы начали обозначать интенсивности переходов между состояниями канала не с единицы, т.к. точное число закрытых состояний может быть и большим, но различить их невозможно). Схема соответствует ситуации, когда канал может находиться в одном из трёх состояний, переходы между которыми происходят в случайные моменты времени. Эти моменты времени образуют четыре независимых между собой пуассоновских потока событий, каждый из них со своей интенсивностью. Интенсивности зависят только от потенциала клеточной мембранны. Поведение такой вероятностной системы во времени задаёт Марковский случайный процесс с непрерывным временем и конечным числом состояний. Составим для такой схемы уравнения Колмогорова для вероятностей состояний системы (1).

Найти стационарные значения для вероятностей всех трёх состояний канала можно если предположить, что потенциал мембранны остаётся фиксированным достаточно долго (как происходит при опытах по протоколу Volt-Clamp) и все интенсивности переходов зависят только от V - фиксированного значения потенциала, так как при этом кинетика ионного канала описывается системой линейных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами.

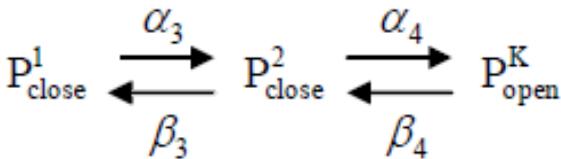


Рис 1. Кинетическая схема калиевого канала

уравнения Колмогорова для вероятностей состояний системы:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{\text{close}}^1}{dt} &= \alpha_3 P_{\text{close}}^1 + \beta_3 P_{\text{close}}^2 \\ \frac{dP_{\text{close}}^2}{dt} &= -\alpha_3 P_{\text{close}}^1 + \beta_4 P_{\text{open}}^K - \beta_3 P_{\text{close}}^2 + \alpha_3 P_{\text{close}}^1 \quad (1) \\ \frac{dP_{\text{open}}^K}{dt} &= -\beta_4 P_{\text{open}}^K + \alpha_4 P_{\text{close}}^2 \end{aligned}$$

При решении этих уравнений следует учитывать условие нормировки:

$$P_{\text{close}}^1 + P_{\text{close}}^2 + P_{\text{open}}^K = 1$$

Обозначим

$$C_2 = \alpha_3(V) + \alpha_4(V) + \beta_3(V) + \beta_4(V),$$

$$C_1 = \alpha_3(V) \cdot \beta_4(V) + \beta_3(V) \cdot \beta_4(V) + \alpha_3(V) \cdot \alpha_4(V), \quad (2)$$

$$C_0 = \alpha_3(V) \cdot \alpha_4(V),$$

тогда стационарные решения будут иметь вид

$$\text{st}P_{\text{open}}^K = \frac{C_0}{C_1} \quad \text{st}P_{\text{close}}^2 = \frac{\alpha_3 \beta_4}{C_1} \quad \text{st}P_{\text{close}}^1 = \frac{\beta_3 \beta_4}{C_1} \quad (3)$$

Решение системы (1) для P_{open}^K при переходе из начального состояния при $V=V_{\text{hold}}$ в новое состояние при фиксированном потенциале $V=V_{\text{test}}$ определяется постоянными $\alpha_i(V_{\text{test}})$, $\beta_i(V_{\text{test}})$ и имеет вид

$$P_{\text{open}}^K = \frac{C_0}{C_1} + A e^{-\lambda_1 t} + B e^{-\lambda_2 t}, \quad (4)$$

$$\text{где } \lambda_1 = \frac{(C_2 + \sqrt{C_2^2 - 4C_1})}{2}, \quad \lambda_2 = \frac{(C_2 - \sqrt{C_2^2 - 4C_1})}{2} \quad (5)$$

$$A = \frac{\alpha_4 P_{close}^2(V_{hold}) + (\lambda_2 - \beta_4) P_{open}^K(V_{hold}) - \lambda_2 \frac{C_0}{C_1}}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad (6)$$

$$B = \frac{\alpha_4 P_{close}^2(V_{hold}) + (\lambda_1 - \beta_4) P_{open}^K(V_{hold}) - \lambda_1 \frac{C_0}{C_1}}{\lambda_1 - \lambda_2}$$

Заметим, что величины А и В существенно зависят и от интенсивностей переходов при потенциале V_{test} , и от потенциала V_{hold} .

На основании полученных выше формул, связывающих значения корней характеристического уравнения и интенсивности переходов, можно получить некоторые выводы. Известно [1], что α_3, α_4 возрастают при увеличении потенциала, а β_3, β_4 , наоборот, стремятся к нулю. Поэтому при деполяризации мембраны, когда $V > -60\text{mV}$, можно считать, что интенсивности обратных переходов β_3, β_4 становятся много меньше, чем α_3, α_4 . Предполагая $\beta_3 \approx 0, \beta_4 \approx 0$, получим: $C_1 \approx \alpha_3 \cdot \alpha_4, C_2 \approx \alpha_3 + \alpha_4$,

откуда следует, что

$$\lambda_{1,2} \approx \left[\alpha_3 + \alpha_4 \pm (\alpha_4 - \alpha_3) \right] / 2 \quad (7).$$

Если взять внутреннюю скобку со знаком «+» то получим большее значение корня, которое будет соответствовать большей интенсивности α_4 и более быстрой постоянной времени т.к.

$$\alpha_4 = \lambda_1 = \frac{1}{\tau_{fast}}. \quad (8)$$

Аналогично, при знаке «-» в выражении (7), получим значение интенсивности, соответствующее медленной постоянной времени $\alpha_3 = \lambda_2 = \frac{1}{\tau_{slow}}$ (8')

Эти рассуждения справедливы только для процессов активации. Чтобы определить интенсивности переходов при наступлении сильной поляризации клеточной мембранны, когда $V < -60\text{mV}$ и происходит деактивация каналов калия, можно использовать аналогичный приём, но допустив, что $\alpha_3 \ll \beta_3, \alpha_4 \ll \beta_4$.

Однако, возникает трудность при «склеивании» результатов, полученных на диапазонах активации и деактивации в области потенциалов близких к потенциальному покоя. Эти затруднения можно исключить алгоритмически или при более тщательном подборе протоколов регистрации токов.

Традиционный метод получения характеристик тока с помощью протоколов Volt-Clamp остаётся необходимым для определения параметров вольтависимых интенсивностей переходов между состояниями в кинетической схеме каналов, так как именно из аппроксимации трасс тока с использованием формул (4) определяются таблицы для постоянных времени $\tau_{slow}(V)$ и $\tau_{fast}(V)$. На основании этих экспериментальных таблиц можно провести приближение $\tau_{slow}(V)$ и $\tau_{fast}(V)$ экспоненциальными функциями с несколькими свободными параметрами, например, с использованием трёх параметров:

$$fitting(\tau_{(V)}) = k_1 + e^{-\frac{V+k_2}{k_3}}.$$

При таком приближении легко определить и параметры для интенсивностей согласно (8), (8') на диапазонах активации и деактивации. Если теперь «склеить» функции $\alpha_3(V), \alpha_4(V), \beta_3(V), \beta_4(V)$, то мы получим их единое представление как функций потенциала во всём его диапазоне.

Литература

1. Рубин А.Б. Биофизика. В 2-х томах, изд. МГУ, 2004.
2. Rusch, Eatock «A delayed rectifier in utricular hair cells.» J of Neurophysiol, V76, No2, 1996
3. Chen and Eatock R. A., «Major Potassium Conductance in Type I Hair Cells From Rat Semicircular Canals». 2000
5. Brichta A. M., Aubert A., Eatock R. A., Goldberg J. M. «Regional Analysis of Whole Cell Currents From Hair Cells of the Turtle Posterior Crista» 2002
6. Ricci A. J., Rennie-K. J., Correia M. J. «The delayed rectifier, IKI, is the major conductance in type I vestibular hair cells across vestibular end organs.» Eur J Physiol (1996) 432 : 34-42

**МОДЕЛИРОВАНИЕ 3D-СТРУКТУРЫ ФОСФОЛИПАЗЫ А1 ИЗ
НАРУЖНОЙ МЕМБРАНЫ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ БАКТЕРИИ
*YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS***

ЛЛихацкая Г.Н., Файзулина Н.М., Баходина С.И., Исаева М.П., Трифонов Е.В., Тарасов Г.В., Нурминский Е.А., Соловьева Т.Ф.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Тихookeанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО
РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт автоматики и процессов управления ДВО РАН

galin@piboc.dvo.ru

Пространственная структура белка - ключ к пониманию его функциональной активности. Структурная биоинформатика - новая научная область, которая использует методы компьютерного моделирования для установления пространственной структуры белков и макромолекулярных комплексов. Прогресс структурной биоинформатики обусловлен бурным развитием геномики, расшифровкой нескольких сотен геномов про- и эукариотических организмов и переходом биологии в постгеномную эру. Получение пространственных структур белков с использованием методов и подходов структурной биоинформатики играет ведущую роль в решении проблемы сокращения разрыва между количеством белков с расшифрованными нуклеотидными последовательностями и количеством белков с экспериментально установленными пространственными структурами [1]. В последние годы в ТИБОХ ДВО РАН сделаны значительные успехи в установлении нуклеотидных последовательностей белков и пептидов и накоплен обширный материал по биологическим свойствам изучаемых белков. Информация о пространственных структурах белков, полученная с помощью методов структурной биоинформатики, углубляет знания о свойствах белков и позволяет выяснить особенности функционирования белков на атомном уровне. Недавно расшифрованы геномы грамотрицательных бактерий рода *Yersinia* патогенных для человека. Анализ геномов показал, что ген *pldA* кодирует структуру фосфолипазы А1 наружных мембран грамотрицательных бактерий *иерсиний*, которая для некоторых бактерий является фактором вирулентности. Фосфолипаза А1 (EC 3.1.1.32) - фермент, который катализирует гидролиз жирных кислот в положении sn-1 фосфолипидов [2]. Продуктами

реакции гидролиза фосфолипазы A1 являются свободная жирная кислота и 2-ацил-лизофосфолипид. В настоящее время отсутствуют рентгеноструктурные данные о пространственной структуре фосфолипаз A1 бактерий рода *Yersinia*. Получение структурной информации для этих ферментов актуально и с теоретической, и с практической точки зрения. В данной работе проведено сравнение аминокислотных последовательностей фосфолипаз A1 из наружных мембран бактерий рода *Yersinia*, кодируемых геном *pldA*. Построены теоретические модели пространственных структур мономера и димера фосфолипазы A1 *Yersinia pseudotuberculosis* и проведен анализ функционально важных остатков. Аминокислотная последовательность фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis*, которая использовалась для моделирования пространственной структуры, идентична последовательности A7FD86 в базе UniProt (<http://www.uniprot.org/>). Анализ последовательности проведен с помощью базы UniProt и с помощью программы MOE [3]. Анализ аминокислотной последовательности фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* показал, что в базе PDB имеется белок с установленной структурой, степень идентичности аминокислотных остатков с которым составляет 72%. Для построения теоретических моделей пространственной структуры фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* в мономерной и димерной формах в качестве прототипов использовались кристаллические структуры мономерной и димерной форм фосфолипазы A1 *E. coli* (коды PDB 1QD5 и 1QD6). С помощью программы MOE проводили выравнивание аминокислотной последовательности фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* и прототипа и построение модели с использованием потенциала сил AMBER99. Методом сравнительного моделирования с помощью программы MOE построены теоретические модели пространственных структур мономера и димера фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis*, которые приведены на рисунках 1 и 2. Структура мономера фосфолипазы A1 оптимизировалась методом минимизации энергии с потенциалом сил Amber99 в программе MOE и методом молекулярной динамики с использованием пакета GROMACS 4.5 на кластере SMH11 ЦКП ДВО РАН «Дальневосточный вычислительный ресурс» в ИАПУ ДВО РАН. Суперпозиция C α -атомов модели фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* и прототипа фосфолипазы A1 *E. coli* показала, что величина среднеквадратичного отклонения положения всех C α -атомов составляет 0,6 Å. Структура мономера фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* представляет собой β -боченок образованный антипараллельными β -тяжами и сжатый по периметру со стороны C- и N- концов (рис. 1). Анализ структуры мономера, показал,

что структура мономера стабилизируется водородными связями (97 связей), гидрофобными контактами (50 контактов) и ионными связями (20 связей). Конформационный анализ, проведенный методом расчета нормальных мод, показал, что наибольшие конформационные изменения наблюдаются в области внешних и внутренних петель. Структура димера фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* построена методом суперпозиции с димером фосфолипазы A1 *E. coli* с помощью программы MOE (рис. 2). Димер является функционально активной формой фосфолипазы A1 и имеет два сайта связывания для ионов Ca^{2+} и два активных центра, в образовании которых участвуют оба мономера. Каталитическими остатками фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* являются His162 и Ser 164 и с ними взаимодействует ингибитор при суперпозиции структур фосфолипаз A1 *Y. pseudotuberculosis* и *E. coli* (рис. 2). Анализ контактов в димерах фосфолипаз A1 *Y. pseudotuberculosis* и *E. coli* показал, что структура димеров стабилизируется водородными связями и гидрофобными контактами. В димере фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* межмономерные водородные связи, расположенные в области внешних и внутренних петель, образуют остатки 1His46-2His257, 1Ser123-2Lys205, 1Lys205-2Ser123, 1His257-2His46. Остатки, расположенные в нижней части области контакта мономеров, образуют 13 гидрофобных контактов. Кристаллическая структура фосфолипазы A1 *E. coli* стабилизируется 3-мя водородными и 10-ю гидрофобными контактами. Фосфолипаза A1 является интегральным белком наружных мембран грамотрицательных бактерий и это проявляется в характерном положении остатков триптофана в структуре димера в виде «ожерелья», расположенного на границе водной и липидной фаз (рис. 3, а). Трансмембранные положение димера фосфолипазы A1 проявляется и в распределении электростатического потенциала на его поверхности (рис.3, б). Заряженные участки локализованы в области петель и электронейтральные участки расположены внутри липидного бислоя. Таким образом, впервые получены полноатомные модели 3D-структур мономера и димера фосфолипазы A1 *Y. pseudotuberculosis* высокой точности, которые необходимы для более глубокого понимания свойств, функциональной активности и механизма действия на клетки макроорганизма данного фермента.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта ДВО РАН 12-III-A-05-054.

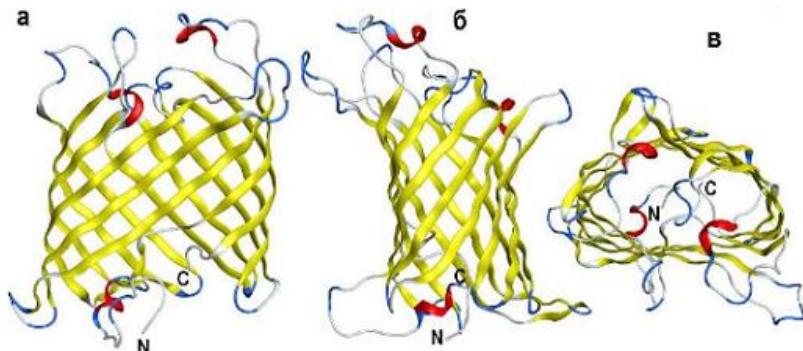


Рис.1. Теоретическая модель 3D-структуры фосфолипазы А1 из наружной мембраны бактерии *Yersinia pseudotuberculosis*, построенная с помощью программы MOE с использованием в качестве прототипа кристаллической структуры фосфолипазы А1 *E. coli* (PDB 1QD5). Структура белка показана в виде ленточной диаграммы, β -тяжки показаны голубым цветом, α -спирали показаны красным цветом. Вид сбоку на β -бочонок фосфолипазы А1 (а, б) и вид сверху (в).

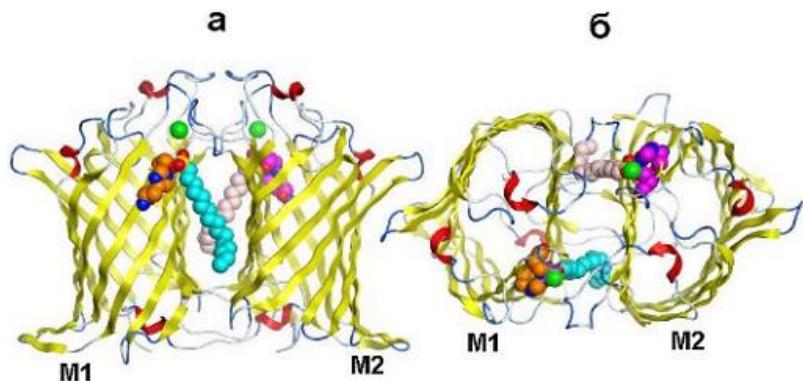


Рис.2. Модель 3D-структуры димера фосфолипазы А1 из наружной мембраны бактерии *Yersinia pseudotuberculosis*, построенная с помощью программы MOE с использованием в качестве прототипа кристаллической структуры димера фосфолипазы А1 *E. coli* (код PDB 1QD6). Структура белка показана в виде ленточной диаграммы на рисунках а-в, вид сбоку (а, в) и вид сверху (б). На рисунке в объемном виде показаны аминокислотные остатки активного центра мономеров M1 и M2 (оранжевым и сиреневым цветом), ингибитора (голубым и розовым цветом) и ионы Ca (зеленым цветом).

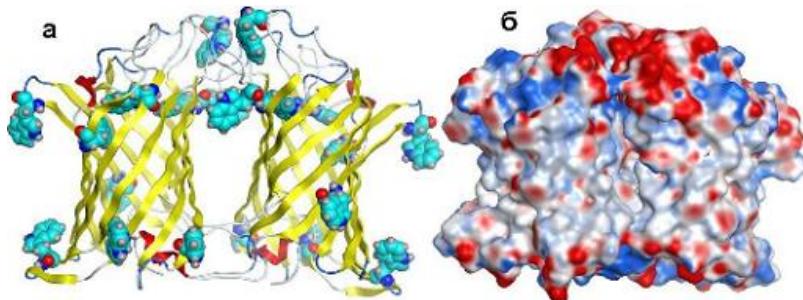


Рис.3. Анализ молекулярной поверхности димера фосфолипазы А1 *Yersinia pseudotuberculosis*. Положение остатков триптофана в димере фосфолипазы А1 (а). Остатки триптофана показаны в объемном виде голубым цветом. Молекулярная поверхность и электростатический потенциал димера фосфолипазы А1 (б). Электроотрицательные участки показаны красным цветом, электроположительные участки – синим цветом, электронейтральные – серым цветом.

Литература

1. Хельтье Х.-Д., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование. Теория и практика / пер с англ.: М.: БИНОМ. Лаборатория знаний - 2010. - 318 с
2. Richmond G.S., Smith T.K. Phospholipases A(1) // Int J Mol Sci. 2011. V.12. N 1:588-612
3. Molecular Operating Environment (MOE), 2011.10; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite №910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2011

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ИНФОРМАЦИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ

Миргородская

КНУ им. Т. Шевченка

schatz-nata@mail.ru

Работа посвящена исследованию внедрения в компьютерную науку ``биологических'' методов анализа информации и генетических алгоритмов, а именно к задаче моделирования пространственной структуры белка. Рассматривается функционирование алгоритма FASTA на последовательности взятой из электронной библиотеки NCBI GenBank и основные алгоритмы множественного выравнивания с использованием сервера CLUSTALW.

(3 D-фолдинг) - предсказание пространственной структуры белков по аминокислотной последовательности, т.е. по последовательности нуклеотидных пар в ДНК, на сегодня актуальным вопросом компьютерной биологии, поскольку требует огромных застрат современных технологий и приложений большого количества знаний. Важность его решения состоит еще и в том, что число известных первичных белковых структур, установленных по известным нуклеотидным последовательностям ДНК, намного превосходит число известных пространственных белковых структур. Ген только кодирует набор аминокислот, которые лежат в основе молекулы белка. В свою очередь, линейная последовательность аминокислот в живой клетке скрываются в белковую молекулу со строго определенной пространственной структурой. Именно эта структура делает белок настолько весомой составляющей любого живого организма.

Определение пространственной (трехмерной, 3D) структуры белков является необходимым этапом для установления взаимосвязи между структурой и функцией белков, а применение молекулярного компьютерного моделирования позволяет предсказывать многие свойства белковых макромолекул.

При биохимическом синтезе белков организма используется генетическая информация, закодированная в главном "наследственном материале" - дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) [1], что является двухниточный спиралью из последовательно связанных нуклеотидов, каждый из которых содержит одну из 4 азотистых оснований - аденин (А

), гуанин (G), цитозин (C) и тимин (T). Эти буквы составляют «алфавит» генетического кода. Можно определить «генетический язык» с последующим алфавитом X, где D условное обозначение ДНК.

X = {A, C, G, T} - алфавит оснований ДНК (1)

Алфавит оснований ДНК (1) порождает алфавит основ РНК вида, где R условное обозначение РНК:

X = {A, C, G, U} - алфавит основ РНК (2)

Происходит процесс транскрипции, то есть переноса генетической информации на РНК с ДНК. Этот процесс обеспечивает "перекодировку" информации с преобразованием основ T → U. Словами в алфавитах есть последовательности букв - кодонов - это упорядоченные тройки (триплеты), кодирующих некоторую аминокислоту. Результатом этих операций есть предложение: AGT CCA TGG TAC, а фрагментом описания синтезированной РНК, с помощью правила комплементарности - предложение: AGUCCUGGUAC. Поскольку белки организмов состоят из 20 аминокислот, поэтому белки возможно закодировать словами из алфавита аминокислот:

X = {a₁, a₂, ..., a₂₀} (3).

Белок выполняет метаболические, структурные, или регуляторные функции в клетке, а 3-d структура определяет его функции. Для предсказания данных структур выделяют [2]: квантово-механический метод расчета ab initio; полуэмпирический и методы классической молекулярной механики. Для белка, структуру которого моделируют, существует гомологичный белок, для которого уже экспериментально установлено пространственную структуру, то атомные координаты последнего можно использовать как пространственную матрицу для моделирования по гомологии. Он включает этапы [1]: поиск в банках данных белков-матриц с экспериментально определенной пространственной структурой, которые имеют высокую степень гомологии с АК-последовательностью белка-мишени, для которого строится структурная модель; выравнивание последовательности с одним или несколькими последовательностями-матрицами; коррекция выравнивания; генерация ковалентно-непрерывной цепи (каркаса) модели на основе выравнивания"; генерация" канонических "поверхностных петель, полученных из банков данных" встраивание "боковых радикалов в каркас и их оптимизации; достройка петель ab initio; минимизация свободной энергии всей модели, иногда с использованием молекулярной динамики; проверка модели выборочным повторением предыдущих этапов.

С данным алгоритмом проведены эксперименты по результатам

которых получены белки CTRB2_HUMAN Q6GPI1 и CTRB1_HUMAN P17538 [3]. Выполнен поиск в главном всемирном репозитории PDB (Protein Data Bank) и построены модели данных белков.

Литература

1. Bradley P., Misura K.M.S., Baker D/. Toward High-Resolution de Novo Structure Prediction for Small Proteins. Science/ 2005-c. 309, 1868-1871;
2. Advanced Computational Structural Genomics infection/
<http://cbcrg.lbl.gov/ssi-csb/Meso.html>
3. <http://www.uniprot.org/uniprot/Q6GPI1.html>
4. Analysis of Genes and Genomes Richard J. Reece University of Manchester, UK/2004
5. Dill K.A., Ozkan S.B., Weikl T.R., Chodera J.D., Voelz V.A./ The protein folding problem: when will it be solved? Curr. Opin. Struct. Biol. / - 2007- №17 - c. 342-346 ;
6. Fischer D., Rice., Bowie.U., Eisenberg./ Assigning Amino Acid Sequences To 3-Dimensional Protein Folds, Faseb Journal/- 1996 - №10 - c. 126-1363.

ОЦЕНКА СЛОЖНОСТИ ИЗОБРАЖЕНИЙ МАЛОЙ РАЗМЕРНОСТИ

Останин С.А., Сергеев Д.В.

ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России

s_denis@pisem.net

Возможность раннего обнаружения и идентификации изображений малого размера актуальна, например, при анализе радиолокационных и медицинских изображений (например, для обнаружения раковых клеток на ранней стадии развития заболевания). Один из способов идентификации объектов на изображении состоит в оценке статистических свойств элементов изображения. В работе предлагается метод оценки коэффициента сложности изображений малой размерности на основе анализа их статистических свойств.

Одним из параметров, определяющих качество изображения, является разрешающая способность используемого датчика. Верхняя граница данного параметра конечна.

Пусть N - максимальное количество интервалов дискретизации уровня яркости пикселей изображения. Для каждого интервала $n \in [1..N]$ определим соответствующее ему значение кванта яркости ΔU_n :

$$\Delta U_n = \Delta U_{min} \cdot n,$$

где n - номер интервала яркости, ΔU_{min} - минимальное изменение уровня яркости, которое может зарегистрировать используемый датчик.

Для каждого значения кванта яркости ΔU_n получим изображение, яркость каждого пикселя с которого равна $U_n(j,k)$, где (j,k) - координаты пикселя.

В качестве исходных данных для оценки коэффициента сложности будем использовать N одинаковых по размерам изображений одного и того же объекта, соответствующих разным значениям кванта яркости ΔU_n . Затем для каждого из N изображений будем определять количество связанных областей (L). Будем считать область связанной, если она содержит более одного пикселя и хотя бы одна из компонент координат у двух разных пикселей области совпадает. Определим сложность каждой связанный области как

$$C_i^n = k/s$$

где n - номер изображения, $i \in [1..L]$ - номер связанный области на изображении n , k - количество внутренних углов в связанный области i , s - площадь (количество пикселей) связанный области i .

Количество внутренних углов k будем определять следующим способом. Если количество пикселей в области равно двум, то такая область является элементарной, и количество внутренних углов в ней равно 0.

Пусть $P^i = \{P(x,y)\}$ - множество всех пикселей с координатами (x,y) , принадлежащих связанный области i , $A^i = \{(P_1(x_1,y_1), P_2(x_2,y_2), P_3(x_3,y_3)): P_1 \in P^i, P_2 \in P^i, P_3 \in P^i\}$ - множество троек соседних пикселей связанный области i , для которых выполняются условия:

1. $|x_3 - x_1| = 1$ - расстояние в пикселях по координате x между P_1 и P_3 ,
2. $|y_3 - y_1| = 1$ - расстояние в пикселях по координате y между P_1 и P_3 ,
3. $x_2 = x_1, y_2 = y_3$ или $x_2 = x_3, y_2 = y_1$,
4. пиксель, дополняющий такую тройку до квадрата, не принадлежит P^i .

Тогда количество внутренних углов связанный области будет равно мощности множества A^i :

$$k = |A^i|$$

Сложность всего изображения будем вычислять по формуле

$$C^n = C_1^n + C_2^n + \dots + C_L^n$$

После определения сложности всех N изображений строим график зависимости C^n от величины соответствующего изображению n значения кванта яркости ΔU_n . Очевидно, что при ΔU_n , равном максимальному значению яркости U_{max} , сложность изображения минимальна, а при $\Delta U_n = \Delta U_{min}$ - максимальна. Таким образом, мы получим экспериментальную кривую $C(\Delta U)$, которую можно аппроксимировать сигмоидом (Функция Ферми, Рациональная сигмоида, Гиперболический тангенс) либо функцией ошибок $Erf(x)$ (рисунок 1).

Сложность изображения характеризуем тройкой чисел: координатами точки перегиба аппроксимирующей функции ($C^n, \Delta U_n$), и значением производной в точке перегиба.

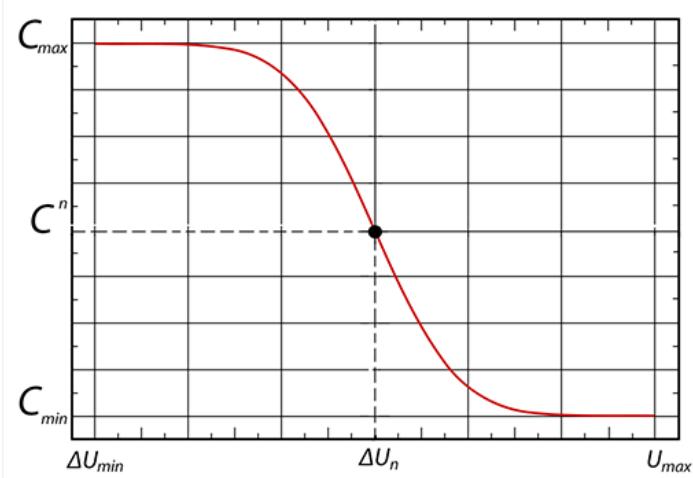


Рис.1. Аппроксимированная экспериментальная кривая $C(\Delta U)$

СУЩЕСТВОВАНИЕ И УСТОЙЧИВОСТЬ СТАЦИОНАРНОЙ ДИНАМИКИ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ ДВУХВИДОВОГО СООБЩЕСТВА С ОПТИМИЗАЦИОННОЙ МИГРАЦИЕЙ

Сенашова М.Ю., Садовский М.Г.

Институт вычислительного моделирования СО РАН

msen@icm.krasn.ru

*Работа выполнена при поддержке Интеграционного проекта
СО РАН №21.*

Модели динамики биологических сообществ являются одним из ключевых инструментов современной биологии, экологии, биофизики биологических сообществ, популяционной биологии. Модели позволяют выявлять критические эффекты в поведении различных сложных систем (включая биологические сообщества). Рост возможностей вычислительной техники и технологий математического моделирования, позволяют строить и анализировать более сложные, чем раньше, модели. Кроме того, рассматриваемые в работе модели позволяют ставить, решать и анализировать общие задачи управления сложными объектами и оптимизации их поведения.

Рассмотрим модель, описывающую пространственно распределенное двух видовое сообщество, особи которого глобально информированы. Будем считать, что сообщество занимает две стации. Ситуацией миграции будет перемещение особей (хотя бы одного вида) из стации в стацию; все остальные перемещения внутри стаций миграцией являются не будут. Динамику каждой из популяций в каждой стации описывается разностным аналогом уравнения Лотки–Вольтерра [1–3]:

$$\begin{cases} N_{n+1}^i = [a^i - b^i N_n^i - f^i X_n^i] N_n^i, \\ X_{n+1}^i = [\varepsilon f^i N_n^i - h^i X_n^i] X_n^i, \end{cases}, \quad i = I, II. \quad (1)$$

где X_n — численность хищников в момент времени n ; N_n — численность жертв в момент времени n ; a — характеризует плодовитость популяции жертв; b — характеризует площадь, которая необходима особи жертвы для нормального воспроизведения; h — аналогично b , но для хищников; f — успешность поиска и атаки хищниками жертв, а так же успешность пользования жертвами убежищами либо защиты; ε — параметр, характеризующий эффективность превращения биомассы жертв в биомассу хищников ($0 < \varepsilon < 1$).

Вероятность перемещения без ущерба для дальнейшего размножения жертв (хищников) — цену перемещения — обозначим p (соответственно

q). Для каждой стации определим коэффициенты размножения:

$$k^i(N_n^i, X_n^i) = a^i - b^i N_n^i - f^i X_n^i \quad \text{— для жертв,} \quad (2)$$

$$r^i(N_n^i, X_n^i) = \varepsilon f^i N_n^i - h^i X_n^i \quad \text{— для хищников,} \quad (3)$$

где $i = I, II$.

Особи начинают мигрировать, если условия существования в противоположной стации лучше, чем в текущей стации. Особи перемещаются таким образом, чтобы максимизировать (средний по пространству) коэффициент размножения. Тогда условие миграции жертв в случае $I \rightarrow II$ описывается неравенством:

$$k^I(N_n^I, X_n^I) < p k^{II}(N_n^{II}, X_n^{II}); \quad (4)$$

аналогично записывается условие для миграции $II \rightarrow I$.

Условие начала миграции хищников в случае $I \rightarrow II$ описывается неравенством:

$$r^I(N_n^I, X_n^I) < q r^{II}(N_n^{II}, X_n^{II}); \quad (5)$$

аналогично записывается условие для миграции $II \rightarrow I$.

Величина миграционного потока выбирается таким образом, что бы условия (4–5) превратились в равенство. Для хищников в случае $I \rightarrow II$:

$$r^I(N_n^I, X_n^I - \Theta) = q r^{II}(N_n^{II}, X_n^{II} + q\Theta), \quad (6)$$

Откуда количество мигрирующих особей (величина миграционного потока) для хищников в этом случае определяется выражением

$$\Theta = \frac{q\varepsilon f^I N_n^I - \varepsilon f^{II} N_n^{II} + h^{II} X_n^{II} - qh^I X_n^I}{h^{II} + q^2 h^I}, \quad (7)$$

Величина миграционного потока для жертв (Δ) в случае $I \rightarrow II$ определяется из:

$$k^I(N_n^I - \Delta, X_n^I) = p k^{II}(N_n^{II} + p\Delta, X_n^{II}), \quad (8)$$

Отсюда величина миграционного потока жертв равняется

$$\Delta = \frac{pa^I - a^{II} + f^{II} X_n^{II} - pf^I X_n^I + b^{II} N_n^{II} - pb^I N_n^I}{b^{II} + p^2 b^I}, \quad (9)$$

Если на каком-то шаге времени n ни одно из неравенств (4–5) не выполняется, то миграции на данном шаге времени не происходит.

Модель работает следующим образом: на каждом шаге времени t определяется величина и направление миграционных потоков Θ и Δ . Затем происходит перераспределение особей между стациями:

например, для перемещения жертв из второй стации в первую:

$$\hat{N}_n^I = N_n^I + p \cdot \Delta, \quad \hat{N}_n^{II} = N_n^{II} - \Delta, \quad (10)$$

а для перемещения хищников из второй стации в первую:

$$\tilde{X}_n^I = X_n^I + q \cdot \Theta, \quad \tilde{X}_n^{II} = X_n^{II} - \Theta. \quad (11)$$

Затем происходит размножение в силу системы уравнений (1) с теми численностями, которые складываются в результате перераспределения особей. Если миграции на данном шаге времени не происходит, то размножение происходит с исходными числennostями. На этом цикл работы модели завершается.

Пусть оба вида не мигрируют, и значения всех численностей не меняется на каждом шаге времени. Поскольку мы рассматриваем случай стационарных значений численностей, то, начиная с некоторого $n > k$, значения численностей на предыдущем шаге совпадают со значениями численностей на текущем шаге, то есть существуют такие стационарные значения N_I, X_I, N_{II}, X_{II} , что:

$$N_{n+1}^I = N_n^I = N_I, \quad X_{n+1}^I = X_n^I = X_I, \quad N_{n+1}^{II} = N_n^{II} = N_{II}, \quad X_{n+1}^{II} = X_n^{II} = X_{II}, \quad (12)$$

$\forall n > k$. Поскольку особи обоих стаций не взаимодействуют друг с другом, то можно рассматривать только одну из них.

Рассмотрим все возможные стационарные случаи:

1. $N_I = 0, X_I = 0$; этот случай вырожденный, поскольку если $N_I = 0$, тогда ввиду отсутствия кормовой базы хищники вымирают и $X_0 = 0$.

2. $N_I \neq 0, X_I = 0$; Тогда стационарная численность жертв при вымирании хищников следующая

$$N_I = \frac{a-1}{b}. \quad (13)$$

3. $N_I \neq 0, X_I \neq 0$. Тогда коэффициенты размножения, на каждом шаге времени начиная с некоторого $k > 0$ равны единице:

$$\begin{cases} a - bN_I - fX_I = 1, \\ \varepsilon fN_I - hX_I = 1 \end{cases}, \quad (14)$$

откуда можно получить значения стационарных численностей:

$$N_I = \frac{f + h(a-1)}{\varepsilon f^2 + bh}, \quad X_I = \frac{\varepsilon f(a-1) - b}{\varepsilon f^2 + bh}. \quad (15)$$

По условию $a \geq 1$. Тогда, для выживания хищников необходимо, выполнение условия:

$$\varepsilon f(a-1) > b. \quad (16)$$

Пусть теперь хищники не мигрируют, а жертвы мигрируют, например, из первой стации во вторую. Тогда система уравнений размножения примет следующий вид:

$$\begin{cases} N_{n+1}^I = [a^I - b^I(N_n^I - \Delta) - f^I X_n^I](N_n^I - \Delta) & N_{n+1}^I = N_n^I = N_I \\ X_{n+1}^I = [\varepsilon f^I(N_n^I - \Delta) - h^I X_n^I]X_n^I & X_{n+1}^I = X_n^I = X_I \\ N_{n+1}^{\Pi} = [a^{\Pi} - b^{\Pi}(N_n^{\Pi} + p\Delta) - f^{\Pi} X_n^{\Pi}](N_n^{\Pi} + p\Delta) & N_{n+1}^{\Pi} = N_n^{\Pi} = N_{\Pi} \\ X_{n+1}^{\Pi} = [\varepsilon f^{\Pi}(N_n^{\Pi} + p\Delta) - h^{\Pi} X_n^{\Pi}]X_n^{\Pi} & X_{n+1}^{\Pi} = X_n^{\Pi} = X_{\Pi} \end{cases}, \quad \forall n > k. \quad (17)$$

Поскольку жертвы мигрируют из первой стации во вторую, то выполняется равенство (8). В соответствии с (2) выражение можно переписать и обозначить как:

$$a^I - b^I(N_I - \Delta) - f^I X_I = p(a^{\Pi} - b^{\Pi}(N_{\Pi} + p\Delta) - f^{\Pi} X_{\Pi}) = m. \quad (18)$$

Подставив m в уравнения численности жертв системы (17), получим (заметим, что $p > 0$, иначе миграция отсутствует):

$$\begin{cases} N_I = m(N_I - \Delta) \\ N_{\Pi} = \frac{m}{p}(N_{\Pi} + p\Delta) \end{cases}. \quad (19)$$

Поделив первое уравнение на второе, и сократив m ($m > 0$ всегда, поскольку значения стационарных численностей ненулевые) получим выражение

$$N_I N_{\Pi} \left(1 - \frac{1}{p}\right) = (N_I + N_{\Pi})\Delta, \quad (20)$$

в левой части которого неположительное выражение, поскольку $0 < p \leq 1$. Пришли к противоречию, поскольку численности и величина миграционного потока по предположению не отрицательные. Аналогично для миграции хищников и обоих видов.

Поскольку модель является многопараметрической, поиск самих предельных режимов представляет собой сложную задачу. Мы ограничимся рассмотрением устойчивости стационарного режима в малом приближении.

Реальные биологические системы испытывают многочисленные флуктуации. В устойчивых стационарных состояниях переменные при малых отклонениях возвращаются к своим стационарным значениям. Поэтому при построении модели важно знать, являются ли стационарные состояния модели устойчивыми.

Пусть существуют N_I , X_I , N_{Π} , X_{Π} — стационарные численности соответствующих стаций, такие, что начиная с некоторого $n > k$ выполняется условие (12). Мы доказали, что при стационарной динамике численности особей миграция отсутствует, поэтому будем рассматривать устойчивость стационарной динамики с этим условием. Также достаточно рассмотреть устойчивость одной стации. Поскольку мы предполагаем, что в двух стациях динамика стационарна, то условия миграции (4–5) выполняются

$$\begin{cases} N_{n+1}^I = [a^I - b^I(N_n^I - \Delta) - f^I X_n^I](N_n^I - \Delta) & N_{n+1}^I = N_n^I = N_1 \\ X_{n+1}^I = [\varepsilon f^I(N_n^I - \Delta) - h^I X_n^I]X_n^I & X_{n+1}^I = X_n^I = X_1 \\ N_{n+1}^{\Pi} = [a^{\Pi} - b^{\Pi}(N_n^{\Pi} + p\Delta) - f^{\Pi} X_n^{\Pi}](N_n^{\Pi} + p\Delta) & N_{n+1}^{\Pi} = N_n^{\Pi} = N_{\Pi} \\ X_{n+1}^{\Pi} = [\varepsilon f^{\Pi}(N_n^{\Pi} + p\Delta) - h^{\Pi} X_n^{\Pi}]X_n^{\Pi} & X_{n+1}^{\Pi} = X_n^{\Pi} = X_{\Pi} \end{cases}, \quad \forall n > k \quad (17)$$

Поскольку жертвы мигрируют из первой стации во вторую, то выполняется равенство (8). В соответствии с (2) выражение можно переписать и обозначить как:

$$a^I - b^I(N_1 - \Delta) - f^I X_1 = p(a^{\Pi} - b^{\Pi}(N_{\Pi} + p\Delta) - f^{\Pi} X_{\Pi}) = m. \quad (18)$$

Подставив m в уравнения численности жертв системы (17), получим (заметим, что $p > 0$, иначе миграция отсутствует):

$$\begin{cases} N_1 = m(N_1 - \Delta) \\ N_{\Pi} = \frac{m}{p}(N_{\Pi} + p\Delta) \end{cases}. \quad (19)$$

Поделив первое уравнение на второе, и сократив m ($m > 0$ всегда, поскольку значения стационарных численностей ненулевое) получим выражение

$$N_1 N_{\Pi} \left(1 - \frac{1}{p}\right) = (N_1 + N_{\Pi})\Delta, \quad (20)$$

в левой части которого неположительное выражение, поскольку $0 < p \leq 1$. Пришли к противоречию, поскольку численности и величина миграционного потока по предположению не отрицательные. Аналогично для миграции хищников и обоих видов.

Поскольку модель является многопараметрической, поиск самих предельных режимов представляет собой сложную задачу. Мы ограничимся рассмотрением устойчивости стационарного режима в малом приближении.

Реальные биологические системы испытывают многочисленные флуктуации. В устойчивых стационарных состояниях переменные при малых отклонениях возвращаются к своим стационарным значениям. Поэтому при построении модели важно знать, являются ли стационарные состояния модели устойчивыми.

Пусть существуют N_1 , X_1 , N_{Π} , X_{Π} — стационарные численности соответствующих стаций, такие, что начиная с некоторого $n > k$ выполняется условие (12). Мы доказали, что при стационарной динамике численности особей миграция отсутствует, поэтому будем рассматривать устойчивость стационарной динамики с этим условием. Также достаточно рассмотреть устойчивость одной стации. Поскольку мы предполагаем, что в двух стациях динамика стационарна, то условия миграции (4–5) выполняться

$$|\lambda_{1,2}| = \left| 1 - \frac{bN_I + hX_I}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{bN_I + hX_I}{2} \right)^2 - (bh + \varepsilon f^2)N_I X_I} \right| < 1. \quad (27)$$

Таким образом, если параметры системы удовлетворяют выражению (27), то стационарная динамика является устойчивой.

Литература

1. Садовский М.Г. Оптимизационные модели миграции глобально информированных особей. В: Математическое моделирование в биологии и химии. Эволюционный подход, Новосибирск: Наука, 1992. С.36–67.
2. Садовский М.Г. Модель «хищник–жертва», в которой особи совершают целенаправленные перемещения по пространству // Журнал общ. биол., 2001. Т.62, №3. С.239–245.
3. Садовский М.Г., Сенашова М.Ю., Куршакова К.А. Простейшая модель пространственного поведения особей, реализующих рефлексивные стратегии // Журнал общей биологии, 2009, т. 70, № 2, с. 99-109.

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА И СВОБОДНАЯ ЭНЕРГИЯ
СВЯЗЫВАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ОЛИГОНУКЛЕОТИДАМИ
ДНК В ВОДНОМ РАСТВОРЕ**

Тарасов Д.С., Ибрагимова М.Я., Изотова Е.Д., Акберрова Н.И., Жданов Р.И.

Казанский (Приволжский) федеральный университет

zalex@sibmail.ru

В работе методом молекулярной динамики с использованием «явной модели растворителя» изучено взаимодействие олигонуклеотида ДНК $(dA)_{25}-(dT)_{25}$ с линолевой и олеиновой кислотами в нейтральной и анионной формах (рис. 1). Получены новые результаты, касающиеся структуры и динамики таких комплексов в водной среде. Показано, что эти комплексы отличаются высокой конформационной подвижностью. Отрицательный заряд сахара-фосфатного остова ДНК не является препятствием к образованию таких комплексов. Значения свободной энергии образования комплексов ДНК и линолевой кислоты, равные 8 и 13 ккал/мол (для аниона и кислоты, соответственно), определены из траектории молекулярной динамики методом адаптивной смещающей силы. Установлено, что протон кислоты участвует в образовании водородной связи с фосфорильной группой ДНК (длина связи в равновесной структуре равна 1,68 Å). Обнаружены две основные конформации комплекса линолевой кислоты с ДНК, причем при конформационной динамике происходит образование и разрушение контактов между полярным или неполярным остатками линолевой кислоты, с одной стороны, и ДНК с другой. При общем качественном согласии с данными предыдущих работ, получены новые результаты, касающиеся структуры и динамики таких комплексов в водной среде. Предположительно комплекс нейтральной линолевой кислоты с ДНК является более стабильным, чем комплекс аниона, с разницей в 5 ккал/моль. По всей видимости отрицательный заряд остова ДНК не является препятствием к существованию таких комплексов.

Нейтральная форма линолевой кислоты образует с фосфатными группами ДНК водородную связь, в то время как для олеиновой кислоты наблюдалось образование водородной связи с пиримидиновым кольцом аденина, что может влиять на стабильность дуплекса и обуславливать сиквенс-специфичное взаимодействие ДНК и жирных кислот.

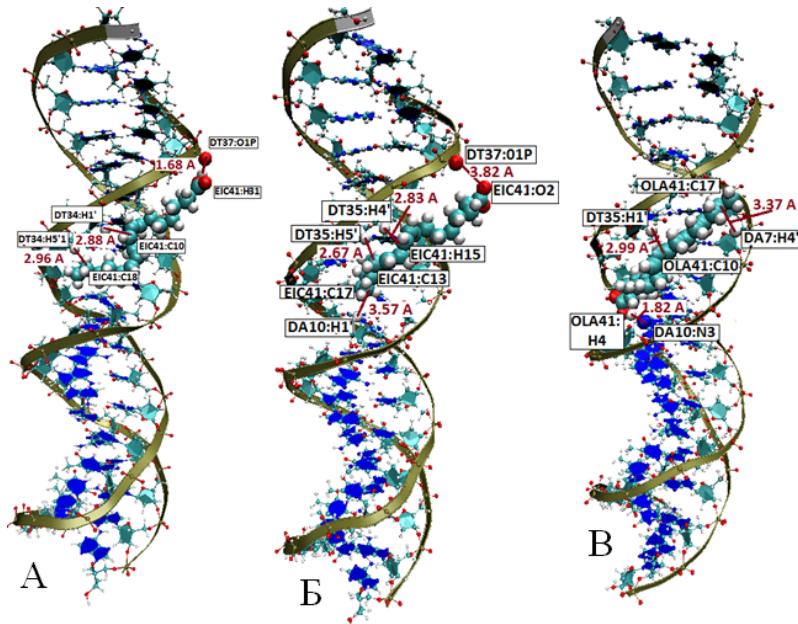


Рис.1. Структура комплексов жирных кислот и олигонуклеотида ДНК ($dA_{25}'(dT)_{25}$). А) Линолевая кислота (нейтральная форма). Б) Линолевая кислота, анион. В) Олеиновая кислота, (нейтральная форма).

**ДИСКРЕТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
БИОПРОДУКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ, ФОРМИРУЮЩЕЙ
ПАРАМЕТРЫ КОМПЛЕКСА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПИГМЕНТОВ
ГИДРОБИОЦЕНОЗА**

Утевский А.Ю., Жолткевич Г.Н., Носов К.В., Беспалов Ю.Г.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина (Украина)

k-n@nm.ru

В условиях глобального потепления ряд проблем биобезопасности требует разработки методов контроля и коррекции состояния гидробиоценозов, предусматривающих использование математических методов, позволяющих дать непосредственное описание структуры обратных связей в комплексах параметров, определяющих характер биопродукционных процессов. Такую возможность дает разработанный с участием авторов [1] новый класс математических моделей – дискретных моделей динамических систем (ДМДС).

ДМДС базируется на теории динамических систем и позволяет на основании массива наблюдений за состояниями некоторой динамической системы (например, биологической или экологической) выявить структуру отношений между ее компонентами. Предполагается, что между компонентами системы могут существовать парные отношения типа "+,+", "-,-", "+,-", "+,0", "-,-", "0,0", а внутрикомпонентные отношения должны быть типа "+,+"; "-,-"; "0,0". Из имеющихся подходов [1] к выявлению структуры отношений для данного исследования использовался подход, основанный на принципах закона Либиха. Количество уровней каждого компонента полагалось равным трем – низкое (равно 1 баллу), среднее (2 балла), высокое (3 балла). Наряду со структурой отношений, ДМДС также позволяет получить траекторию системы, т. е. увидеть поведение системы в динамике. В рамках данной работы наибольший интерес представляли именно траектории системы.

Предметом настоящей работы является дискретное моделирование динамической системы биопродукционных процессов, формирующей комплекс растительных пигментов гидробиоценоза, параметры которого доступны для дистанционного зондирования. В качестве исходного массива наблюдений использовались литературные данные [2] о сезонной динамике на разных участках Рыбинского водохранилища:

уровень фотосинтеза (далее – продукция), биологическая деструкция органического вещества (далее – деструкция), содержание в воде хлорофилла (далее – хлорофилл), отношение каротиноидов к хлорофиллу (далее – "желто-зеленый индекс").

Получены представленные соответственно на Рис. 1 и Рис. 2 траектории системы для двух случаев: отсутствие мертвого органики (станция 1) и ее наличие (станция 2а). Траектории системы отражают идеализированный цикл динамики моделируемой системы, который имел бы место, если бы ее поведение было обусловлено лишь внутренними взаимодействиями, в выбранном комплексе четырех вышеуказанных компонентов. В обоих траекториях высоким значениям содержания хлорофилла соответствует высокое значение преобладания продукции над деструкцией. Это позволяет выдвинуть рабочую гипотезу, в соответствии с которой в обоих случаях должна наблюдаться значимая положительная связь между содержанием хлорофилла и превышением продукции над деструкцией. Эта гипотеза подтверждается статистически значимой корреляцией Пирсона между значениям хлорофилла и значением разности стандартизованных (по среднему и стандартному отклонению) значений продукции и деструкции ($r=0.59$, $p<0.05$). Необходимость стандартизации связана с использованием коэффициентов корреляции, которые являются безразмерными величинами, в процедуре идентификации модели ДМДС.

Вместе с тем в траекториях системы наблюдается различие в динамике хлорофилла и "желто-зеленого индекса", позволяющее отличить варианты с накопления мертвого органического вещества и без него.

Показана принципиальная возможность моделирования, с помощью ДМДС, аспектов динамики спектральных параметров гидробиоценоза, и дистанционного определения такого характера биопродукционных процессов, который, вследствие накопления мертвого органического вещества, может угрожать биобезопасности водоема. Определенный интерес представляет возможность получить идеализированный цикл поведения гидробиоценоза по данным относительно редких замеров, не позволяющих непосредственно отследить реальный цикл, период которого может быть меньше интервала между соседними замерами. Полученный с помощью ДМДС на весьма ограниченном фактическом материале результат подтверждает достаточные известные (но и не заведомо очевидные для данного случая) положения экологии гидробиоценозов, имеющие известное практическое значение. Проведение моделирования с привлечением более обширного

фактического материала позволит надеяться на получение результатов, на основе которых возможна разработка новых перспективных подходов к созданию дистанционных технологий экологического мониторинга.

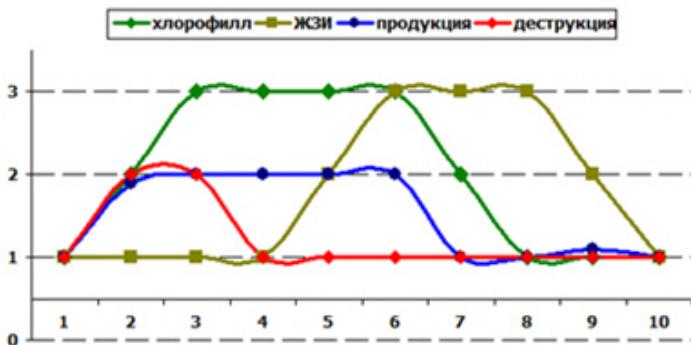


Рис.1. Траектория системы, отражающая динамику выбранных параметров гидробиоценоза для русловой части Рыбинского водохранилища. По оси абсцисс - шаги цикла, по оси ординат - значения в баллах: концентрации хлорофилла, "желто-зеленого индекса", продукции, деструкции.

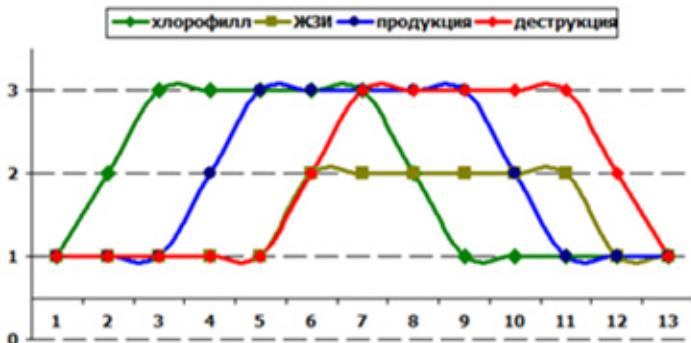


Рис.2. Траектория системы, отражающая динамику выбранных параметров гидробиоценоза для мелководного, покрытого дерновиной, участка Рыбинского водохранилища. Обозначения как на Рис. 1

Литература

1. Bespalov Yu., Gorodnyanskiy I., Zholtkevych G., Zaretskaya I., Nosov K., Bondarenko T., Kalinovskaya K., Carrero Y. Discrete Dynamical Modeling of System Characteristics of a Turtle's Walk in Ordinary Situations and

- After Slight Stress // Бионика интеллекта. № 3 (77). - 2011. - С. 54-59.
2. Беспалов Ю.Г., Дереча Л. Н., Жолткевич Г. Н., Носов К. В. Дискретная модель системы с отрицательными обратными связями // Вестник Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина. Серия "Математическое моделирование. Информационные технологии. Автоматизация систем управления". - № 833, 2008. - С. 27-38.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОИСКА ГОМОЛОГИИ

Шалгуев В.И., Соболева Н.Г.

ФГБУ Петербургский институт ядерной физики

fadeev2310@gmail.com

Основой явления ГР у прокариот является способность белка RecA катализировать клеточную реакцию синапсиса и обмена нитей ДНК. Процесс ГР *in vivo* инициируется появлением двунитевого разрыва (ДНР) в ДНК. ДНР подвергается воздействию геликаз и/или нуклеаз, что приводит к образованию выступающего 3' - конца. На выступающем 3' - конце ДНК RecA - подобный белок образует нуклеопротеиновый филамент (НФ), который катализирует спаривание гомологичной последовательности ДНК, что приводит к появлению сцепленной молекулы ДНК (JM), так называемое соединение Холидея. Допустим, что гомологичные области донорной днДНК (дднДНК) расположены случайным образом и расстояние между двумя соседними гомологичными областями А распределено по показательному закону с параметром х. ГР происходит с вероятностью р, если расстояние между двумя соседними гомологичными областями дднДНК не превышает 2x. Найдем вероятность ГР реципиентной последовательности ДНК (ронДНК) с учетом следующего предположения: рекомбинация между последовательностями не зависит от расположения, а зависит только от наличия гомологии; длина нити дднДНК много больше длины ронДНК. Гомологичные области дднДНК можно рассматривать в виде пуассоновской последовательности. РонДНК рекомбинирует с последовательностью дднДНК, если в полосу шириной 2x попадает хотя бы одна гомологичная последовательность. Плотность гомологичных последовательностей α . Одновременно могут происходить и обратные переброски со второй хромосомы на первую, следовательно, на участке 2x будет иметь место обратный поток рекомбинационных событий. Таким образом, вероятность ГР ронДНК с дднДНК равна (1): $P_{AB} = 2^{-1}(1 - e^{-2\alpha x_{AB}})$, где P_{AB} – частота рекомбинации маркеров. Это уравнение обобщенного закона ГР, то есть уравнение Холдейна, учитывающее возможность как простых, так и сложных многократных событий. Поиск гомологии и образование JM представляют собой слабо изученный процесс ГР. Проанализируем процесс поиска гомологии на основе решений

известной задачи Бюффона. Примем, что выступающий 3' - конец ДНК на котором RecA - подобный белок образует НФ - это рассматриваемая ронДНК (игла Бюффона), имеющая ограниченные размеры, то есть длину a и окружена контуром, состоящим из днДНК произвольной формы длиной Q . Обозначим через x расстояние от центра до ближайшей параллели и через ϕ - угол, составленный иглой с этой параллелью. Величины x и ϕ полностью определяют положение иглы. Всевозможные положения иглы определяются точками прямоугольника со сторонами a и p . Для пересечения ронДНК с днДНК необходимо и достаточно, чтобы: $x \leq a \sin(\phi)$. Искомая вероятность P_{AB} в силу сделанных предположений равна отношению площади области P_Ω к общей площади P_Σ (2): $P_{AB} = P_\Omega / P_\Sigma = 2ap^1Q^{-1}$. Если связать две формулы (1) и (2), то получим уравнение (3) при условии $x_{AB} << \alpha^{-1}$: $\alpha \approx p^1Q^{-1} = 2ap^1 < R >^{-1}$. То есть длина генных детерминант обратно пропорциональна среднему расстоянию между соответствующими гомологичными участками хромосом. В модельной системе *E.coli* переводной масштабный множитель для перехода генетических карт, построенных по вероятностям ГР, выражается следующим образом: 1 минута вхождения хромосомы при конъюгации соответствует 20 единицам рекомбинации (20%). Если измерять длину хромосомы в минутах, то получим значение параметра $\alpha=0,2$ (мин^{-1}). Поскольку вся хромосома *E.coli* имеет протяженность 90 минут, то уже на 0,056 части хромосомы вероятность рекомбинации практически равна своему верхнему пределу. Хромосома *E.coli* имеет протяженность 90 минут, то получим вероятное расстояние между рекомбинирующими участками гомологичных хромосом: $<R> = 2\alpha^{-1}p^{-1} \approx 53\mu\text{m}$. Длина бактерий *E.coli* JM109 составляет порядка $\approx 4\mu\text{m}$. Завышенное значение $<R>$, возможно, связано с неточным определением α и/или с другими неучтенными параметрами процесса ГР в данной модели.

Допустим просходит поиск гомологии в ронДНК с днДНК в реакции обмена нитей ДНК. Проанализируем, когда поиск гомологии будет наиболее эффективным: в случае последовательного поиска гомологичных участков или группового? При первом способе на всю область днДНК приходится n анализов. При втором способе математическое ожидание числа анализов на группу из n -числа оснований ДНК будет равно (4): $m = n(1 - (1-p)^n) + 1$. Из равенства (4) следует, что при $p < 1 - n^{-1/n}$ получим $1-p > 0,69$, так как минимум $n^{1/n}$ для целых n достигается при $n=3$. Допустим, что $1-p > 0,69$, найдем значение $l=n$, которое минимизирует среднее число анализов, приходящих на одно основание ДНК (5): $M_n = m/n = 1 - (1-p)^n + n^{-1}$. Найдем наименьший

положительный корень уравнения (6): $dM_n/dn=-(1-p)^n \ln(1-p) - n^2 = 0$. Берем ближайшие к нему два целых числа и прямой подстановкой их в M_n выберем оптимальное l . В уравнении $-n^2(1-p)^n \ln(1-p)=1$ сделаем подстановку $-\ln(1-p)=b$; $bn=y$ и приведем к следующему виду $y^2 e^{-y}=b$. Так как $b=-\ln(1-p)<3^{-1}\ln 3 \approx 0,37$. Последнее уравнение при малых b (и, значит, малых p) имеет решение $y \approx b^{1/2}$, откуда $l \approx b^{-1/2}$. При больших b , если $0,394 < 1-p < 0,876$ оптимальное $l \approx 3$. При $p < 0,111$ получаем следующее асимптотическое приближение: $l \approx p^{-1/2} + 1/2$. Данная модель ГР позволяет сделать следующие предположения: расстояние между гомологичными областями участков хромосом может влиять на процесс ГР; первичный контакт при поиске гомологии с выступающим 3' - концом онДНК представляет собой гибридизацию гомологичных триплетов ДНК.

Литература

1. Секей Г. Парадоксы в теории вероятностей и математической статистике. – М.: Мир, 1990. – 240 с.
2. Вентцель Е.С., Овчаров Л.А. Прикладные задачи теории вероятностей. – М.: Радио и связь, 1983. – 416 с.

**ИНТЕГРИРОВАННАЯ БИОИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА
ПОДДЕРЖКИ ПОСТГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ,
МОНИТОРИНГА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ И ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА**

Шлихт А.Г., Краморенко Н.В.

ДВФУ г. Владивосток

schliht@mail.ru

Постгеномная эра развития биологии и медицины требует переосмыслиния традиционных биомедицинских исследований на основе геномных исследований. Геномные исследования требуют, в свою очередь, создания мощных информационных систем, баз данных и знаний для обработки огромных массивов данных, информационных потоков связанных с геномикой, транскриптомикой, протеомикой, метаболомикой, средой обитания, здоровьем человека. Решающая роль здесь принадлежит технологиям на основе искусственного интеллекта базам данных и базам знаний.

В настоящее время в мире создано большое количество биоинформационных систем на основе БД поддерживающих исследования в области геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики (UniProt [1], KEGG [2], NCBI [3], ExPASy [4], OMIM [5] и др.). Доступ к данным в таких системах для рядового исследователя обычно организован постранично через интернет. Однако постраничное интерактивное обращение к данным хранящимся в БД не позволяет осуществлять комплексный анализ данных и делать сложные запросы на языке СУБД, например SQL. Понятно, что доступ к первичным данным на уровне технологии СУБД будет требовать выхода на первичную структуру данных на сервере, на котором хранятся эти данные. Этот режим работы рядовому пользователю получить нереально и соответственно невозможно проводить анализ данных средствами Data mining, например OLAP. Кроме того, нуклеотидные последовательности ДНК и РНК и белковые аминокислотные последовательности на страницах представляются в строчном виде, что также неудобно с позиции технологий СУБД.

В данной работе рассматривается подход на основе промежуточных БД на своих серверах, которые хранят выборочную, полученную с внешних БД информацию. Эта информация дополнительно реструктурирована под технологию баз данных и знаний, согласована и

связана с первичными данными (о генах, ферментах, реакциях, метаболитах, метаболических путях, заболеваниях, онтологиях и др.) из всемирно известных БД. Промежуточная БД снабжена многочисленными гиперссылками на первичные БД и другие источники. Данные в такой промежуточной БД можно комплексно эффективно обрабатывать средствами языков СУБД, а не постранично обращаться через интернет к первичным БД, как это сейчас представлено в интернете. Таким образом, было построено хорошо структурированное, согласованное с внешними БД, мобильное ядро данных, содержащее наиболее интересные данные для исследователя.

Такой подход позволяет:

- дополнительно наращивать свою БД объектами геномики, транскриптомики, метаболомики, нутригеномики, фармакогеномики, аэрогеномики как из разных внешних БД, так и на основе своих исследований
- оперативно анализировать объекты БД средствами технологии баз данных и знаний

- при необходимости обращаться к внешним первичным БД

- создавать свои экспертные системы

Ядром промежуточной БД являются выборочные онтологические справочники генов (ДНК, РНК и их нуклеотидных последовательностей), реакций, метаболитов, белков и их последовательностей аминокислотных остатков, метаболических путей, заболеваний, диетических рационов.

Отметим, что нуклеотидные и аминокислотные последовательности хранятся не в виде строчного представления (как это представлено на интернет страницах из внешних БД), а в виде закодированных пронумерованных записей (в реляционных таблицах промежуточной БД). Такое представление достигается в процессе преобразования строчных текстовых представлений нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, перекачиваемых из внешних БД через интернет страницы. Реляционное представление в промежуточной БД позволяет удобно строить кодированные модели генома, протеома, представлять многочисленные полиморфизмы в последовательностях и вообще вести комплексный мониторинг объектов генома и среды обитания.

Промежуточная БД по необходимости периодически актуализируется по запросу к первичным БД. Актуализация осуществляется автоматически, благодаря согласованной системе ключевых полей первичных БД и промежуточных БД и гиперссылок, посредством которых в любой момент можно установить связь с

первичными БД и произвести сравнение и согласование.

На рис.1 приведен фрагмент схемы данных промежуточной БД ориентированной на реакции, метаболиты, ферменты, метаболические пути. В частности, реакции в метаболических путях удобно представить в таком виде: код реакции, код вида объекта реакции (субстрат, продукт, фермент, входной сопряженный, выходной сопряженный, метаболический путь, организм, источник и т.д.), стехиометрический коэффициент, код объекта реакции.

Такое реляционное представление выходит на технологию баз знаний и методы искусственного интеллекта и позволяет эффективно анализировать огромные массивы данных, извлекать знания о ферментах, реакциях, метаболитах, путях, делать сложные групповые запросы одновременно по всем закодированным справочникам (генам, белкам, метаболитам и др.) и отношениям между ними.

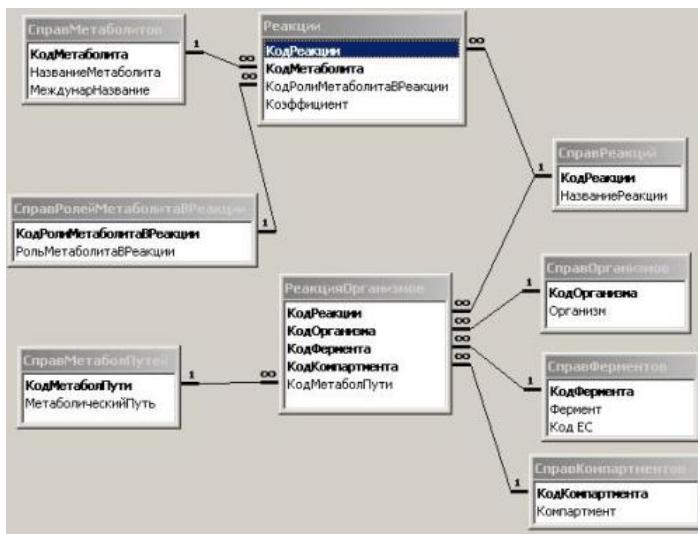
В цепи геном-ген-транскриптом-белок-функция большое значение имеют процессы регуляции экспрессии генов, которые зависят от многочисленных внутренних генетических факторов и внешних факторов, среды обитания (питание, воздух, вода, физические факторы (микроклимат, шум, вибрации, электромагнитные поля, радиация)). Вопросами экспрессии генов на уровне питания занимается нутригенетика и нутригеномика. Причем, если нутригенетика имеет дело с врожденными, наследственными генетическими отклонениями (и необходимыми им рационами), то нутригеномика связана с биологически активными продуктами и рационами по отношению к геному, изучая как тот или иной рацион влияет на экспрессию генов. Здесь решающее значение приобретает синтез рационов с соответствующим нутриентным составом. Для оптимального сбалансированного синтеза рационов созданы базы данных и знаний нутриентного состава продуктов, рационов и соответствующие алгоритмы и программы оптимального синтеза рационов с учетом генетических отклонений и потенциальной экспрессии генов [6].

Можно также говорить о воздушной среде и аэрогеномике, исследующей влияние воздушных токсинов на экспрессию генов. Все это требует многочисленных аналитических исследований, которые невозможны без использования баз данных и знаний о генотипе, среде обитания и заболеваниях.

Промежуточные БД по геномике входят в состав интегрированной автоматизированной информационной системы (АИС) осуществляющей мониторинг среды обитания и здоровья человека [7]. В состав АИС входят многочисленные БД, накапливающие многолетнюю

онтологически структурированную информацию о состоянии среды обитания и заболеваемости населения региона. Интегрированная АИС осуществляет комплексную автоматизацию среды обитания и заболеваемости по всему жизненному циклу деятельности территориальных Центров гигиены и эпидемиологии и других организаций, начиная с подачи заявки на обследование, проведения лабораторных исследований и заканчивая выдачей протокола исследования заявителю. Все многолетние результаты исследований по всем средам обитания накапливаются в хранилище данных и подвергаются дальнейшему анализу. Информация из АИС также полезна для последующего комплексного генотипического и фенотипического анализа и построения моделей генотип-фенотип и территориальной заболеваемости.

Для промежуточных БД и мониторинговых БД разработаны соответствующие интерактивные оболочки в виде специализированных автоматизированных рабочих мест (АРМ), входящих в состав интегрированной АИС. АРМ функционируют в составе локальных и глобальных вычислительных сетей. Интегрированная АИС функционирует на базе Центров гигиены и эпидемиологии Приморского края в системе Роспотребнадзора.



Литература

1. <http://www.uniprot.org/>
2. <http://www.genome.jp/kegg/>
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
4. <http://prosite.expasy.org/>
5. <http://omim.org/>
6. Шлихт А.Г. Интегрированная экспертная система анализа и оптимального синтеза рационов. - М.: «Вопросы диетологии», 2011, т.1, с.100.
7. Шлихт А.Г., Краморенко Н.В. Автоматизация процессов мониторинга и управления состоянием окружающей среды и здоровья человека. - Владивосток: Изд-во ТГЭУ, 2007.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ СУЩЕСТВОВАНИЯ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА БЕЗ ПОДПИТКИ

Якубовский Е. Г.

Санкт- Петербургский Государственный Горный Университет

yakubovski@rambler.ru

Исследуется вопрос вычисления времени уменьшения потенциала клеток живого организма в электродинамическом случае и время уменьшения величины давления в организме в случае отсутствия подпитки в гидродинамическом случае. В электродинамическом случае подпиткой являются химические реакции, образующиеся при потреблении пищи и срок существования без подпитки 10 дней. В гидродинамическом случае срок составляет 100 секунд и соответствует существованию без подпитки кислородом.

Для рассмотрения вопроса старения материала, необходимо произвести аналогию уравнения Шредингера с уравнением Навье - Стокса. Вероятность иметь определенное волновое число и координаты, соответствует зависимости скорости от координаты. Т.е. имеется аналогия между волновой функцией и скоростью частицы, и то и другое зависит от координат и определяет движение частицы. При этом, сократив уравнение Шредингера на $i\hbar$, получим мнимую кинематическую вязкость $i\hbar/m$ перед оператором Лапласа. При этом вводится понятие комплексной вязкости $\nu + i\hbar|\rho_b|/|\rho_1 m$ где ν кинематическая вязкость, \hbar постоянная Планка, m масса тела, ρ_b , ρ_1 плотность тела и жидкости, которые введены, чтобы кинематическая вязкость не зависела от массы тела. Т.е. в уравнение Шредингера ввели понятие трения или вязкости материала. Тогда в уравнении Шредингера вместо постоянной Планка нужно подставлять величину $\hbar-i\mu\nu|\rho_1/\rho_b|$, в случае если процесс происходит в несжимаемой жидкости и решение уравнения Шредингера для несжимаемой жидкости нужно рассматривать как уравнение, описывающее усредненные величины. При этом определяется скорость света в данной среде, зависящей от величины $\hbar-i\mu\nu|\rho_1/\rho_b|$. При этом решение для поля внутри тела затухает, что приводит к уменьшению упругих свойств тела.

В жидкости давление и плотность связаны эмпирическим соотношением $p=B[(\rho/\rho)^n-1]$

Уравнение Шредингера можно рассматривать в вакууме-эфире, т.к.

скорость звука, скорость распространения возмущения в вакууме-эфире имеет одну постоянную распространения, скорость света, а не две не совпадающие, как у твердого тела. Значит, вакуум является либо несжимаемой жидкостью, либо газом. При этом можно ввести аналог вектора Умова-Пойнтинга, только умножать надо векторно комплексное электрическое поле на комплексное магнитное поле $S=c[E,H]/4\pi$. Рассматриваем плоскую волну для электрической и магнитной компоненты поля. Любое поле можно представить в каждой точке как плоскую волну. Т.е. перенос энергии осуществляется с помощью продольной волны. При этом скорость возмущения в вакууме-эфире определяется по формуле $c=(dp/dt)^{1/2} = c_0(\rho/\rho_0)^{(n-1)/2}$

Для невязких систем вероятность состояния определяется формулой см. [1], $\psi \sim \exp(-iEt/\hbar)$

Величина энергии Е должна иметь фазу $\arg E = \pi/2 + \arg(m_b v |\rho_i/\rho_b| + i\hbar)$ чтобы модуль временной части плотности вероятности равнялся единице при переходе в другую инерционную систему координат. При этом фаза плотности равна $\arg \rho = -\pi/2 + \arg(m_b v |\rho_i/\rho_b| + i\hbar)$.

Если записать формулу относительно количества свободных электронов $\Omega t = ct/a =$

$$= c \exp\{i(n-1)\arg[\nu A m_p a_e^3 / (m_e a_B^3) + iN_h/m_e]/2 - i(n-1)\arg[\nu A m_p a_e^3 / (m_e a_B^3 Z) + iN_0 h/m_e]/2\} t/a$$

где А массовое число, N, N_0 количество свободных электронов в одном моле вещества, при текущей температуре и при нуле градусов Кельвина. Остальные обозначения общепринятые. При этом поле затухает по закону $\exp(i\Omega t)$. Так как частота оказывается комплексной, происходит затухание поля с ростом времени.

После преобразований получаем время, когда поле уменьшится в 2.72 раза.

$$T = 2aN_A hZ^2 a_B^6 \rho \rho_0 / [\nu A^3 m_p^2 a_e^3 |(n-1)(\rho_0 - \rho)|] \quad (1)$$

Определим время существования живого организма без питания, т.е. время, когда напряжение электромагнитного поля уменьшилось в 2.72 раз. Подставляя характерное значение параметров получаем, что без подпитки клетки может существовать 10 дней. При этом за эти десять дней уменьшается напряженность поля в клетке, или уменьшение концентрации ионов в клетке, если система замкнута.

Вычислим время, за которое концентрация ионов в стенках капилляров уменьшится в $e=2.72$ раз. Для эластичных стенок капилляра, содержащих жидкость, но являющихся твердым телом имеем кинематическую вязкость $\nu = 2 \cdot 10^4 \text{ см}^2/\text{сек}$. Для вычисления времени потери упругих свойств стенок капилляров без подпитки, надо увеличить

кинематическую вязкость стенок капилляров в формуле (1) в раза по сравнению с кинематической вязкостью воды. При этом длина капилляра 300см, т.е. длина тела увеличится в 300 раз. Итого, получим время, за которое теряются упругие свойства капилляров, в случае отсутствия подпитки $E=10\text{дней} \cdot 300/(2 \cdot 10^6)=130\text{сек}$

Т.е. постоянная времени, которая совпадет с временем уменьшения концентрации кислорода в крови без подпитки. Эту постоянную времени получим заменой скорости света, на скорость звука, т.е. когда давление в клетке упадет 2.72 раза. Необходимо поступление кислорода в капилляры, причем необходима непрерывная реакция, подпитывающая упругие свойства капилляров с участием кислорода.

Вычислим время уменьшения давления в 2.72 раза по аналогичным формулам. При этом вместо скорости света надо использовать скорость звука. Получается, что время падения давления в клетках капилляров в 2.72 раза равно 100 сек.

Литература

1. Ландау Л.Д. Лифшиц Е.М. Квантовая механика т. V, часть 1, Нерелятивистская теория, М: «ОГИЗ», 1948г., 567с.

Интернет-конференция "Биоинформатика и молекулярное моделирование"

Антонец К.С., Нижников А.А. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	4
ПОТЕНЦИАЛЬНО АМИЛОИДОГЕННЫХ БЕЛКОВ SACCHAROMYCES		
CEREVISIAE		
Аюпов Р.Х., Акберрова Н.И., Тарасов Д.С. ИЗМЕРЕНИЯ В АКТИВНОМ	6
ЦЕНТРЕ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗ МЫШЕЙ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ		
СПЕЦИФИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ФЕРМЕНТОВ		
Аюпов Р.Х., Акберрова Н.И., Тарасов Д.С. ДИНАМИКА «ВОРОТ» ВЕДУЩИХ В	8
КАНАЛ АКТИВНОГО ЦЕНТРА АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ		
Гимаутдинова О.И., Кузнецов П.А. ВЛИЯНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК НА	10
ЕЕ СИНТЕЗ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ		
Гусева М.В., Гусев В.Б. МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА	13
ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛИНА В ПИЩЕВОМ РАЦИОНЕ КРЫС		
Денисенко Е.В. БИОТЕХНОГЕННЫЙ МОДУЛЬ ОБИТАНИЯ XXI ВЕКА	18
Джимак С.С., Басов А.А., Барышев М.Г., Болотин С.Н., Федосов С.Р., Власов	20
Р.В., Малышко В.В. ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У		
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДИФИКАЦИИ ИЗОТОПНОГО СОСТАВА ИХ		
ПИЩЕВОГО РАЦИОНА		
Изотова Е.Д., Тарасов Д.С., Акберрова Н.И., Алишева Д.А. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ	25
АНАЛИЗ ТРАЕКТОРИИ ПОДХОДА ИНСТРУМЕНТА ДОНОРА ВОДОРОДА (HDON) К		
АЛМАЗОИДНОЙ ПОВЕРХНОСТИ		
Жмудь А.А. ОНТОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ: ГЕНЕТИКО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ	27
АСПЕКТЫ		
Ключникова М.А., Вознесенская В.В. QTL-АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ	29
ПАРАМЕТРОВ МЕЖСАМЦОВОЙ АГРЕССИИ У ДОМОВОЙ МЫШИ		
Колесник Р.Э. ТУННЕЛЬНЫЙ БЕЗЫЗЛУЧАТЕЛЬНЫЙ ПЕРЕНОС ПРОТОНА	32
В МОЛЕКУЛАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФЛУКТУАЦИЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ПОЛЯРНОЙ		
СРЕДЫ ОКРУЖЕНИЯ		
Куликовская Н.В., Курилов В.И., Камышанова Е. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ	38
МОДЕЛЬ КАЛИЕВОГО ТОКА ВОЛОСКОВЫХ КЛЕТОК 1-ГО ТИПА В		
ВЕСТИБУЛЯРНЫХ РЕЦЕПТОРАХ ЖИВОТНЫХ		
Лихацкая Г.Н., Файзулина Н.М., Бахолдина С.И., Исаева М.П., Трифонов	43
Е.В., Тарасов Г.В., Нурминский Е.А., Соловьева Т.Ф. МОДЕЛИРОВАНИЕ		
3D-СТРУКТУРЫ ФОСФОЛИПАЗЫ A1 ИЗ НАРУЖНОЙ МЕМБРАНЫ		
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ БАКТЕРИИ YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS		
Миргородская МЕТОДЫ АНАЛИЗА ИНФОРМАЦИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ	48
АЛГОРИТМОВ		
Останин С.А., Сергеев Д.В. ОЦЕНКА СЛОЖНОСТИ ИЗОБРАЖЕНИЙ МАЛОЙ	51
РАЗМЕРНОСТИ		

Интернет-конференция "Биоинформатика и молекулярное моделирование"

Сенашова М.Ю., Садовский М.Г. СУЩЕСТВОВАНИЕ И УСТОЙЧИВОСТЬ 54
СТАЦИОНАРНОЙ ДИНАМИКИ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ ДВУХВИДОВОГО СООБЩЕСТВА С ОПТИМИЗАЦИОННОЙ МИГРАЦИЕЙ
Тарасов Д.С., Ибрагимова М.Я., Изотова Е.Д., Акберрова Н.И., Жданов Р.И. 60
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА И СВОБОДНАЯ ЭНЕРГИЯ СВЯЗЫВАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ОЛИГОНУКЛЕОТИДАМИ ДНК В ВОДНОМ РАСТВОРЕ
Утевский А. Ю., Жолткевич Г. Н., Носов К. В., Беспалов Ю. Г. ДИСКРЕТНОЕ 62
МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ БИОПРОДУКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ, ФОРМИРУЮЩЕЙ ПАРАМЕТРЫ КОМПЛЕКСА РАСТИТЕЛЬНЫХ ПИГМЕНТОВ ГИДРОБИОЦЕНОЗА
Шалгуев В.И., Соболева Н.Г. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОИСКА 66
ГОМОЛОГИИ
Шлихт А.Г., Краморенко Н.В. ИНТЕГРИРОВАННАЯ 69
БИОИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПОСТГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, МОНИТОРИНГА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ И ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА
Якубовский Е. Г. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ СУЩЕСТВОВАНИЯ ЖИВОГО 74
ОРГАНИЗМА БЕЗ ПОДПИТКИ

