

УДК: 519.6:576.3

Компьютерное моделирование процесса самоорганизации бактериальной системы белков MinCDE

Витвицкий А.А.*

*Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН,
Новосибирск, 630090, Россия*

Аннотация. Система белков MinCDE присутствует в бактериях *Escherichia coli* и некоторых других видах. В естественных условиях MinCDE предотвращает неправильное деление бактериальной клетки. В лабораторных экспериментах MinCDE образует движущиеся белковые волны и некоторые другие пространственно-временные паттерны. Точные механизмы этого процесса самоорганизации до сих пор неясны, однако недавно было сделано предположение, которое гласит, что самоорганизация в системе MinCDE возникает в результате двух противоположных механизмов: коллективное привлечение белков MinD на мембрану и их открепление от мембраны в результате гидролиза АТФ, ускоряющееся за счет механизма быстрого пересвязывания белков MinE со свободными MinD. Основываясь на этом предположении, мы разработали клеточно-автоматную модель процесса самоорганизации белков MinCDE. В результате компьютерного моделирования был получен график концентрации белков в движущейся волне, образованной белками MinDE, который качественно соответствует аналогичным графикам, полученным из результатов лабораторных экспериментов. Кроме того, визуальная картина процесса моделирования, отражающая распространение белковых волн и спиралей, также схожа со снимками, полученными при помощи покадровой микроскопии в лабораторных условиях.

Ключевые слова: система MinCDE, деление клетки, *Escherichia coli*, самоорганизация, клеточные автоматы, компьютерное моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

Точное теоретическое описание многих процессов самоорганизации, происходящих в биологических системах, затруднено тем, что отследить динамику отдельных частиц таких систем в лабораторных условиях весьма сложно. Таким образом, компьютерное моделирование играет важную роль в этой области и помогает подтвердить (или опровергнуть) предлагаемые теоретические модели и гипотезы. Одним из эффективных инструментов моделирования процессов самоорганизации являются клеточные автоматы (КА) [1]. КА-модели обладают такими свойствами, как способность моделировать сложные нелинейные процессы в активных средах, простота задания модельных правил, полная дискретность, наглядная визуализация и естественный мелкозернистый параллелизм, позволяющий эффективно производить расчеты на современных многопроцессорных системах (кластеры, GPU и др.) [2].

*vitvit@ssd.sccc.ru

Ярким примером самоорганизации в биологии является система белков MinCDE, присутствующая в бактериях вида *E. coli* и в некоторых других видах. Процесс деления бактериальной клетки начинается с образования на клеточной мембране кольцеобразной структуры (Z-кольца), состоящей из полимеров белка FtsZ. Z-кольцо собирается в геометрической середине клетки (рис. 1) и является «строительным каркасом» для нижестоящих белков, которые и производят окончательное деление клетки [3]. Образованию Z-кольца предшествуют самоорганизационные механизмы, помогающие позиционировать сборку Z-кольца в середине клетки. Одним из таких механизмов и является MinCDE.

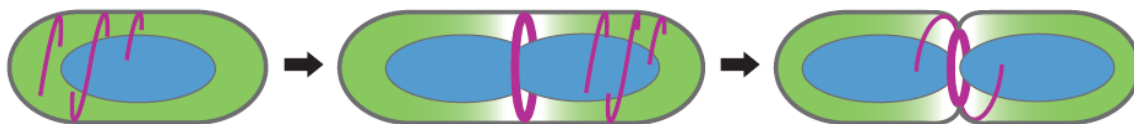


Рис. 1. Z-кольцо собирается в середине клетки, где концентрация негативных регуляторов сборки достаточно мала [3].

В данной работе предлагается КА-модель процесса самоорганизации MinCDE в белковые волны, спирали и некоторые другие паттерны, которые возникают в экспериментах *in vitro*. Выбор *in vitro* обусловлен тем, что результаты компьютерного моделирования можно сопоставить с данными, полученными из экспериментов в лабораторных условиях [4–7]. Предлагаемая КА-модель основывается на предположении [4] о механизмах самоорганизации в MinCDE, которое гласит, что самоорганизация в системе MinCDE возникает в результате двух противоположных механизмов: коллективное привлечение белков MinD на мембрану, и их открепление от мембраны в результате гидролиза АТФ, ускоряющееся за счет механизма быстрого пересвязывания белков MinE со свободными MinD. Таким образом, результаты моделирования, представленные в этой работе, могут быть интерпретированы как аргументы в пользу этого предположения.

Попытка моделирования самоорганизации белков MinDE была также предпринята в [7], где для этого использовалась система динамических уравнений. Однако представленная там модель является полностью детерминированной и не берет во внимание механизм быстрого пересвязывания белков MinE, предложенный в [4].

САМООРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ В СИСТЕМЕ MinCDE

В систему MinCDE входят три белка: MinD, MinE и MinC [3]. Белок MinD обладает способностью связываться с мембраной в присутствии нуклеотидов АТФ. Белок MinC является ингибитором сборки FtsZ полимеров и, соответственно, предотвращает сборку Z-кольца в своем присутствии [8]. Способность самостоятельно связываться с мембраной у MinC отсутствует, однако MinC может связываться с мембраносвязанным MinD. Белок MinE конкурирует с MinC за связь с мембраносвязанным MinD и вытесняет MinC. Главной особенностью MinE является то, что после связывания с MinD, MinE стимулирует у последнего гидролиз АТФ, в результате чего MinD покидает мембрану. Способность же MinE самостоятельно связываться с мембраной остается неопределенной, однако в [4] было предположено, что после того, как в комплексе MinDE происходит гидролиз АТФ, MinD покидает мембрану, а MinE продолжает оставаться на ней еще некоторое время. В [9, 10] также было обнаружено, что функциональной формой каждого из белков MinCDE является димер.

В клетках бактерий система MinCDE образует осцилляционный процесс, который проявляется в том, что белки MinCDE периодически появляются на мембране клетки ближе к ее полюсам. Таким образом, в середине клетки удерживается слабая

концентрация ингибитора MinC сборки FtsZ-полимеров, что и позволяет в этом месте собираться Z-кольцу и предотвращает его сборку на полюсах. На рис. 2 приведена последовательная серия кадров, отражающая процесс осцилляции белков MinCDE в *E. coli*. Как было установлено в [11], осцилляция возникает в результате взаимодействия белков MinD и MinE, в то время как MinC не оказывает существенного влияния на этот процесс, являясь лишь «пассажиrom». В [12, 13] было замечено, что один цикл осцилляции в *E. coli* примерно равен 40–60 секундам.

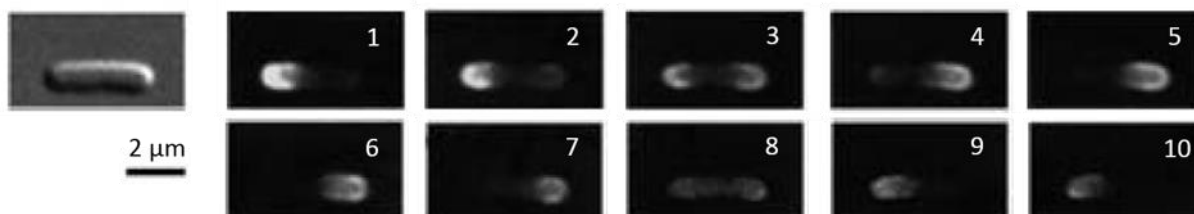


Рис. 2. Осцилляция от полюса к полюса белков MinD, помеченных GFP в *E. coli*. Изображения получены при помощи покадровой микроскопии в [14].

Чтобы лучше понять механизмы самоорганизации белков MinCDE, был проведен ряд экспериментов [4–7], в которых был реконструирован процесс образования белковых волн MinCDE в искусственной среде. Белки MinCDE, извлеченные из клеток *E. coli*, были помещены в раствор, насыщенный нуклеотидами АТФ, с липидным бислоем, имитирующим мембрану. Таким образом, было установлено, что *in vitro* система MinCDE образует белковые волны (рис. 3), спирали и некоторые другие пространственно-временные паттерны [5]. В [6] было показано, что белки MinD, связываясь с мембраной (вернее, с липидным бислоем), начинают привлекать из раствора другие димеры MinD, это т.н. *коллективное связывание* (cooperative binding). Далее, с мембраносвязанными MinD начинают связываться MinE, образуя комплекс MinDE. Белки MinE стимулируют у MinD гидролиз АТФ, что приводит к откреплению MinD от мембраны. В [4] также было предположено, что MinE обладает способностью *быстрого пересвязывания* (rapid rebinding), которое проявляется в том, что после стимуляции гидролиза АТФ и открепления MinD, MinE некоторое время продолжает оставаться на мембране и может связываться с соседними мембраносвязанными MinD. Со временем это приводит к накоплению MinE на мембране и, соответственно, ускоряет процесс открепления мембраносвязанных MinD в этом месте.

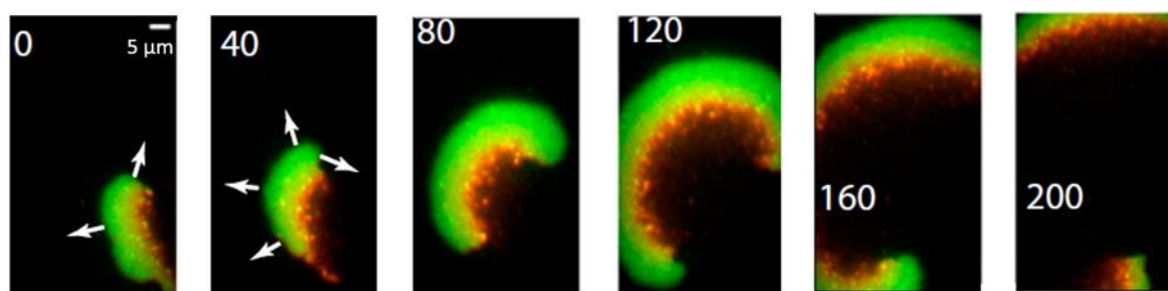


Рис. 3. Белковые волны, образованные MinDE *in vitro* (MinD помечен зеленым, MinE - красным, числами указано время в секундах, стрелками показано направление распространения волны). Рисунок адаптирован из [5].

Как видно из рис. 4, на котором изображена белковая волна, с ростом концентрации MinD линейно растет и концентрация MinE от фронта волны до ее тыла. В тылу же концентрация MinD начинает падать, тогда как концентрация MinE продолжает расти. Последнее обуславливается тем, что после гидролиза АТФ MinD покидает мембрану, а

MinE еще некоторое время остается на ней и может пересвязываться с соседними мембраносвязанными MinD. Дальнейший резкий спад концентрации MinE объясняется тем, что для димеров MinE, оставшихся на мембране после очередного гидролиза АТФ, больше не остается доступных мембраносвязанных MinD поблизости, и белки MinE также покидают мембрану.

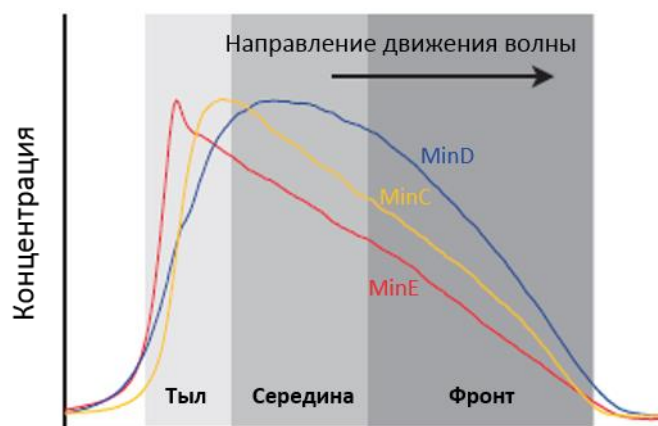


Рис. 4. Пример белковой волны, образованной белками MinCDE *in vitro*. Различные сегменты волны обозначены разными градациями серого. Рисунок адаптирован из [4].

Таким образом, в соответствии с [4], модель самоорганизации белков MinDE *in vitro* выглядит следующим образом (рис. 5):

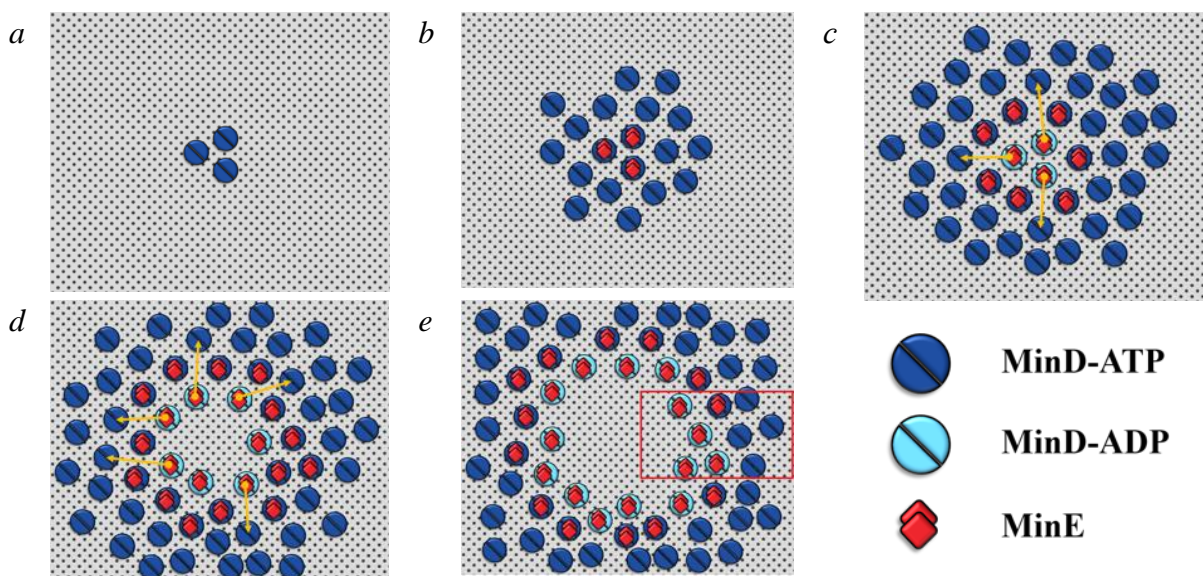


Рис. 5. Этапы формирования белковой волны MinDE. На (e) красной рамкой выделен участок, качественно соответствующий графику волны на рис. 4. Рисунок адаптирован из [4].

1) В начале осцилляционного цикла в случайном месте несколько белков MinD связываются с мембраной рядом друг с другом и, благодаря механизму коллективного связывания, начинают привлекать другие димеры MinD из раствора (рис. 5, a и b). Подобные белковые «пятна» могут одновременно образовываться в нескольких местах на мембране. Белки MinE также начинают связываться с мембраносвязанными MinD (рис. 5, b). Димеры MinD и тетрамеры MinDE способны медленно диффундировать по мембране.

2) Далее, эти скопления белков MinD продолжают привлекать на мембрану из раствора другие димеры MinD. Из-за того, что количество мембраносвязанных MinD увеличивается, увеличивается и концентрация MinE на мембране. Белки MinE, в свою очередь, стимулируют гидролиз АТФ у MinD, и последние покидают мембрану. После этого, MinE могут связываться с другими свободными MinD поблизости и, таким образом, происходит накопление MinE на мембране в этом месте (рис. 5, *c* и *d*).

3) Накопление MinD и MinE на мембране продолжается. Все больше димеров MinD покидают мембрану в результате гидролиза АТФ, стимулируемого MinE. Некоторые MinE также начинают покидать мембрану, т.к. поблизости остается все меньше свободных MinD, с которыми можно заново связаться. Другие же димеры MinE перемещаются по направлению движения волны, т.к. там находится еще достаточное количество свободных MinD (рис. 5, *e*). Таким образом, во фронте волны происходит постепенное накапливание белков, а в ее тылу их быстрое открепление, что и приводит к движению белковой волны по мембране.

КЛЕТОЧНЫЕ АВТОМАТЫ: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Клеточный автомат (КА) представляет собой дискретную математическую модель, состоящую из множества элементарных вычислителей [15], называемых ячейками*. Каждая ячейка задается парой вида (u, x) , где u – состояние ячейки из конечного множества состояний A , а x – имя ячейки из конечного множества имен X . В качестве имен ячеек обычно используются координаты. Ячейки располагаются на некоторой регулярной решетке, а их множество $\Omega = \{(u, x) : u \in A, x \in X\}$ образует массив ячеек. *Шаблон соседства* $T(x)$ называют функцией, ставящую в соответствие ячейке (u, x) некоторое множество ячеек из ее окрестности. Смена состояния ячейки (или нескольких ячеек в ее соседстве) осуществляется применением подстановки [16]:

$$\theta^p(x) : (u, x) \xrightarrow{[P]} (v, x), \quad (1)$$

где P – вероятность применения подстановки, v – новое состояние ячейки, ρ – режим работы подстановки.

Режим работы $\rho \in \{\alpha, \sigma\}$ определяет порядок применения подстановки к ячейкам из Ω . Существует два основных режима: α – *асинхронный* и σ – *синхронный*. В синхронном режиме подстановка θ^σ применяется следующим образом: вычисляются новые состояния ячеек, а затем все ячейки одновременно изменяют свои состояния на новые. В асинхронном режиме подстановка θ^α применяется к ячейкам по очереди (в случайном, или заданном порядке): выбирается ячейка, вычисляется ее новое состояние, и ячейка сразу же меняет свое состояние на новое, после чего выбирается следующая ячейка.

Применение некоторой подстановки θ^ρ ко всем ячейкам из Ω меняет *глобальную конфигурацию* $\Omega(t) \rightarrow \Omega(t+1)$. Суперпозиция нескольких подстановок образует *оператор* $\Theta = \theta_m^\rho(\dots\theta_2^\rho(\theta_1^\rho)\dots) = \Phi(\theta_1^\rho, \theta_2^\rho, \dots, \theta_m^\rho)$, а его применение ко всем ячейкам массива Ω (т.е. последовательное применение подстановок к Ω , где каждая подстановка θ_k^ρ применяется к результату предыдущей θ_{k-1}^ρ) называется *итерацией* [17]. Последовательное изменение глобальной конфигурации $\Omega(0) \rightarrow \Omega(1) \rightarrow \dots \rightarrow \Omega(n)$ называется *эволюцией КА*.

*В русскоязычной литературе традиционно используется термин «клетка», однако, чтобы избежать путаницы с клетками бактерий, здесь и далее будем использовать термин «ячейка».

Таким образом, более формально, КА определяется тройкой вида $\mathfrak{B} = \langle A, X, \Theta \rangle$. Добавление к этой тройке *начальной глобальной конфигурации*, т.е. состояний всех ячеек массива в момент времени $t = 0$, образует *КА-модель* $\mathfrak{N} = \langle \mathfrak{B}, \Omega(0) \rangle$.

КА-МОДЕЛЬ САМООРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВ MinDE*

Представляемая КА-модель $\mathfrak{N}_{MinDE} = \langle \mathfrak{B}, \Omega(0) \rangle$ имитирует процесс самоорганизации белков MinDE *in vitro*. Ячейки $(u, x) \in \Omega$ располагаются на двумерной прямоугольной решетке размером $W \times H$. Множество имен $X = \{x : x = (i, j), i = 1, \dots, W, j = 1, \dots, H\}$, множество состояний $A = \{\emptyset, D^{ATP}, D^{ADP}, DE^{ATP}, DE^{ADP}\}$, где \emptyset означает, что ячейка «пуста», а остальные состояния имитируют нахождения в данной ячейке одного из $MinD^{ATP}, MinD^{ADP}, MinDE^{ATP}, MinDE^{ADP}$, соответственно. В начальный момент времени все ячейки $(u, x) \in \Omega$ имеют состояние \emptyset . Предполагается, что количество белков в растворе не ограничено. Функционирование \mathfrak{N}_{MinDE} задается оператором:

$$\Theta = \Phi(\theta_1^\alpha, \theta_2^\alpha, \theta_3^\alpha, \theta_4^\alpha, \theta_5^\sigma, \theta_6^\sigma, \theta_7^\alpha). \quad (2)$$

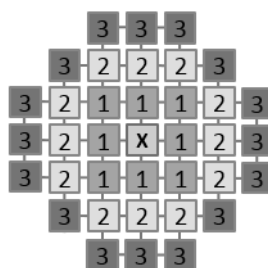


Рис. 6. Графическое представление шаблонов соседства КА-модели. Ячейки помеченные «1» составляют ближайшее соседство T_1 , помеченные «2» – T_2 , «3» – T_3 .

В подстановках из (2) используются три шаблона соседства – T_1, T_2, T_3 , которые представлены графически на рис. 6. Подстановки имеют следующий вид:

1) *Связывание $MinD^{ATP}$ из раствора с мембраной* происходит следующим образом: если ячейка «пуста» (состояние \emptyset), то с вероятностью P_1 она изменяет свое состояние на D^{ATP} . Подстановка:

$$\theta_1^\alpha : (\emptyset, x) \xrightarrow{P_1} (D^{ATP}, x). \quad (3)$$

2) *Диффузия $MinD^{ATP}$ на мембране* (аналогично и для $MinDE^{ATP}$) моделируется при помощи т.н. «наивной» диффузии [18]: выбирается ячейка из массива ячеек, затем для нее случайно выбирается «пустая» ячейка в ближайшем соседстве, и, с некоторой вероятностью, ячейки обмениваются своими состояниями. Так имитируется хаотичное блуждание белка по мембране. Подстановка:

$$\theta_2^\alpha : ((D^{ATP}, x), (\emptyset, y)) \xrightarrow{P_2} ((\emptyset, x), (D^{ATP}, y)), \quad (4)$$

где (\emptyset, y) – ячейка с состоянием \emptyset , выбранная из соседства $T_1(x)$; если в соседстве находятся несколько ячеек с состоянием \emptyset , то с равной вероятностью выбирается одна

* В этой работе ради упрощения модели мы не будем рассматривать белок MinC, т.к., как было сказано выше, он не оказывает значительного влияния на осцилляцию, являясь лишь «пассажиrom».

из них; если ячеек с состоянием \emptyset в соседстве $T_1(x)$ нет, то подстановка не применяется.

3) Случайное открепление $MinD^{ATP}$ от мембраны (аналогично и для $MinDE^{ATP}$):

$$\theta_3^\alpha : (D^{ATP}, x) \xrightarrow{P_3} (\emptyset, x). \quad (5)$$

4) Открепление $MinD^{ADP}$ от мембраны после гидролиза АТФ (аналогично и для $MinDE^{ADP}$):

$$\theta_4^\alpha : (D^{ADP}, x) \xrightarrow{P_4} (\emptyset, x). \quad (6)$$

5) Связывание $MinE$ из раствора с мембраносвязанным $MinD^{ATP}$:

$$\theta_5^\sigma : (D^{ATP}, x) \xrightarrow{P_5} (DE^{ATP}, x). \quad (7)$$

6) Гидролиз АТФ:

$$\theta_6^\sigma : (DE^{ATP}, x) \xrightarrow{P_6} (DE^{ADP}, x). \quad (8)$$

7) Пересвязывание $MinE$ со свободным $MinD^{ATP}$:

$$\theta_7^\alpha : ((DE^{ATP}, x), (D^{ATP}, y)) \xrightarrow{P_7} ((D^{ATP}, x), (DE^{ATP}, y)), \quad (9)$$

где (D^{ATP}, y) – ячейка с состоянием D^{ATP} , выбранная из объединения соседств $T_1(x) \cup T_2(x) \cup T_3(x)$ (выбор ячейки происходит аналогично выбору в подстановке θ_2^α).

Вероятности применения подстановок (3–9) вычисляются следующим образом:

$$1) P_1 = P_a + k_{attr} \cdot \tilde{N}_{D1} + 0.5 \cdot k_{attr} \cdot \tilde{N}_{D2},$$

где P_a – вероятность связывания $MinD^{ATP}$ из раствора с мембраной, k_{attr} – безразмерный коэффициент, отражающий силу коллективного притяжения $MinD^{ATP}$ из раствора на мембрану, где уже находятся мембраносвязанные $MinD^{ATP}$, $\tilde{N}_{D1}(x)$ – количество ячеек с состоянием D^{ATP} в соседстве $T_1(x)$, $\tilde{N}_{D2}(x)$ – количество ячеек с состоянием D^{ATP} в соседстве $T_2(x)$.

$$2) P_2 = P_{dif} - k_{adh} \cdot C_{D1,DE1},$$

где P_{dif} – вероятность диффузии (коэффициент КА-диффузии [19]), k_{adh} – безразмерный коэффициент, отражающий силы сцепления соседних $MinD^{ATP}$ между собой, что препятствует диффузии; как было установлено в [4], при повышении концентрации $MinD^{ATP}$ на мембране, диффузия белков $MinD^{ATP}$ замедляется, а время их пребывания на мембране увеличивается, $\tilde{N}_{D1,DE1}(x)$ – количество ячеек с состоянием D^{ATP} или DE^{ATP} в соседстве $T_1(x)$.

$$3) P_3 = P_{de,ATP} - k_{adh} \cdot C_{D1,DE1},$$

где $P_{de,ATP}$ – вероятность открепления $MinD^{ATP}$ от мембраны, k_{adh} и $\tilde{N}_{D1,DE1}(x)$ – аналогично как и для P_2 .

$$4) P_4 = P_{de,ADP}, \text{ где } P_{de,ADP} \text{ – вероятность открепления } MinD^{ADP}.$$

- 5) $P_5 = P_{bind}$, где P_{bind} – вероятность связывания *MinE* с $MinD^{ATP}$.
- 6) $P_6 = P_{hyd}$, где P_{hyd} – вероятность гидролиза.
- 7) $P_7 = P_{re}$, где P_{re} – вероятность пересвязывания.

Следует отметить, что одной ячейке, в зависимости от заданной комбинации модельных параметров, может соответствовать как один димер или тетрамер, так и некоторое их количество. Такая условность используется для получения качественной картины процесса. В связи с этим, модельные параметры в этой работе являются безразмерными величинами. Соответствие реальным масштабам осуществляется путем сопоставления данных (таких, как общая визуальная картина процесса, и характер концентрации белков в движущейся волне), полученных в результате моделирования, с данными из экспериментов *in vitro* в [4–7].

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Для проверки предложенной модели была разработана программа на языке C++ с использованием библиотек Qt 5.3 и OpenGL. Вычислительные эксперименты проводились на компьютере с процессором Intel Core i7-3930K.

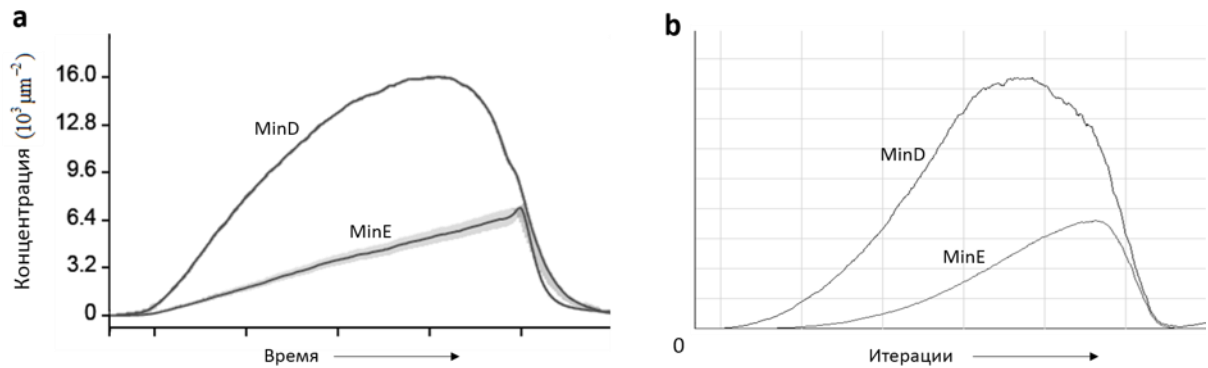


Рис. 7. Концентрация белков *MinD* и *MinE* в движущейся волне: *a* - эксперимент *in vitro* [4]; *b* - вычислительный эксперимент (решетка 300×300 ячеек).

Параметры КА-модели были подобраны эмпирическим путем так, чтобы график концентрации белков *MinD* и *MinE* в движущейся волне, полученный в результате моделирования, соответствовал графику из реального эксперимента *in vitro* в [4] (рис. 7, для измерения концентрации, на мембране (или в массиве ячеек, в случае моделирования) бралась небольшая прямоугольная область на пути следования волны, в этой области в каждый момент времени Δt замерялась концентрация белков). Следует отметить, что в данном сравнении мы добивались качественного соответствия графиков, что применяется в КА-моделировании для экспериментального подбора приблизительных значений параметров [1]. Небольшой пик перед спадом концентрации *MinE* на рис. 7,а обуславливается конформационными изменениями на мембране [4], что не было отражено в разработанной модели. Таким образом, были подобраны следующие параметры:

- $P_a = 10^{-7}$, $P_{dif} = 1$, $P_{de,ATP} = 10^{-3}$, $P_{de,ADP} = 0.15$, $P_{bind} = 0.012$, $P_{hyd} = 0.1$, $P_{re} = 1$;
- $k_{attr} = 0.05$, $k_{adh} = 1.5$;
- в начальный момент все ячейки находились в состоянии \emptyset .

На рис. 8 представлено сравнение последовательностей кадров, отражающих процесс столкновения белковых волн в эксперименте *in vitro* [5] и в вычислительном эксперименте. В обоих случаях волны образовывались из небольших белковых пятен в местах, которые впоследствии стали центрами окружностей, образованных расходящимися в разные стороны белковыми волнами. Отметим, что волна на кадрах из вычислительного эксперимента имеет не совсем гладкую форму в связи с дискретностью пространства и недостаточно мелким шагом.

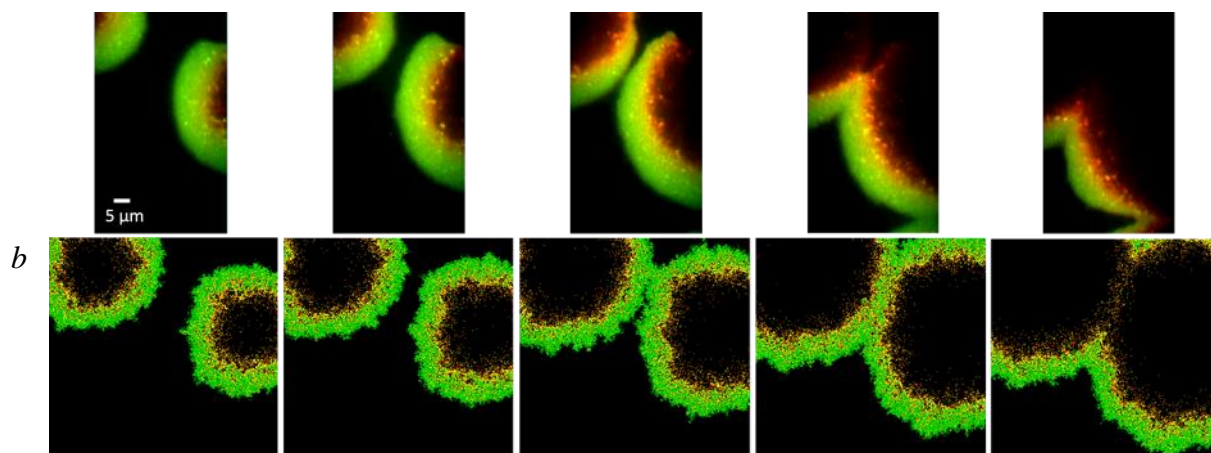


Рис. 8. Столкновение белковых волн. (a) Кадры из эксперимента *in vitro* [5]; (b) Кадры из вычислительного эксперимента (решетка 300×300). В обоих случаях MinD-ATP обозначен зеленым цветом, MinDE – желтым, MinD-ADP – оранжевым.

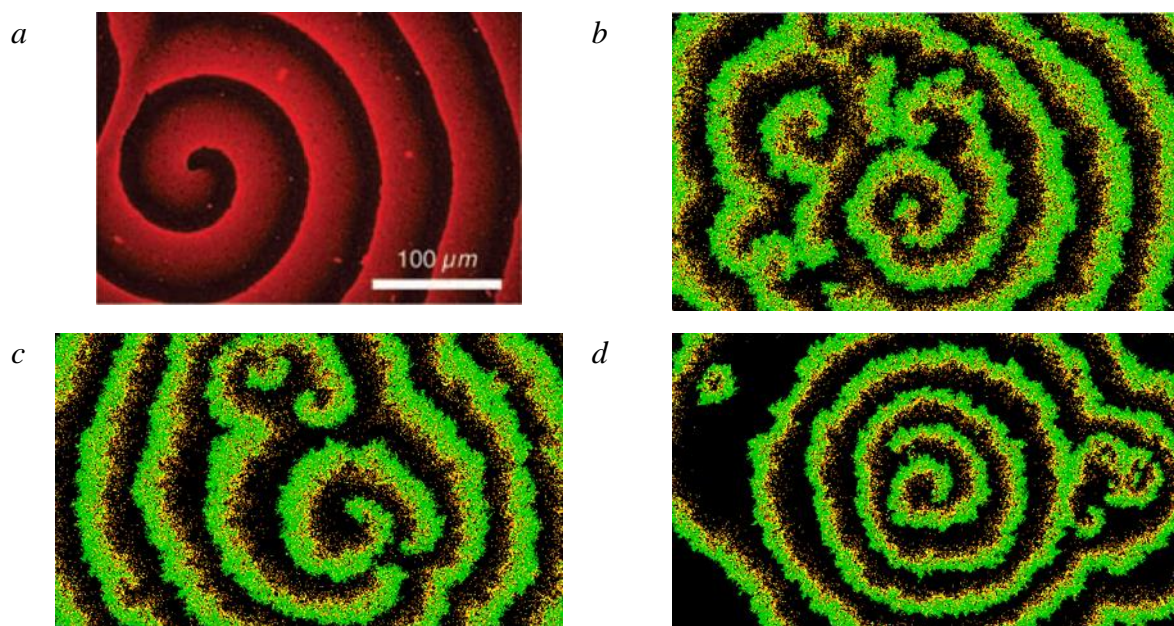


Рис. 9. Белковые спирали. (a) Спираль из эксперимента *in vitro* [7]; (b, c) Спирали, полученные в вычислительном эксперименте с решеткой 512×256 ячеек; (d) Спираль, полученная в вычислительном эксперименте с решеткой 768×384 ячеек.

Еще одним часто встречающимся паттерном являются белковые спирали. На рис. 9 представлено сравнение белковых спиралей, полученных в вычислительном эксперименте и в эксперименте *in vitro* из [7]. Отметим, что центры спиралей не являются стационарными и сдвигаются со временем. Такие перемещения часто приводят к столкновениям центров разных спиралей, в результате чего возникают

хаотические колебания, из которых, однако, через некоторое время вновь могут образоваться новые спирали.

Процесс подбора модельных параметров представляет собой весьма трудную задачу. Дополнительную сложность также вносит тот факт, что даже результаты реальных экспериментов *in vitro* в разных работах отличаются между собой (например, длинами белковых волн). Данное обстоятельство обуславливается тем, что существует большое количество внешних факторов, влияющих на результаты экспериментов (например, температура, метод маркировки белков для визуализации и т.п.). Таким образом, в данной работе было принято решение не ставить в соответствие модельные и физические параметры, а ограничиться только качественной картиной процесса. На рис. 10 также представлены некоторые белковые паттерны, полученные в процессе подбора модельных параметров. Отметим, что похожие паттерны также встречаются и в экспериментах *in vitro* (например, в [5]).

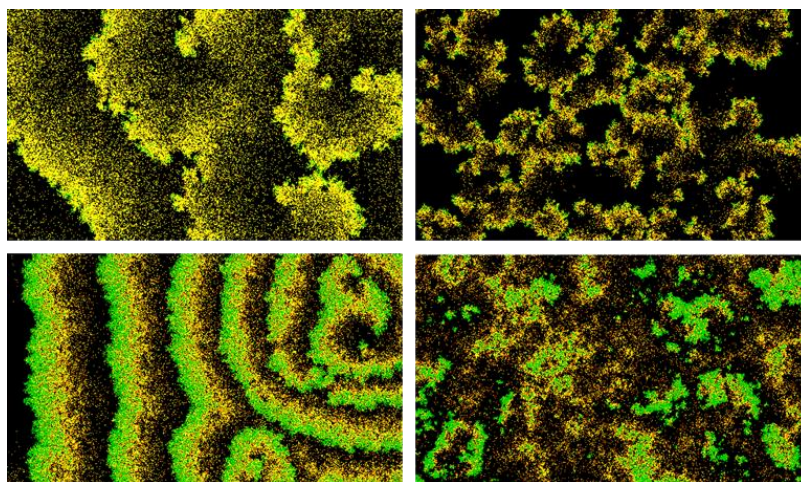


Рис. 10. Некоторые примеры белковых паттернов, полученных в процессе перебора модельных параметров для вычислительного эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана КА-модель процесса самоорганизации белков MinCD, который наблюдается в экспериментах *in vitro*. В результате компьютерного моделирования были получены распространяющиеся белковые волны, спирали и другие пространственно-временные паттерны, схожие с теми, что были обнаружены в экспериментах из [4–7]. Сравнение графиков концентраций белков в движущейся волне также показало качественную схожесть результатов вычислительных экспериментов и экспериментов, проведенных в лабораторных условиях.

В сравнении с моделью из [7], основанной на системе динамических уравнений, разработанная КА-модель обладает стохастичностью процесса моделирования, а также учитывает механизм быстрого пересвязывания белков MinE.

Результаты работы могут быть интерпретированы как аргумент в поддержку предположения из [4] о механизмах самоорганизации системы белков MinCDE. Дальнейший переход от качественной картины к количественной, в том числе сопоставление значений модельных параметров с физическими, а также ввод в модель белка MinC и дополнительных внешних параметров (например, температуры) позволит использовать модель более эффективно для изучения динамики белков MinCDE *in vitro*. Кроме того, следующим шагом является перенос модели на трехмерную решетку, имитирующую форму клетки, что позволит моделировать поведение MinCDE *in vivo*.

Исследование выполнено по Программе фундаментальных исследований Президиума РАН, проект 15.9 (2014), а также поддержано грантом РФФИ 14-01-31425 mol_a.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Simulating Complex Systems by Cellular Automata. Understanding complex Systems.* Ed. Hoekstra A.G., Kroc J., Sloot P.M.A. Berlin: Springer, 2010.
2. Bandman O.L. Implementation of Large-Scale Cellular Automata Models on Multi-Core Computers and Clusters. *High Performance Computing and Simulation (HPCS), 2013 Int. Conf. IEEE Conference Publications.* 2013. P. 304–310.
3. Lutkenhaus J. Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring. *Annu. Rev. Biochem.* 2007. V. 76. P. 539–562.
4. Loose M., Fischer-Friedrich E., Herold C., Kruse K., Schwille P. Min protein patterns emerge from rapid rebinding and membrane interaction of MinE. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2011. V. 18. P. 577–583.
5. Ivanov V., Mizuuchi K. Multiple modes of interconverting dynamic pattern formation by bacterial cell division proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 8071–8078.
6. Lackner L., Raskin D., Boer P. ATP-dependent interactions between *Escherichia coli* Min proteins and the phospholipid membrane in vitro. *J. Bacteriol.* 2003. V. 185. P. 735–749.
7. Loose M. Spatial Regulators for Bacterial Cell Division Self-Organize into Surface Waves in Vitro. *Science.* 2008. V. 320. P. 789–792.
8. Fange D., Elf J. Noise-induced Min phenotypes in *E. coli*. *PLoS Comput. Biol.* 2006. V. 2. № 6. P. 637–648.
9. Lutkenhaus J., Sundaramoorthy M. MinD and role of the deviant Walker A motif, dimerization and membrane binding in oscillation. *Mol. Microbiol.* 2003. V. 48. P. 295–303.
10. Leonard T., Butler P.J., Lowe J. Bacterial chromosome segregation: Structure and DNA binding of the Soj dimer – a conserved biological switch. *EMBO.* 2005. V. 24. P. 270–282.
11. Raskin D., de Boer P. Rapid pole-to-pole oscillation of a protein required for directing division to the middle of *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 4971–4976.
12. Hu Z., Lutkenhaus J. Topological regulation of cell division in *Escherichia coli* involves rapid pole to pole oscillation of the division inhibitor MinC under the control of MinD and MinE. *Mol. Microbiol.* 1999. V. 34. P. 82–90.
13. Fu X., Shih Y.L., Zhang Y., Rotheld L.I. The MinE ring required for proper placement of the division site is a mobile structure that changes its cellular location during the *Escherichia coli* division cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. P. 980–985.
14. Hale CA., Meinhardt H., de Boer P. Dynamic localization cycle of the cell division regulator MinE in *Escherichia coli*. *EMBO.* 2001. V. 20. P. 1563–1572.
15. Von-Neumann J. *Theory of self-reproducing automata.* USA: University of Illinois. 1966. 403 p.
16. Achasova S., Bandman O., Markova V., Piskunov S. *Parallel substitution algorithm. Theory and application.* Singapore: World Scientific, 1994. 180 p.
17. Bandman O. Cellular Automata Composition Techniques for Spatial Dynamics Simulation. In: *Simulating Complex Systems by Cellular Automata. Understanding complex Systems.* Ed. Hoekstra A. et al. Berlin: Springer, 2010. P. 81–115.
18. Toffoli T., Margolus N. *Cellular Automata Machines: A New Environment for Modeling.* USA: MIT Press, 1987. 260 p.
19. Bandman O. Cellular Automata Diffusion Models for Multicomputer Implementation. *Bull. Nov. Comp. Center, Comp. Science.* 2014. V. 36. P. 21–31.

Материал поступил в редакцию 16.10.2014, опубликован 04.12.2014.