



Институт систем информатики
им. А.П. Ершова
СО РАН



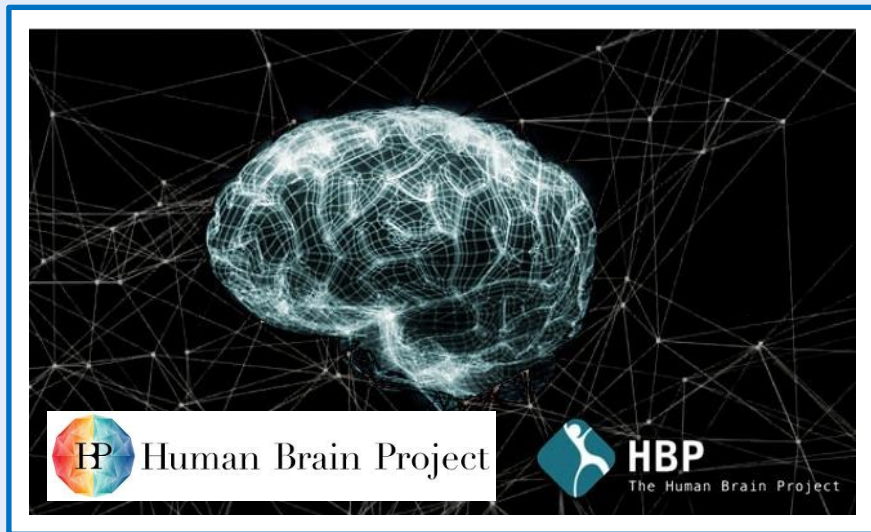
**Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач
в области вычислительной нейробиологии,
биомеханики и молекулярной биологии**

Пальянов Андрей Юрьевич

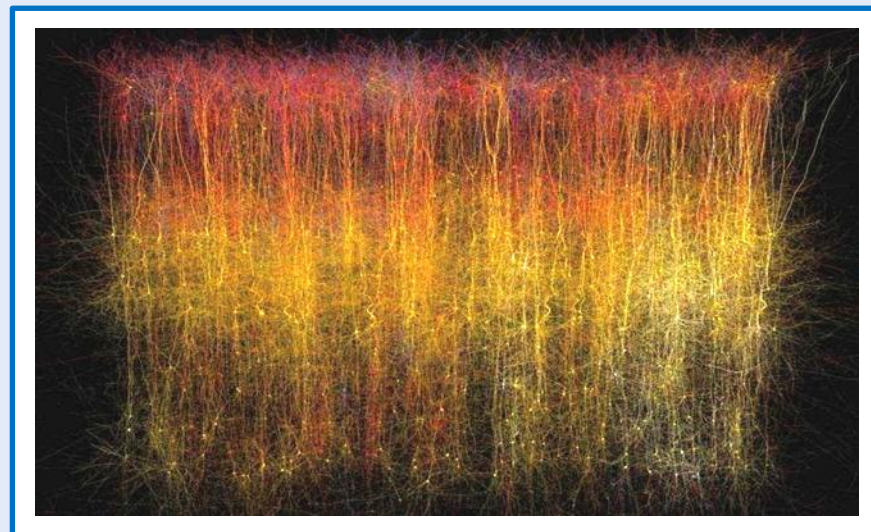
Институт систем информатики им. А.П. Ершова СО РАН
Лаборатория моделирования сложных систем

Новосибирск - 2018

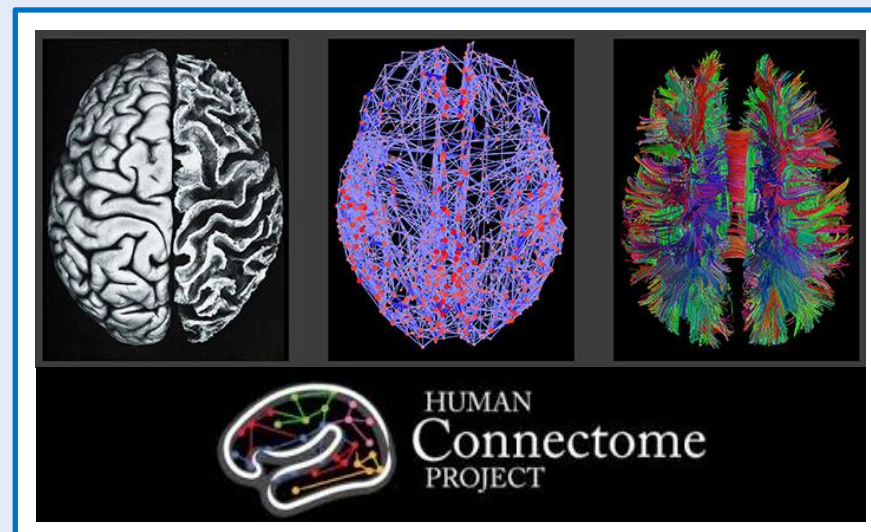
Введение. Крупнейшие проекты по исследованию и симуляции мозга



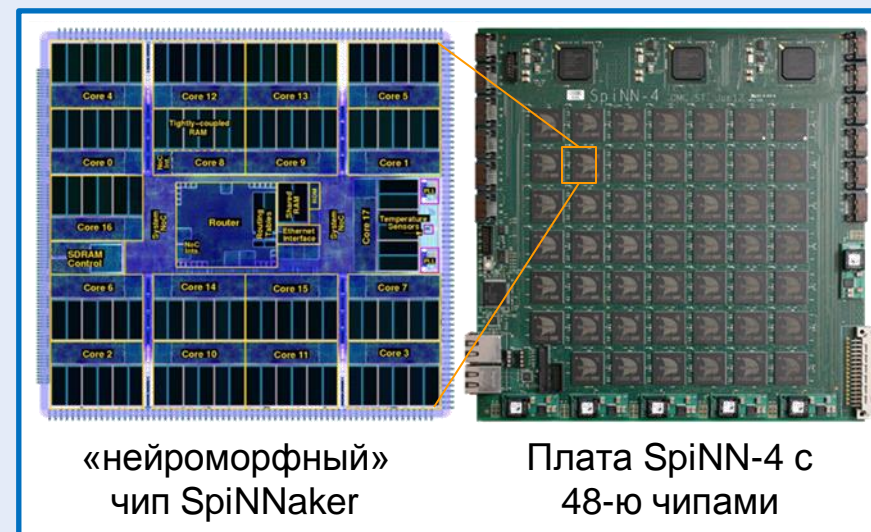
Проект «Мозг человека», Евросоюз, €1 млрд., 10 лет



«Blue Brain Project», Швейцария, €1 млрд., 10 лет



Проект «Коннектом человека», США, \$100 млн., 5 лет

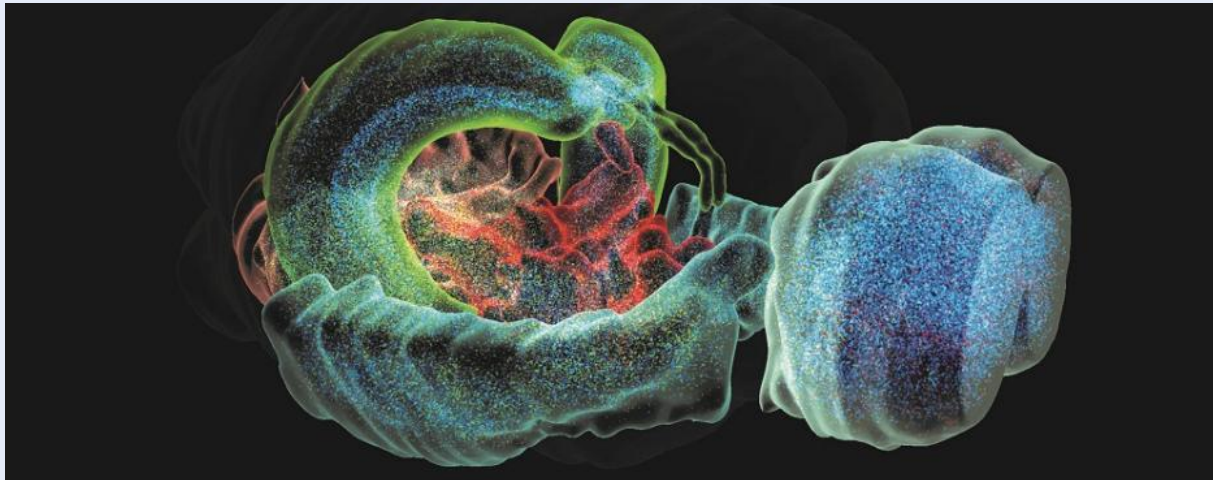


«нейроморфный»
чип Spinnaker

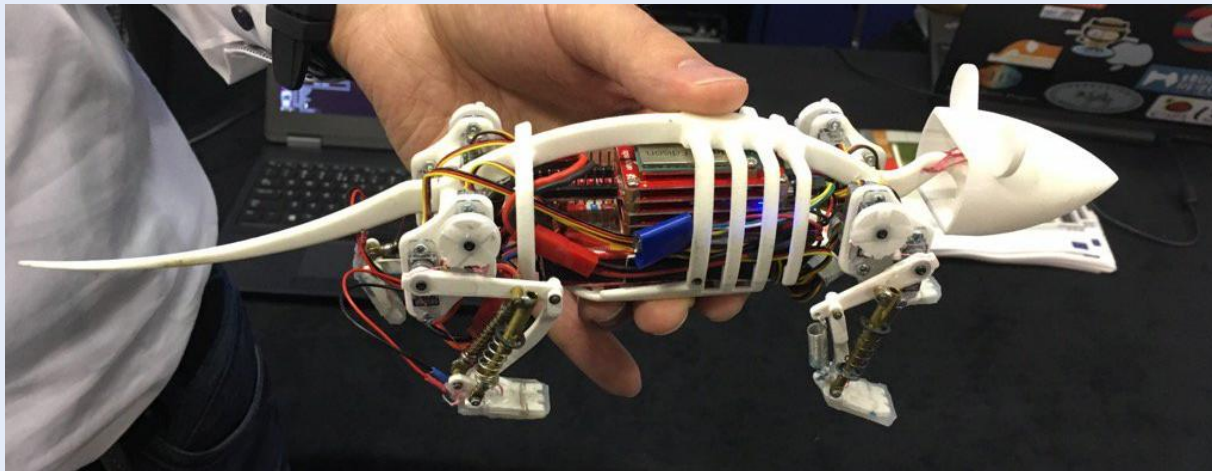
Плата SpiNN-4 с
48-ю чипами

СК «Spiking Neural Network Architecture», США, \$19 млн.,
старт 02.11.2018, 1 млрд. нейронов в реальном времени

Суперкомпьютер уже способен смоделировать все нейроны и связи в мозге мыши в реальном времени



Первый в мире 3D-атлас мозга мыши, включающий каждую нервную клетку «Blue Brain Project», Neuroscience, ноябрь 2018 г.



«Human Brain Project» разрабатывает робота-крысу, которую можно будет «напечатать» на 3D-принтере

Насколько детально необходимо моделировать систему взаимодействующих нейронов, чтобы она работала «как настоящая»?

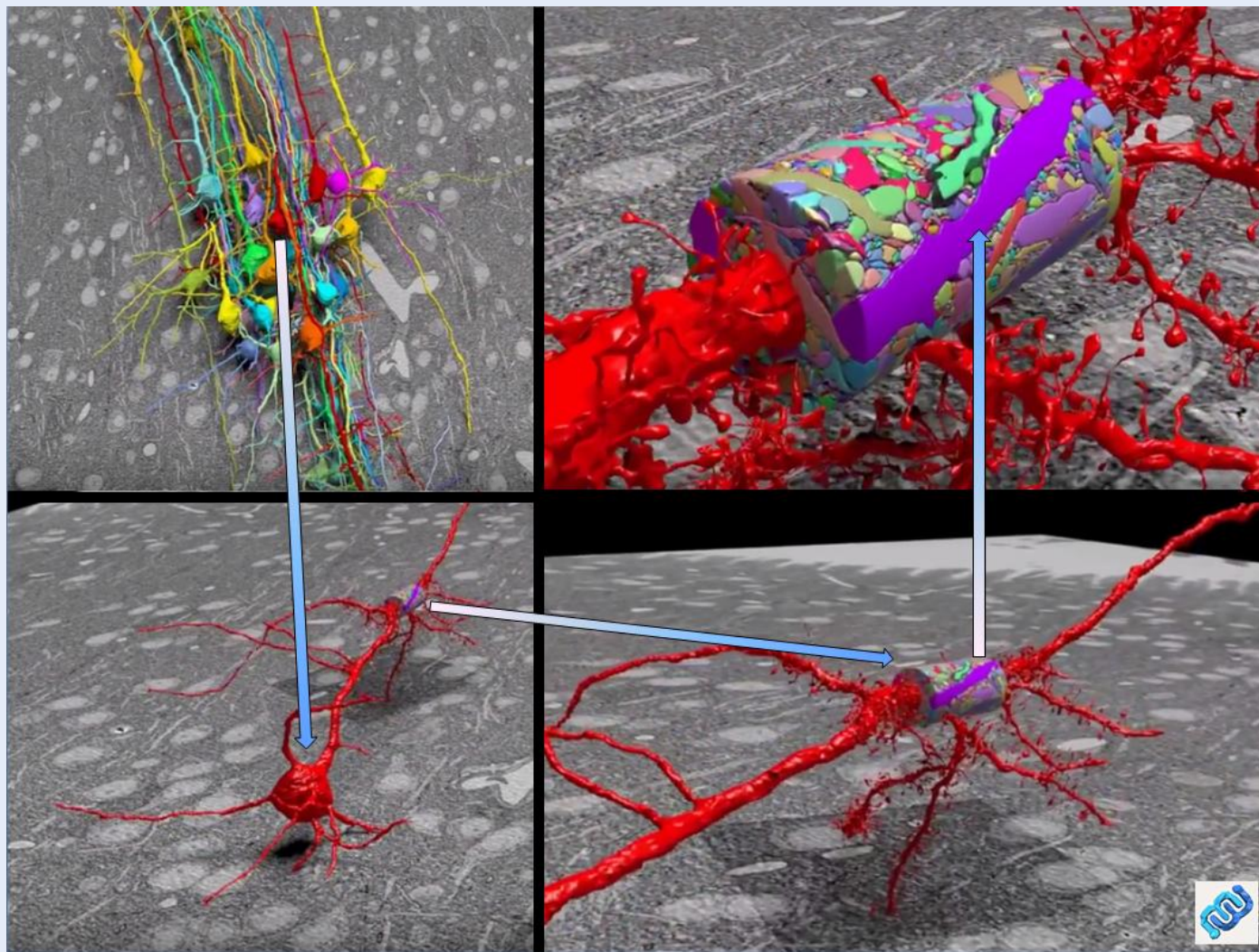
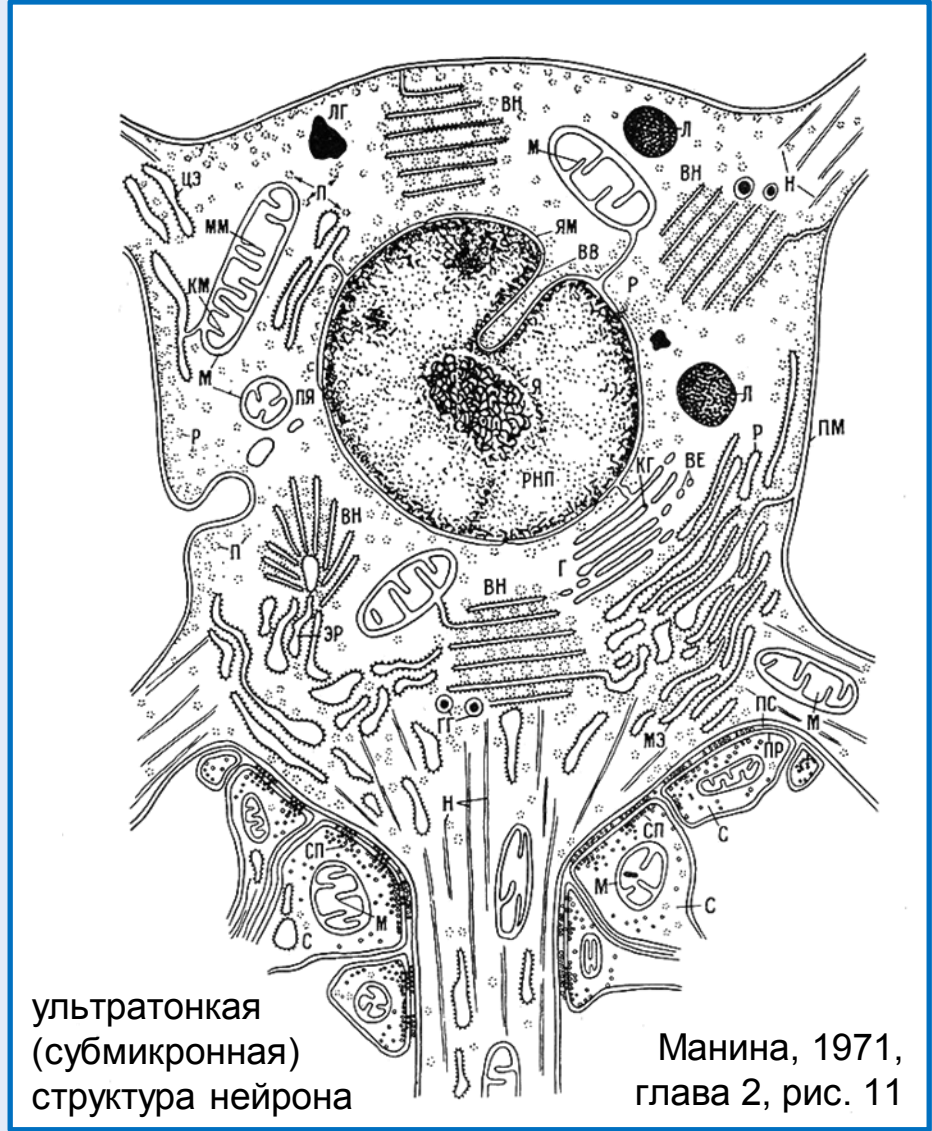
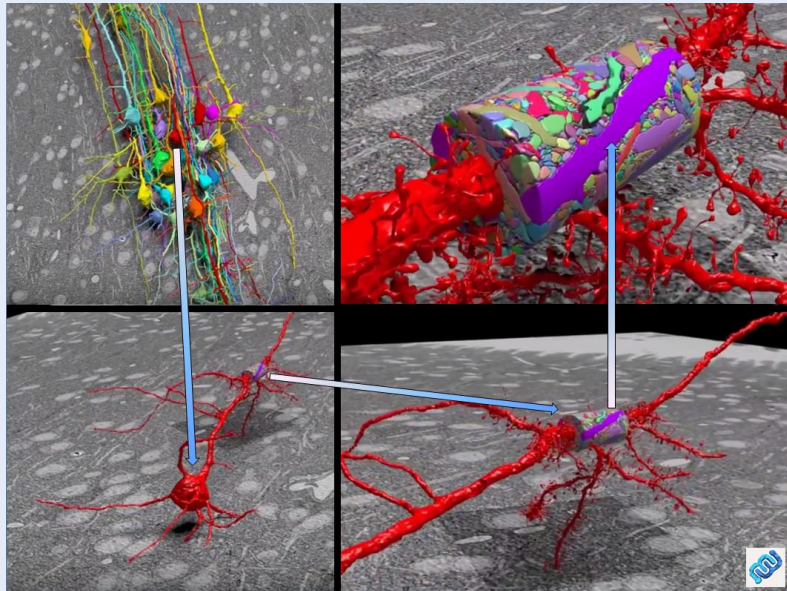


Иллюстрация сложности трехмерной структуры как одиночного нейрона, так и нервной ткани. Berger & Seung, 2013. 3D-реконструкция соматосенсорной коры мозга мыши

Пределы возможной детализации модели нейрона

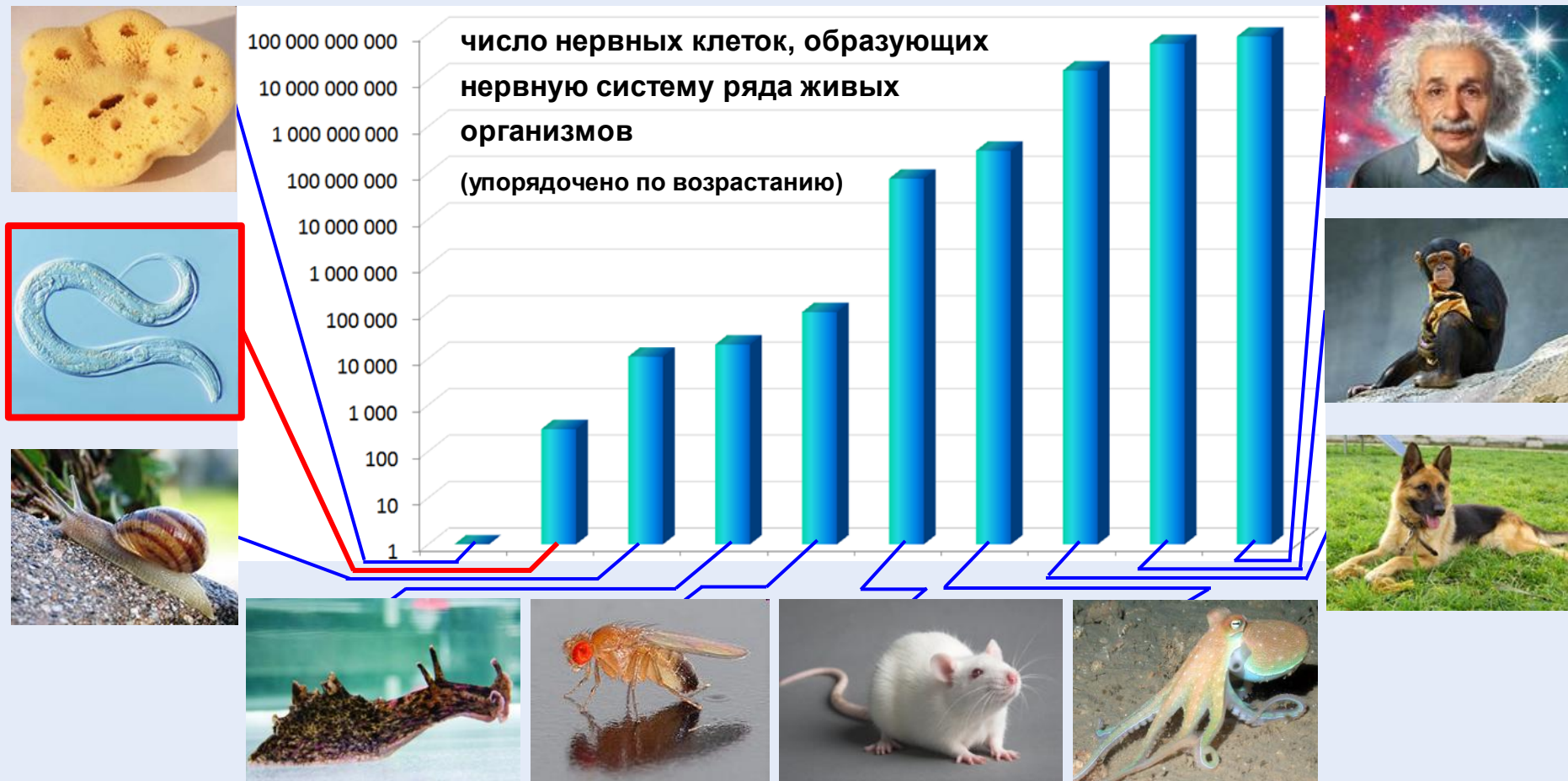


нейронная сеть мозга мыши (срез)



Возможно ли установить взаимосвязь между структурой и функцией сети нейронов?
Достичь успеха наиболее вероятно на максимально простом организме.

О выборе объекта исследования и моделирования



- Самая маленькая по числу нейронов нервная система при достаточно сложном поведении организма
- Наиболее детально изученная структура нервной системы – с точностью до отдельных нейронов и связей между ними и другими системами (сенсорной, мышечной)
- Проблема обратной инженерии нервной системы *C. elegans* существует с 1986 г. и до сих пор не решена
- Установление связей между структурой и функциями НС - ключ к пониманию более сложных систем

Цели и задачи

Цель работы заключалась в создании методов, алгоритмов и программных средств на стыке компьютерного моделирования, высокопроизводительных параллельных вычислений, биомеханики, нейробиологии и молекулярной биологии, необходимых для создания виртуального *C. elegans* и развития гидродинамического подхода к анализу процесса самосборки белков.

Основные задачи исследований:

- Анализ имеющихся данных о структуре и функциях систем организма *C. elegans*, связанных с его нервной деятельностью и двигательной активностью, а также о физических свойствах среды его обитания.
- Проектирование и реализация прототипа модульной системы, включающего компоненты для моделирования тела, мышечной системы, среды обитания и нервной системы, включая 3D визуализацию.
- Реализация поддержки высокопроизводительных параллельных вычислений на многоядерных процессорах и графических картах на основе технологии OpenCL. Оптимизация производительности.
- Развитие нового перспективного «гидродинамического» подхода к анализу процесса формирования белковой структуры, в том числе для расчета одномерного профиля свободной энергии вдоль координаты реакции.
- Сравнение результатов моделирования с известными экспериментальными данными, настройка физических и электрофизиологических параметров.

Организм *Caenorhabditis elegans* в контексте задач моделирования его нервной активности и поведения

OpenWorm

↑
← →
↓

+
-

механо-,
термо-, хемо-
и фоторецепция

нервная и
сенсорная
системы

тело

мышечная
система

WormBase

browser.OpenWorm.org

Представление о строении тела и мышечной системе организма *C. elegans*

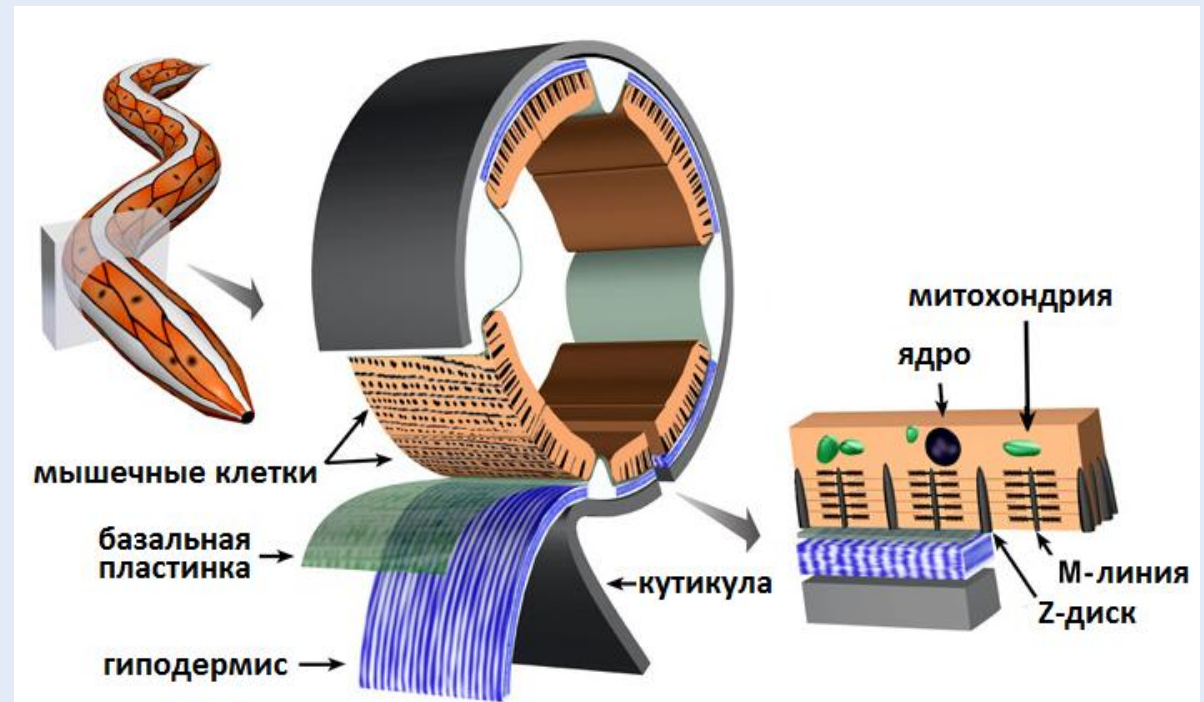
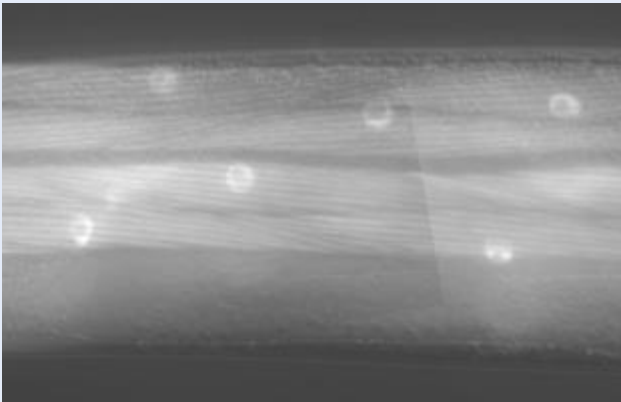
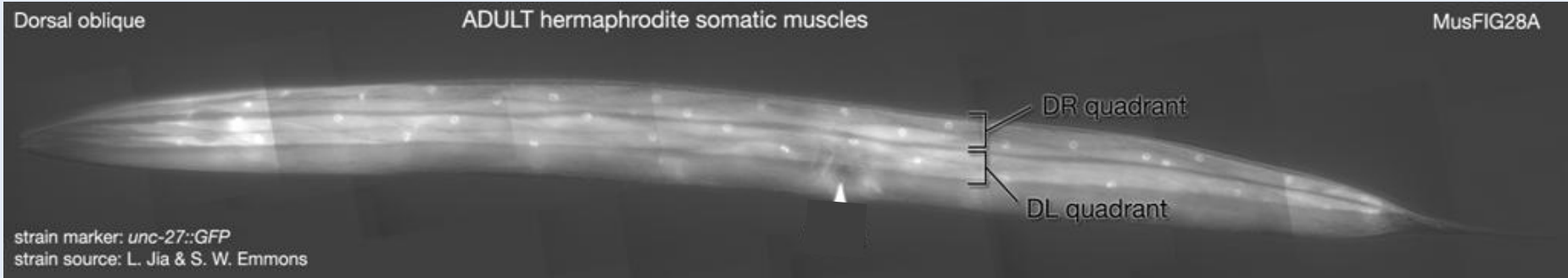
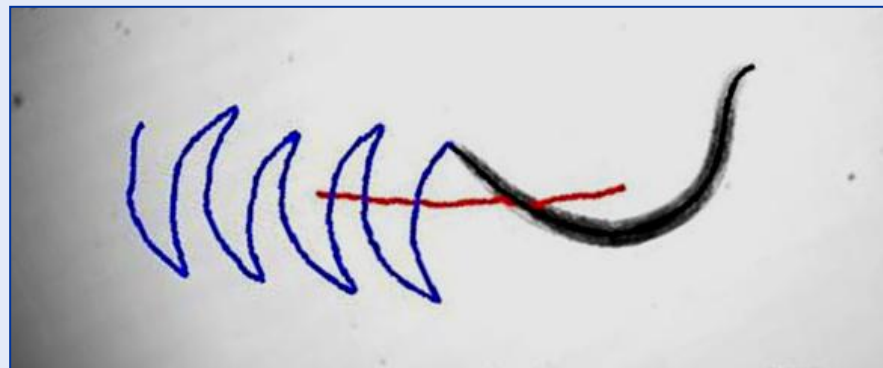


Рисунок адаптирован из (Cox and Hardin, 2004)

О механизмах и режимах движения *C. elegans*



движение по поверхности геля



плавание в толще жидкости

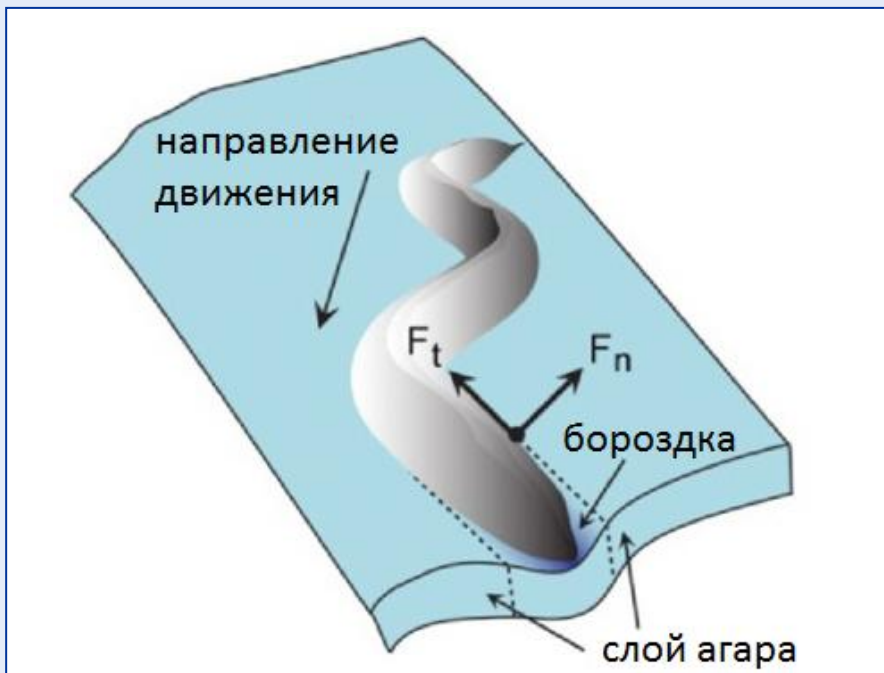


Рис. из работы (Yuk, Kim et al., 2011)

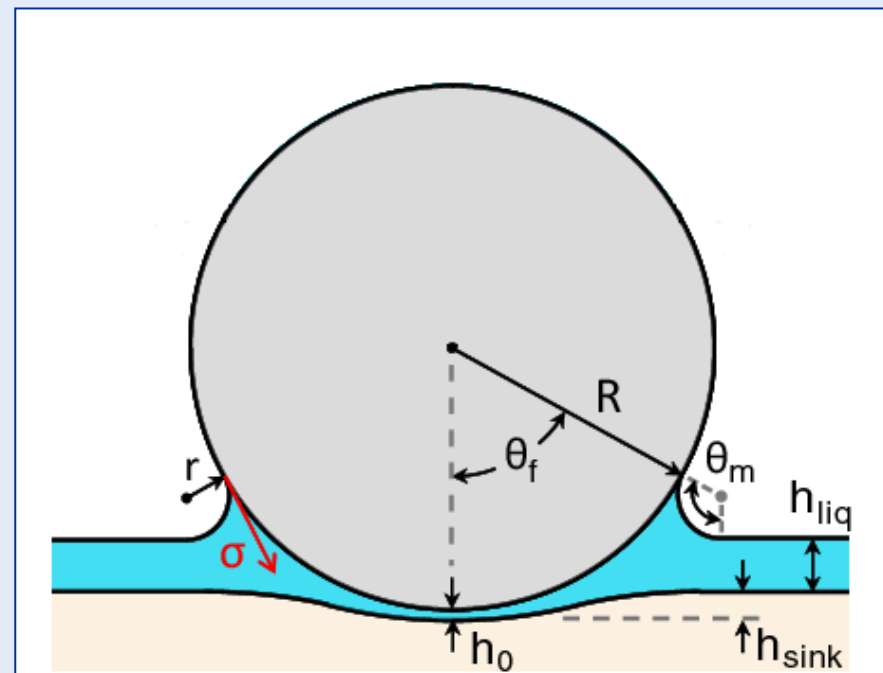
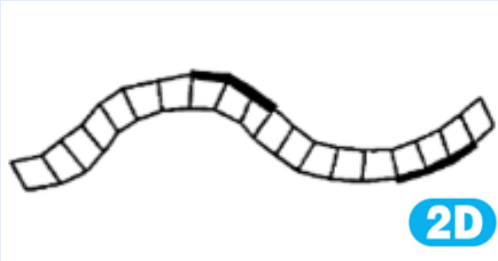


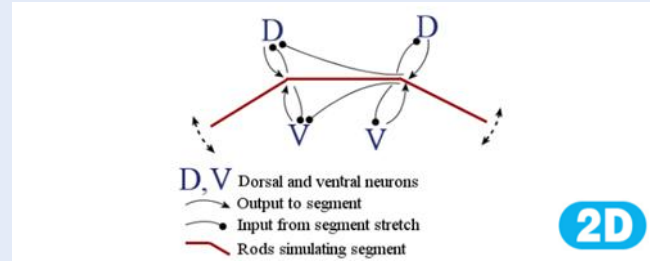
Рис. из работы (Rabets, Backholm et al., 2014)

Эволюция моделей тела и мышечной системы *C. elegans*

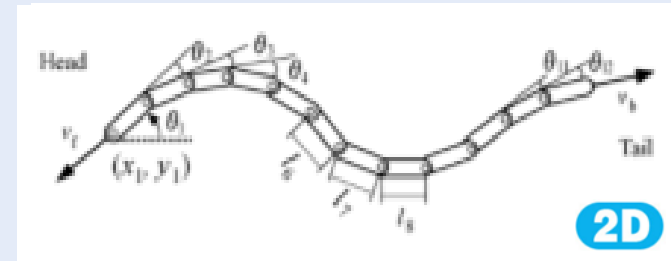
Необходима возможность взаимодействия модели с жидкостью



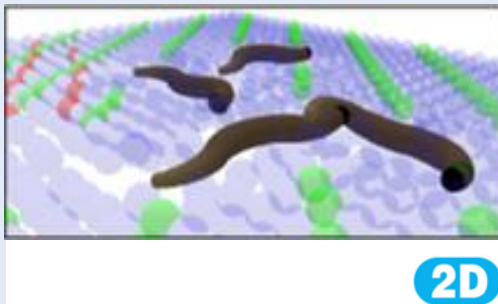
Niebur & Erdos, 1993



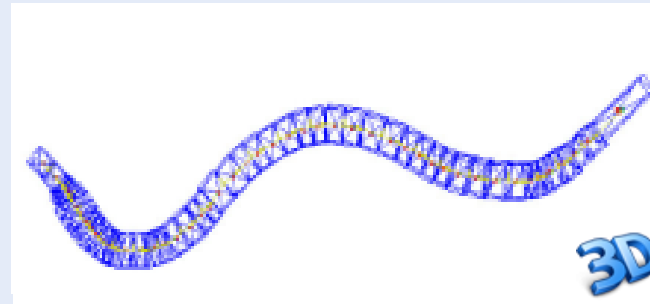
Bryden & Cohen, 2004



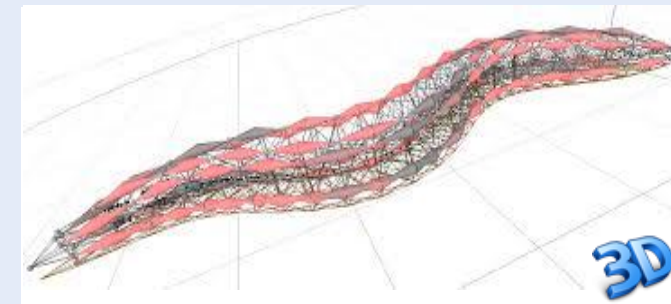
Suzuki et al., 2005



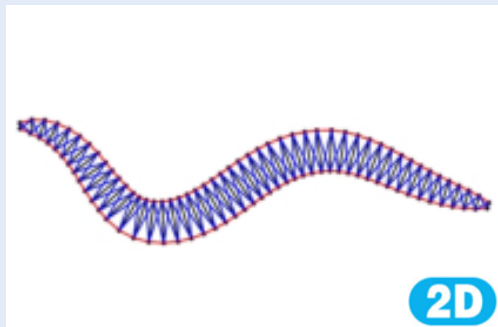
Rönnko & Wong, 2008



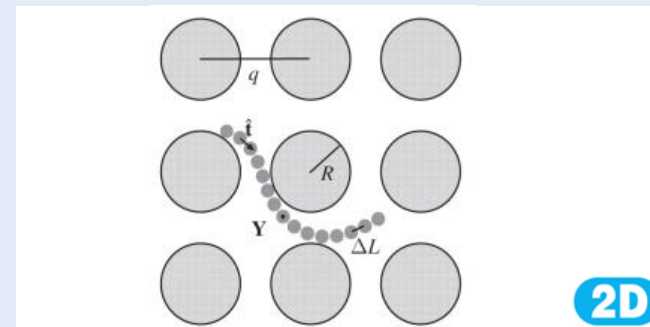
Mailler et al., 2010



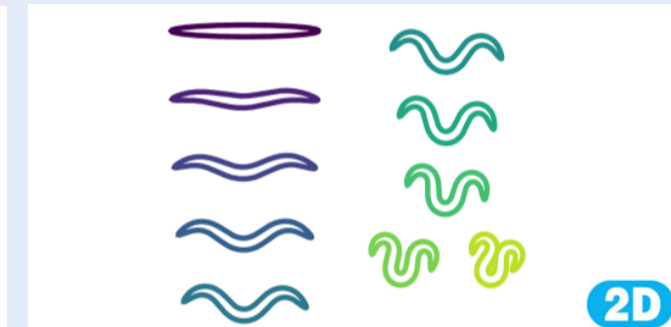
Palyanov et al., 2012



Boyle et al., 2012



Majmudar et al., 2012

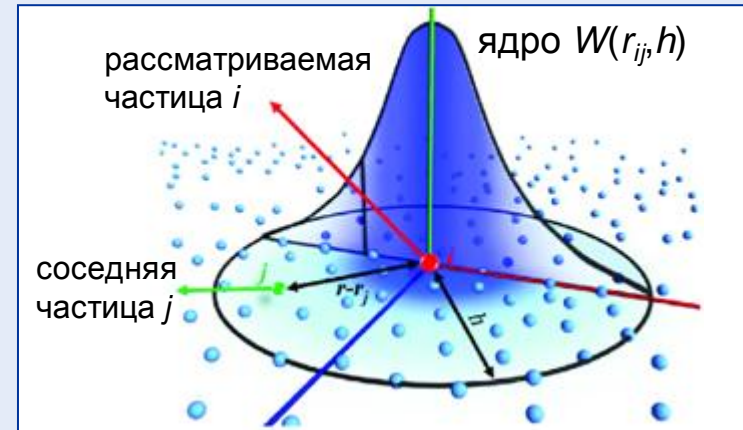


Cohen and Ranner, 2017

Метод гидродинамики сглаженных частиц

В основе любого метода, основанного на SPH (Smoothed Particle Hydrodynamics), значение любой физической величины A в точке \mathbf{r} задается следующей формулой (Müller et al, 2003):

$$A(\mathbf{r}) = \sum_j m_j \frac{A_j}{\rho_j} W(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|, h),$$



где m_j - масса частицы A_j - значение величины A для частицы j , ρ_j - плотность жидкости в области пространства с центром в частице j , h - радиус сглаживания и $W(\mathbf{r}, h)$ - сглаживающая функция ядра с радиусом ядра h .

Для i -й частицы уравнение движения можно записать следующим образом:

$$m_i \frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial t} = \mathbf{F}_i^{\text{pressure}} + \mathbf{F}_i^{\text{external}} + \mathbf{F}_i^{\text{viscosity}}$$

Сила давления и сила вязкости рассчитываются по следующим формулам:

$$\mathbf{F}_i^{\text{pressure}} = - \frac{m_i p_i + p_j}{\rho_i} \nabla W(r_{ij}, h),$$

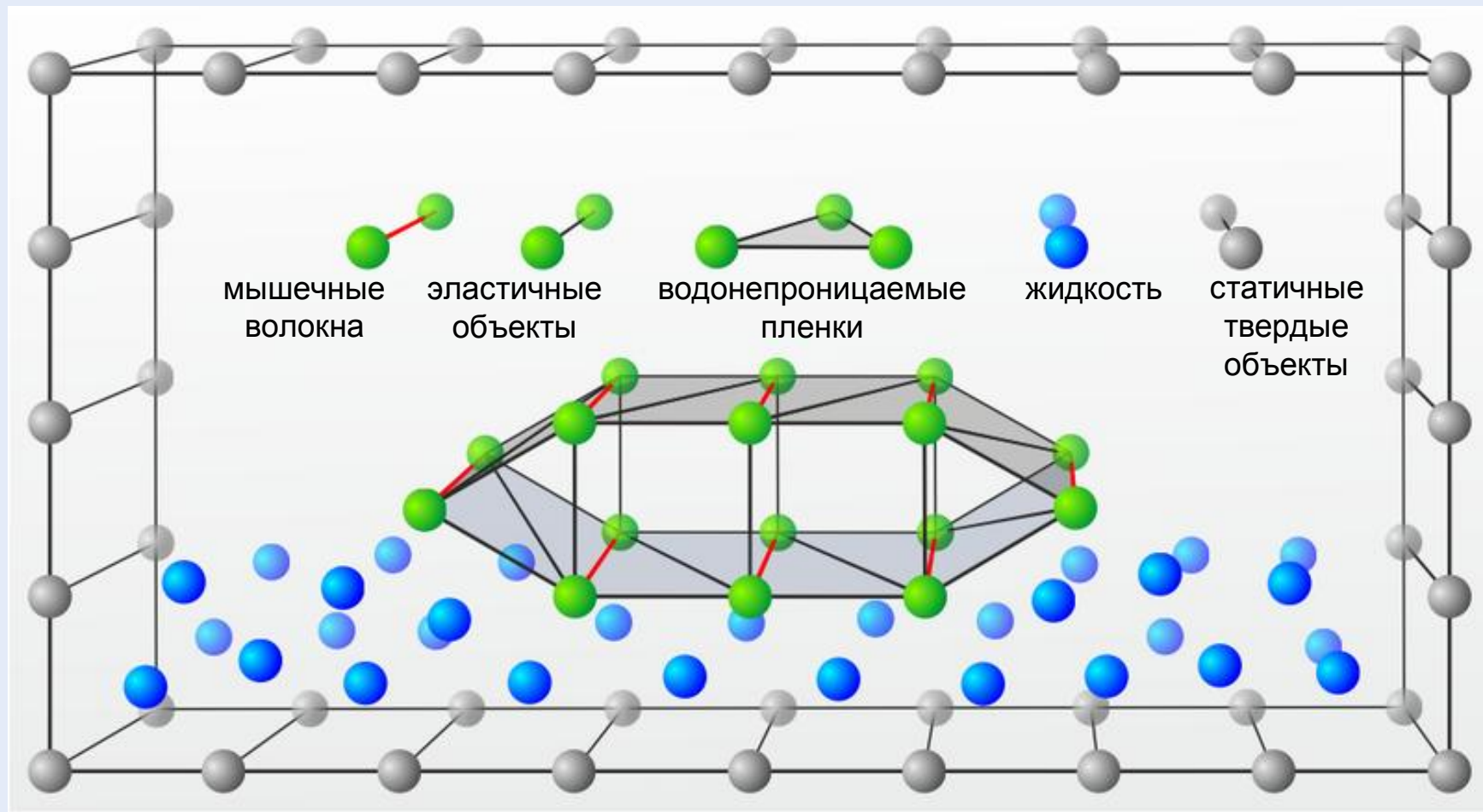
$$\mathbf{F}_i^{\text{viscosity}} = \frac{m_i}{\rho_i} \sum_j \frac{m_j}{\rho_j} \frac{\mu_i + \mu_j}{2} (\mathbf{v}_j - \mathbf{v}_i) \nabla^2 W(r_{ij}, h).$$

Алгоритм моделирования динамики несжимаемой жидкости по схеме «предиктор-корректор» (PCISPH)

```
1 while simulation do
2     for all i do
3         произвести поиск соседей  $N_i(t)$ 
4     end for
5     for all i do
6         рассчитать силы  $\mathbf{F}^{v,g,ext,\dots}(t)$  // силы вязкости, гравитации и другие
7         инициализировать давление  $p(t) = 0$ 
8         инициализировать силу давления  $\mathbf{F}_p(t) = (0,0,0)$ 
9     end for
10    while  $(\rho_{err}^*(t + 1) > \Delta\rho_{max}) \parallel (\text{iter} < \text{minIterations})$  do
11        for all i do
12            «предсказать» скорость  $\mathbf{v}_i(t + 1)$ 
13            «предсказать» координаты  $\mathbf{r}_i(t + 1)$ 
14        end for
15        for all i do
16            «предсказать» плотность  $\rho_i(t + 1)$ 
17            «предсказать» отклонение плотности  $\rho_{err}^*(t + 1)$ 
18            обновить значение давления  $p_i(t) += f(\rho_{err}^*(t + 1))$ 
19        end for
20        for all i do
21            рассчитать силу давления  $\mathbf{F}_p(t)$ 
22        end for
23    end while
24    for all i do
25        рассчитать скорость  $\mathbf{v}_i(t + 1)$ 
26        рассчитать координаты  $\mathbf{r}_i(t + 1)$ 
27    end for
28 end while
```

Симулятор Sibernetic: основные типы материалов

Динамика жидкости моделируется методом PCISPH – Predictor-corrector incompressible smoothed particle hydrodynamics (Solenthaler et al., 2009) – гидродинамика сглаженных частиц несжимаемой жидкости по схеме «предиктор-корректор». Для других типов частиц учитываются дополнительные действующие силы.



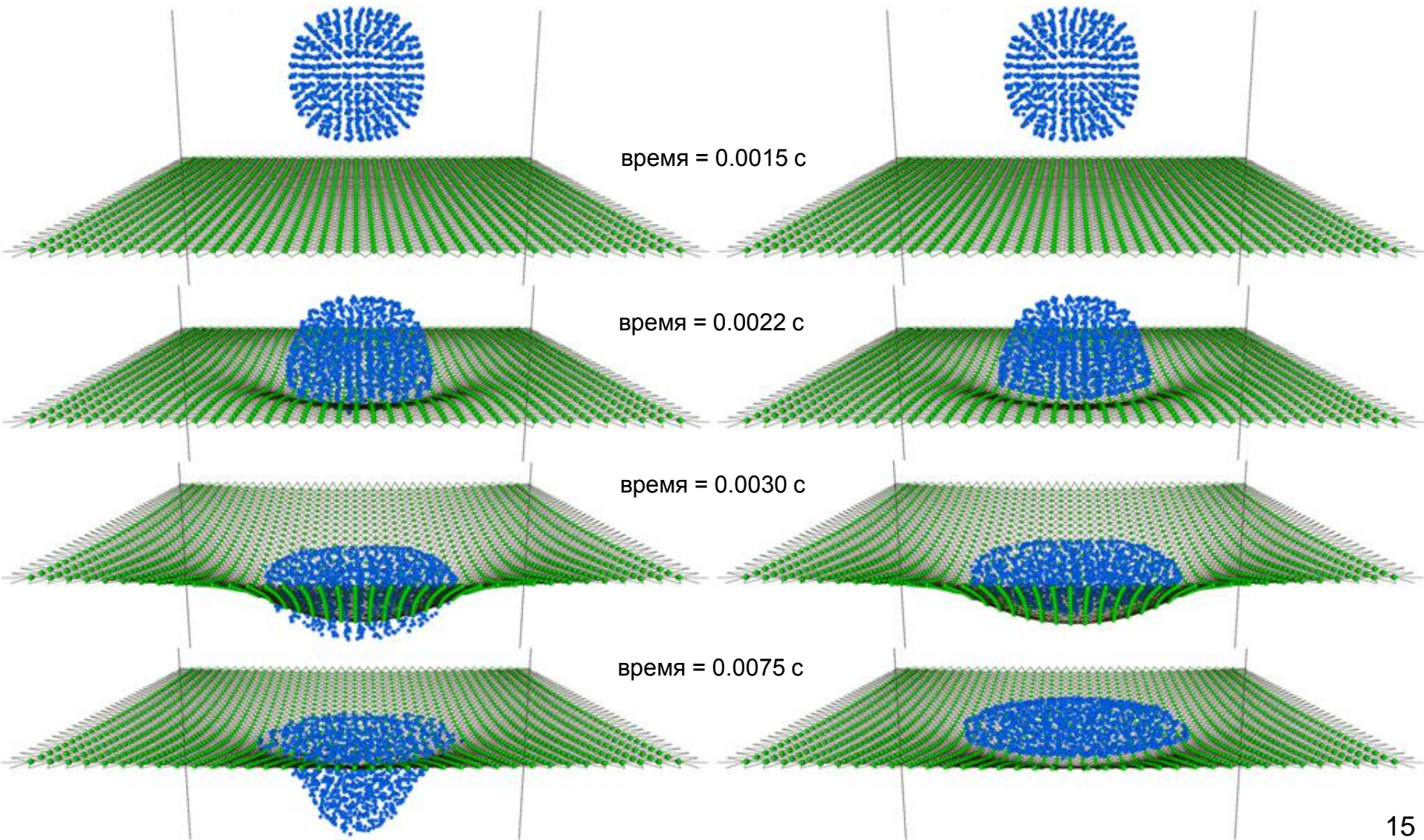
SIBERNETIC.ORG



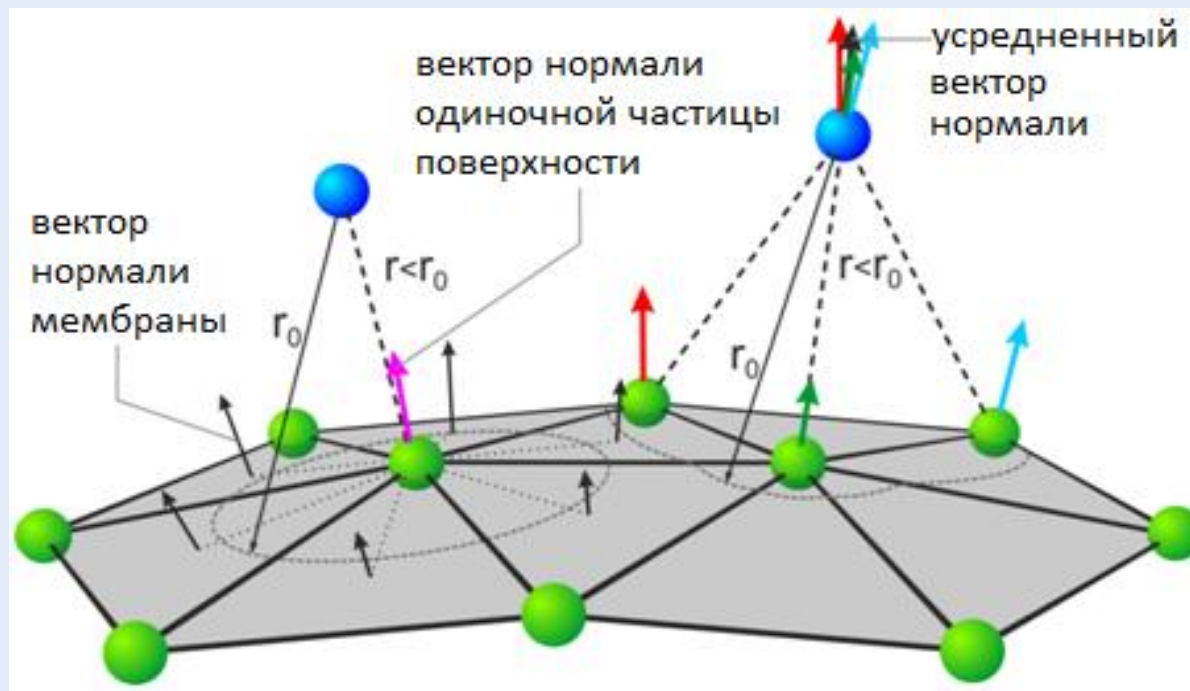
Симулятор Sibernetic: иллюстрация необходимости использования водонепроницаемых мембран

обыкновенная эластичная плёнка

водонепроницаемая эластичная плёнка



Симулятор Sibernetic: реализация водонепроницаемых мембран



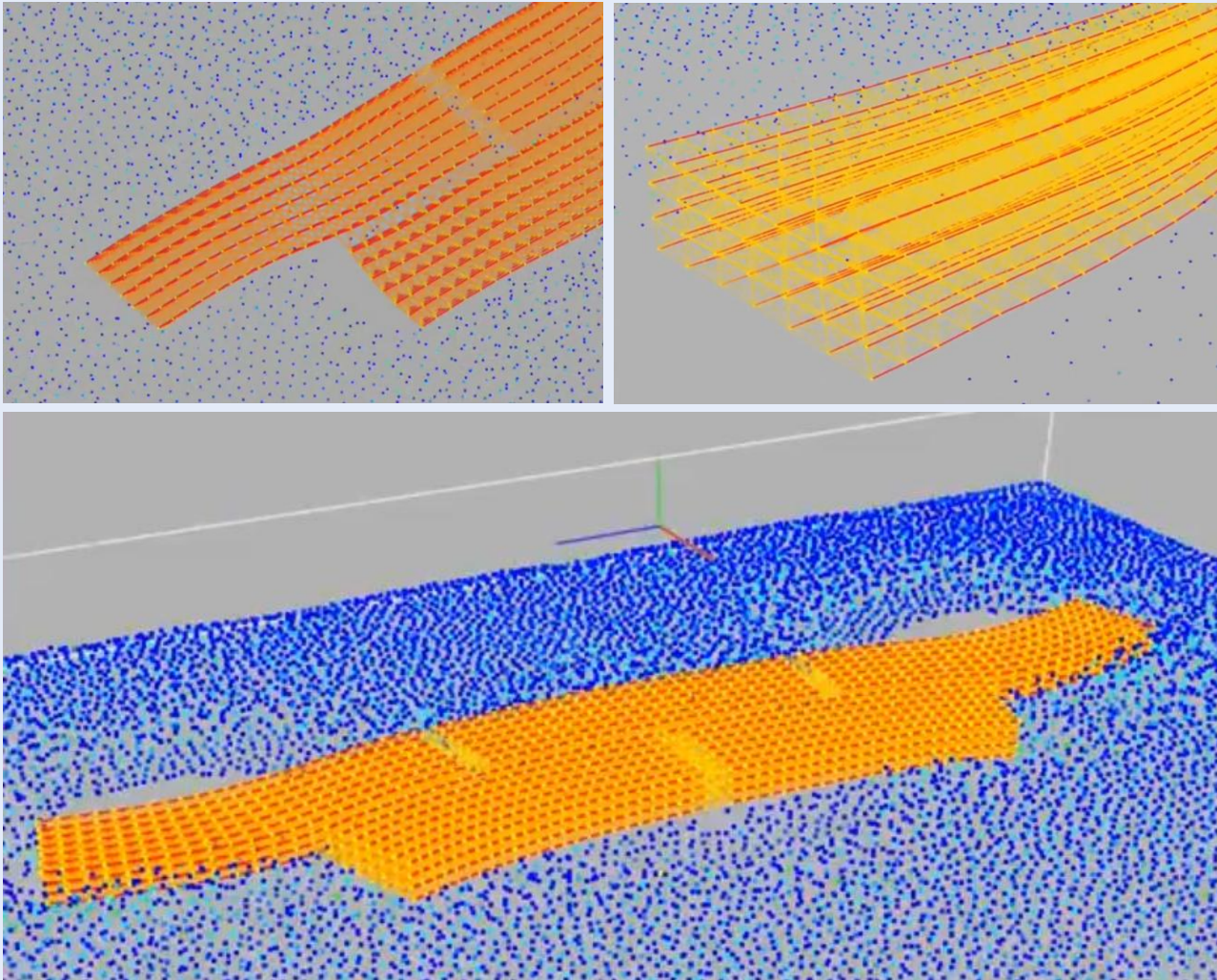
Механизм обработки взаимодействия движущихся объектов с границами базируется на методе, описанном в (Ihmsen et al., 2010). При $\|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_b\| \leq r_0$, где $r_0 = h/2$ возникают силы отталкивания:

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i^*(t + \Delta t) + \frac{1}{\sum_b w_{ib}^c} \sum_b w_{ib}^c \|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_{ib}^*\| \cdot \frac{\mathbf{n}_i^c}{\|\mathbf{n}_i^c\|}$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \varepsilon[\mathbf{v}_i^*(t + \Delta t)]_t, \text{ где } \mathbf{n}_i^c = \sum_b w_{ib}^c \mathbf{n}_b, \quad w_{ib}^c = \max\left(0, \frac{r_0 - \|\mathbf{r}_{ib}^*\|}{r_0}\right), \quad \|\mathbf{r}_{ib}^*\| = \|\mathbf{r}_i^*(t + \Delta t) - \mathbf{r}_b\|.$$

Вектор нормали для одной частицы эластичной поверхности рассчитывается как усредненный по нормальям к плоскостям треугольников, включающих эту частицу. Усредненный вектор нормали для расчета взаимодействия частицы жидкости с эластичной поверхностью рассчитывается как среднее по всем частицам этой поверхности в пределах сферы с радиусом r_0 вокруг частицы жидкости.

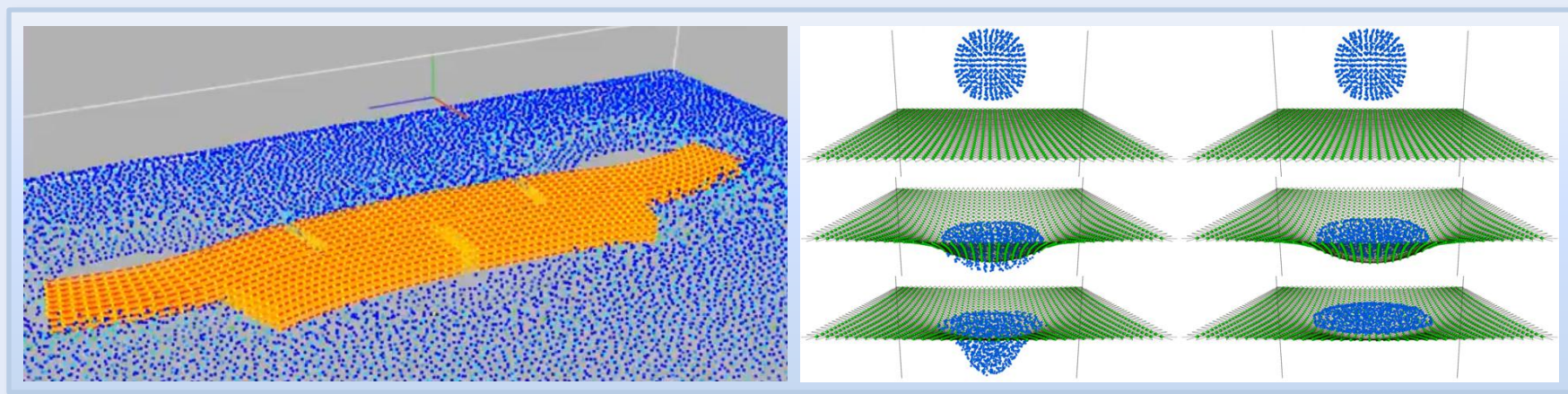
Симулятор Sibernetic: тест мышечной системы



Тестовая сцена с пятью мышечными клетками, активируемыми в произвольной последовательности. «Пол» покрыт тонким слоем жидкости для проверки взаимодействия между различными типами объектов. Два верхних кадра – увеличенный масштаб, видны отдельные «мышечные волокна», нижний кадр – общий вид.

Защищаемое положение 1

Созданный в результате работы программный комплекс Sibernetic обеспечивает компьютерную симуляцию динамики произвольных трехмерных конфигураций объектов, которые могут включать несжимаемую жидкость, эластичные материалы, водонепроницаемые пленки, мышечные клетки и статические твердые тела, предоставляя возможности решения широкого спектра задач моделирования в области гидродинамики, механики сплошных сред, биомеханики беспозвоночных, а также других биологических объектов и систем.

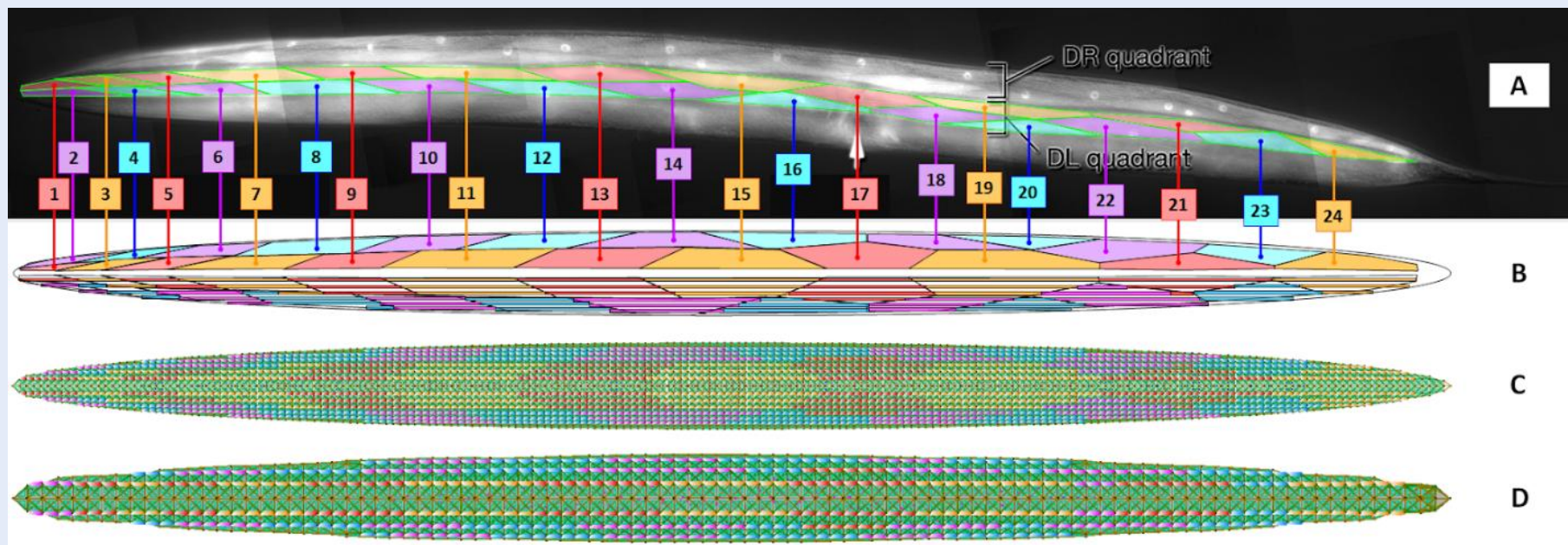


SIBERNETIC.ORG



Организм *C. elegans* в контексте задач моделирования его нервной активности и поведения

Построение модели тела и мышечной системы *C. elegans*. Продольная структура



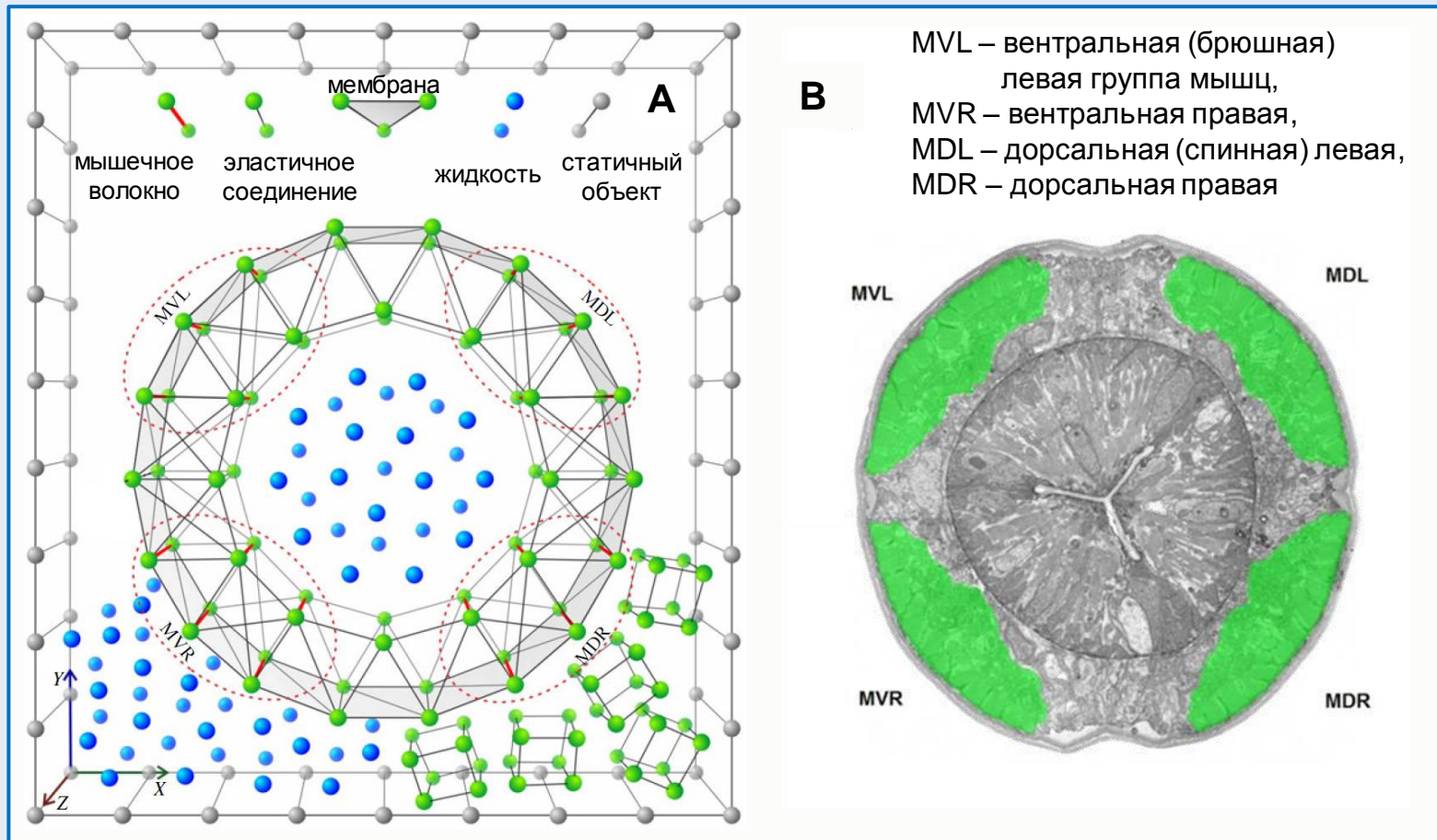
(A) Микрофотография мышечных клеток *C. elegans*. Источник: WormAtlas, Fig.7A,

(B) Геометрия мышечных клеток, перенесенная на основу для модели.

(C) Расположение групп мышечных волокон, соответствующих мышечным клеткам, на поверхности тела модели *C. elegans* (нормальное разрешение) и

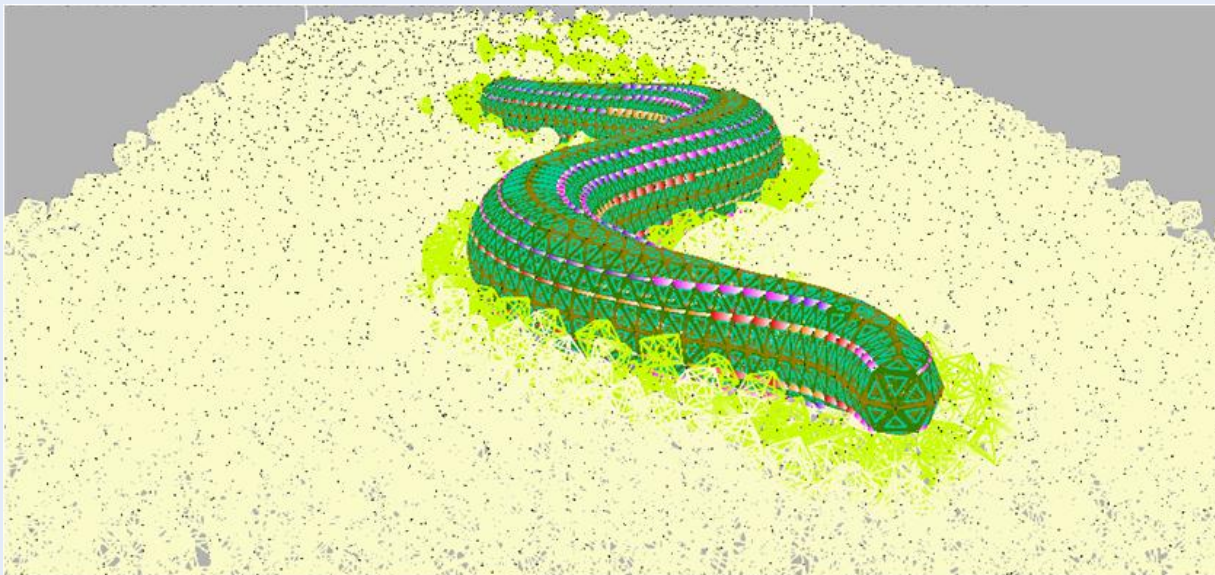
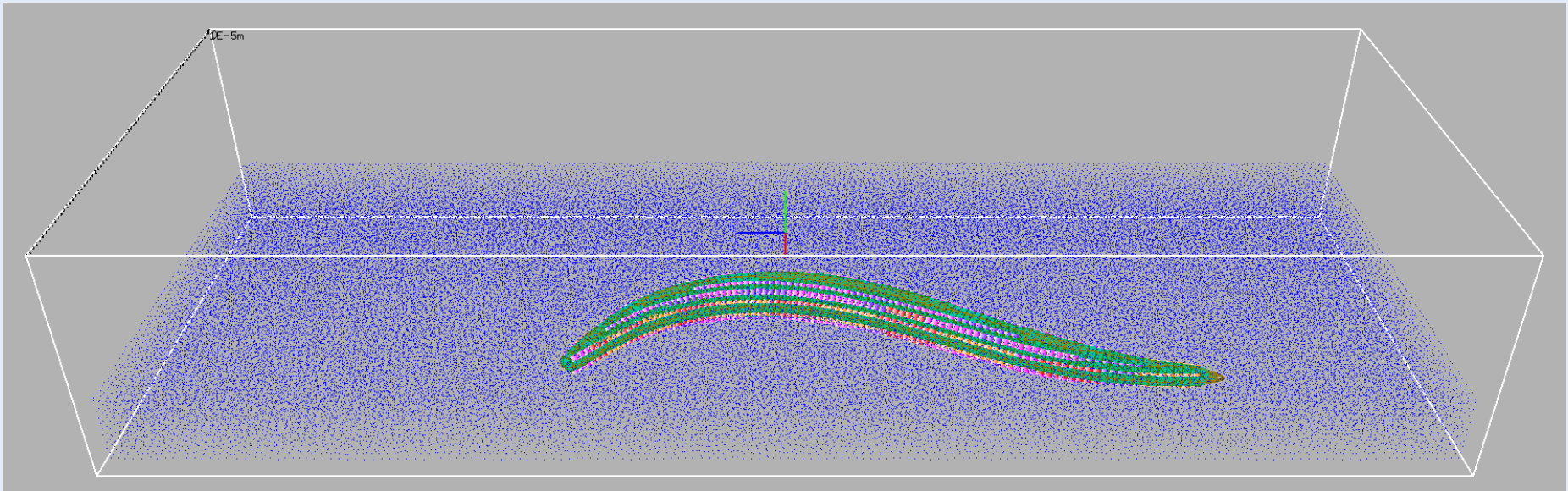
(D) то же для вдвое более низкого разрешения.

Построение модели тела и мышечной системы *C. elegans*. Поперечная структура



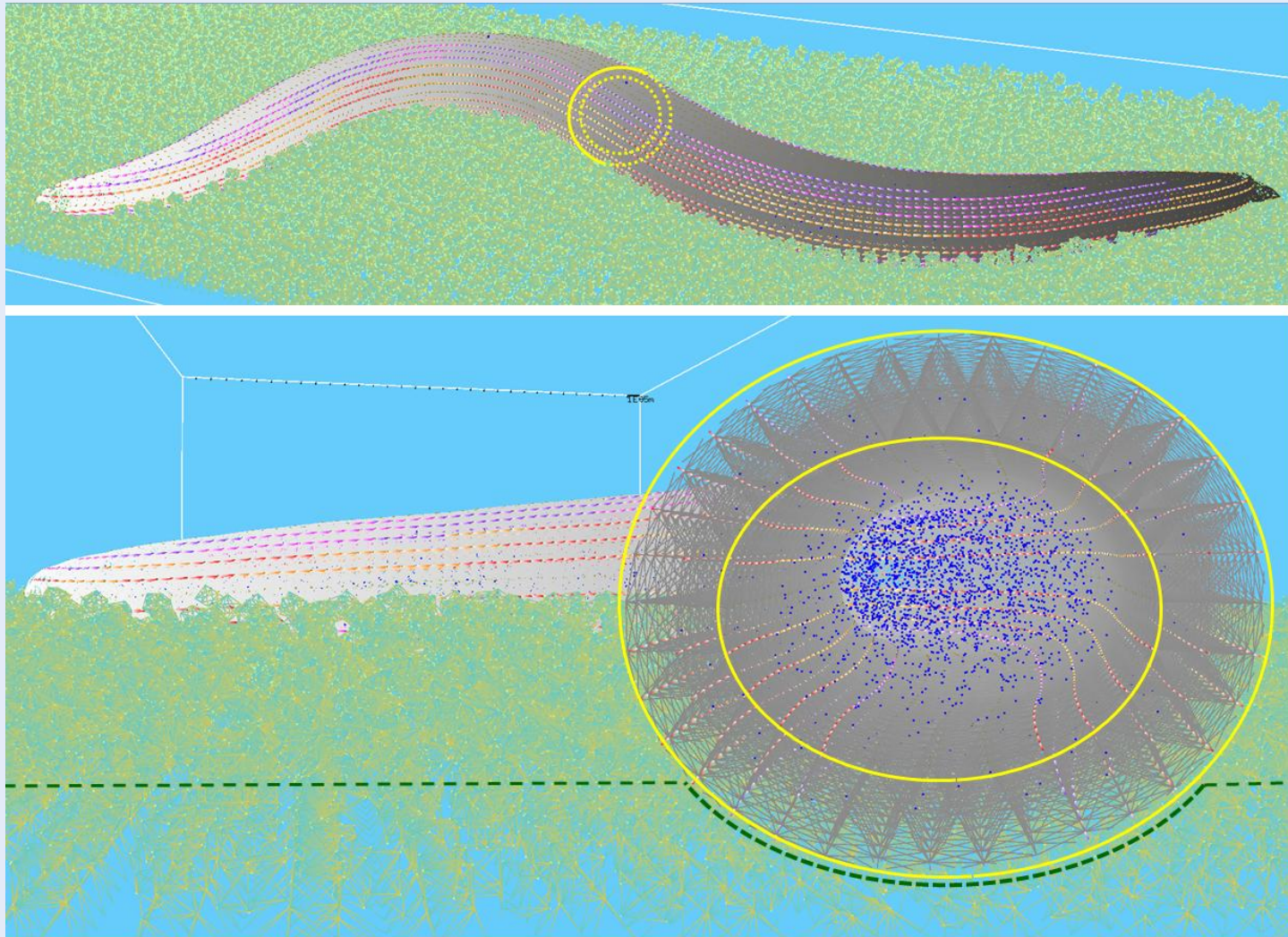
- (A) Структура поперечного сечения модели тела *C. elegans*, включающая 4 квадранта мышечных тяжей, расположенные перпендикулярно сечению.
- (B) Микрофотография поперечного сечения реального *C. elegans*, включая мышечные квадранты с указанием их названий (источник: WormAtlas, SlidableWorm, срез #54).

Модель тела *C. elegans* в массиве жидкости и на поверхности геля



Общий вид модели тела нематоды при нормальном разрешении (100 слоев частиц в продольном направлении) при взаимодействии с окружающей средой (синие частицы – жидкость, светло-желтые – гель)

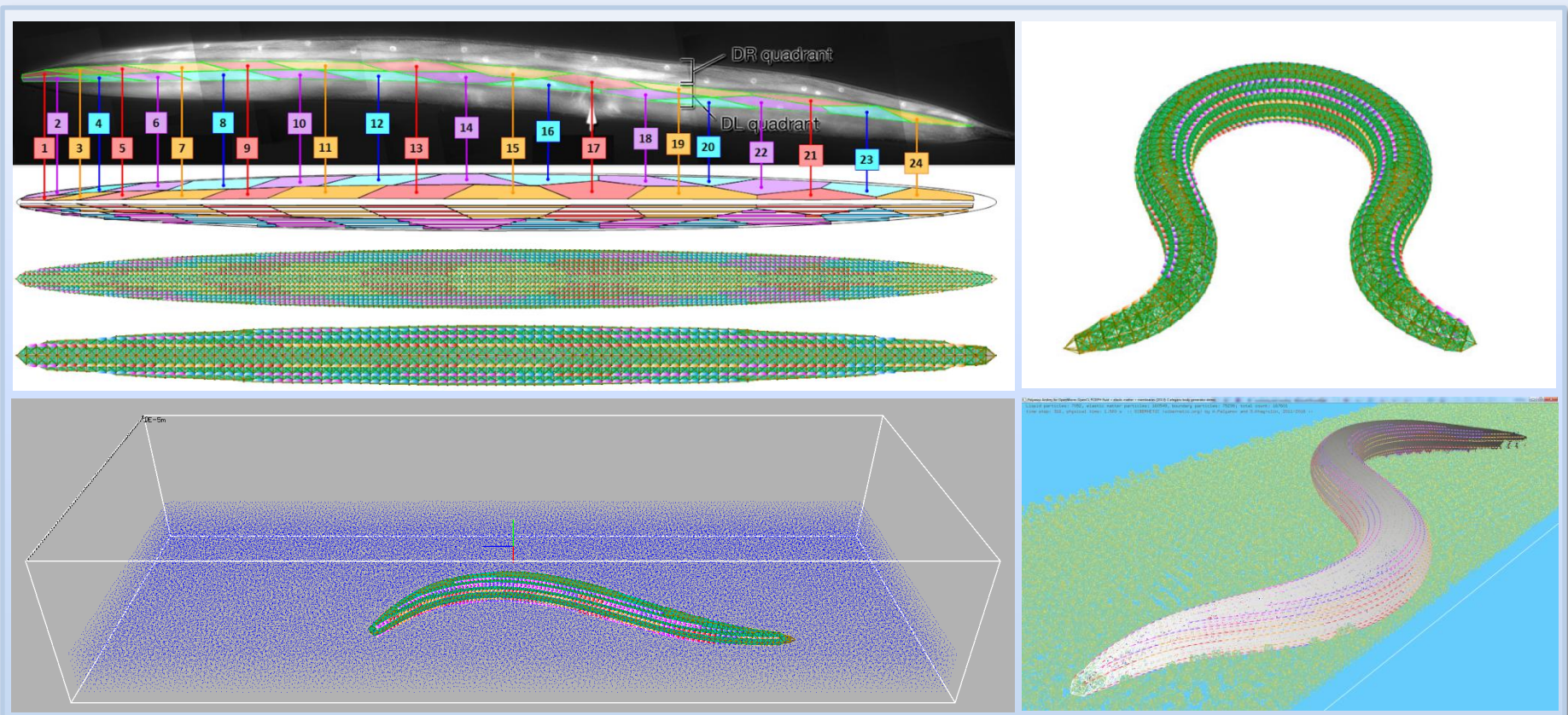
Модель тела *C. elegans* на поверхности геля



Общий вид модели тела *C. elegans* при движении по поверхности геля (агара) в симуляторе Sibernetica при повышенном разрешении (200 слоев частиц). Снизу – поперечное сечение, иллюстрирующее эластичную оболочку снаружи и жидкость внутри.

Защищаемое положение 2

Разработанный алгоритм генерации трехмерной модели тела и мышечной системы *C. elegans* в комплексе с фрагментом окружающей среды обеспечивает высокую точность представления моделируемых объектов благодаря использованию реальных анатомических данных и высокому разрешению, которое при необходимости может быть изменено пользователем для обеспечения компромисса между скоростью вычислений и точностью расчетов при симуляции.

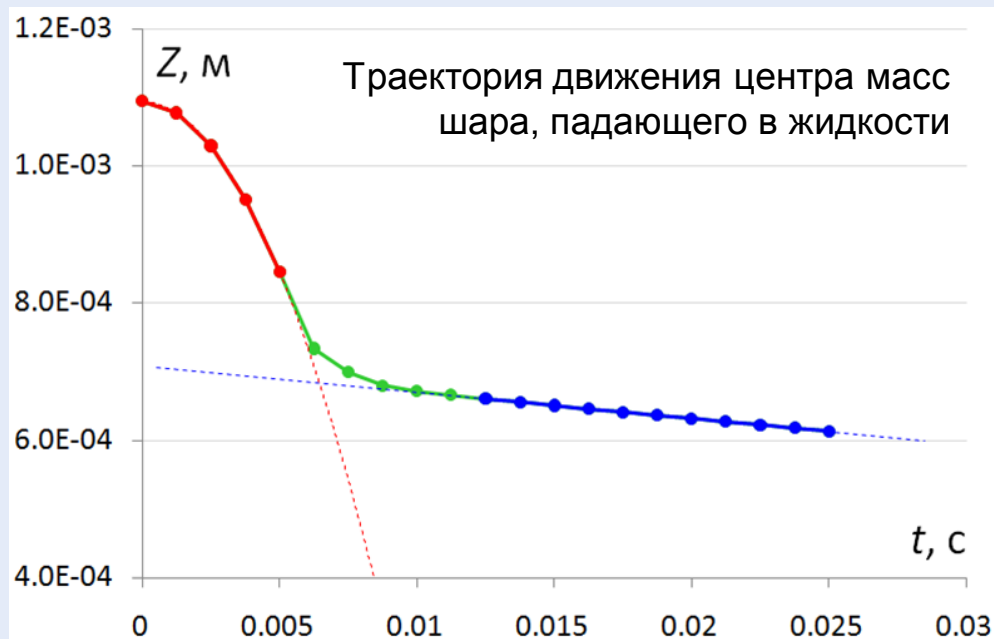
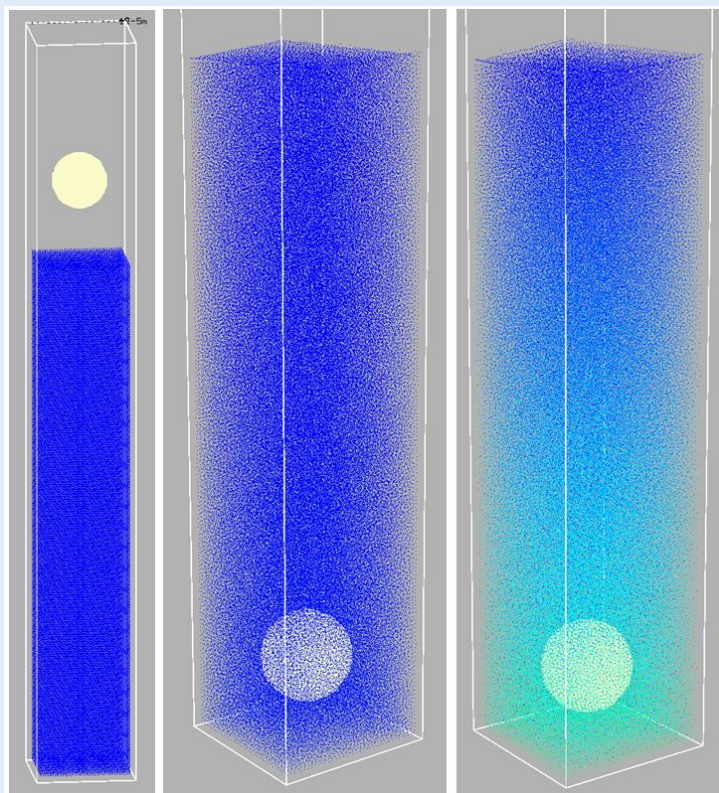


Определение фактической вязкости моделируемой жидкости в вычислительном эксперименте

Согласно закону Стокса, шар, падающий в вязкой жидкости под действием собственного веса, вскоре приобретает постоянную скорость, которая достигается благодаря тому, что сила вязкого трения совместно с силой Архимеда полностью компенсируется силой притяжения, а величина этой установившейся скорости задается следующей формулой:

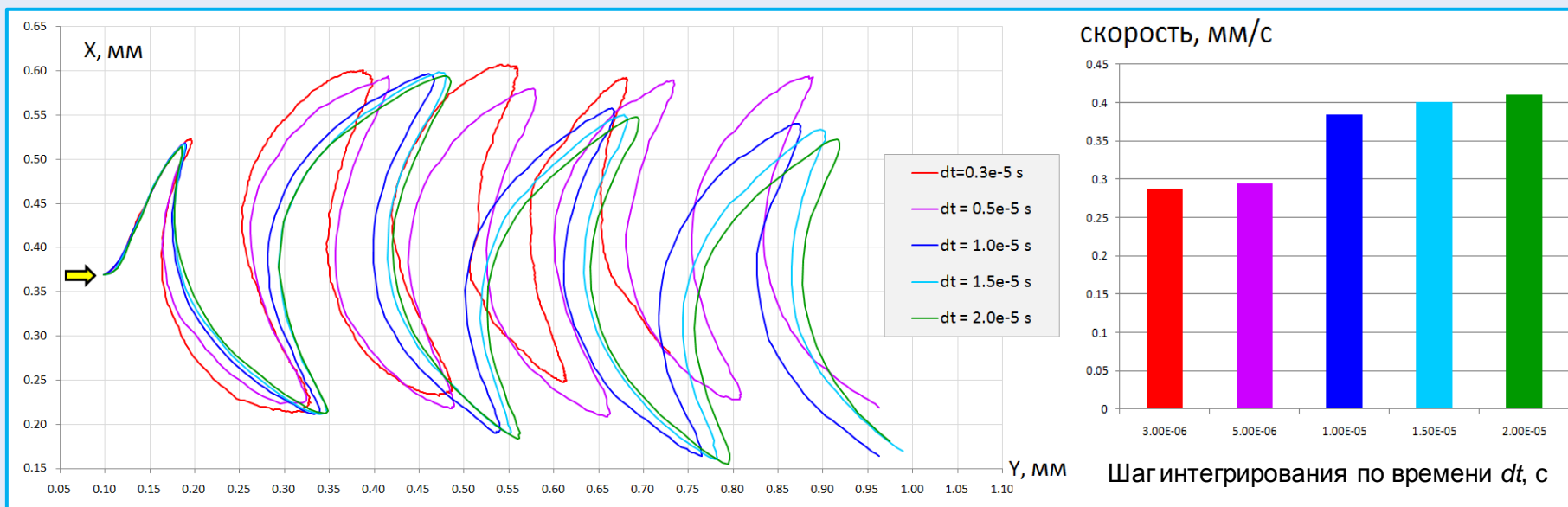
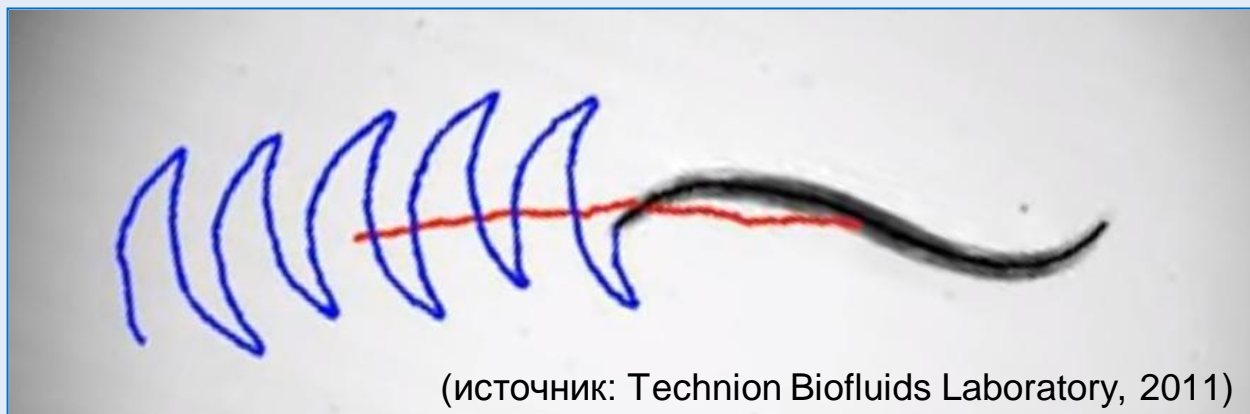
$$v = \frac{2}{9} \cdot \frac{(\rho_{\text{ш}} - \rho_{\text{ж}})}{\mu} \cdot g \cdot R^2,$$

где $\rho_{\text{ш}}$ - плотность шара, $\rho_{\text{ж}}$ - плотность жидкости, μ – динамическая вязкость жидкости [Па·с], g – ускорение свободного падения и R - радиус шара.



← Тестовая сцена для вычисления вязкости жидкости. Слева – общий вид при старте, по центру – результат симуляции при $dt = 1.25 \cdot 10^{-6}$ с, справа – при $dt = 5.0 \cdot 10^{-6}$ с.

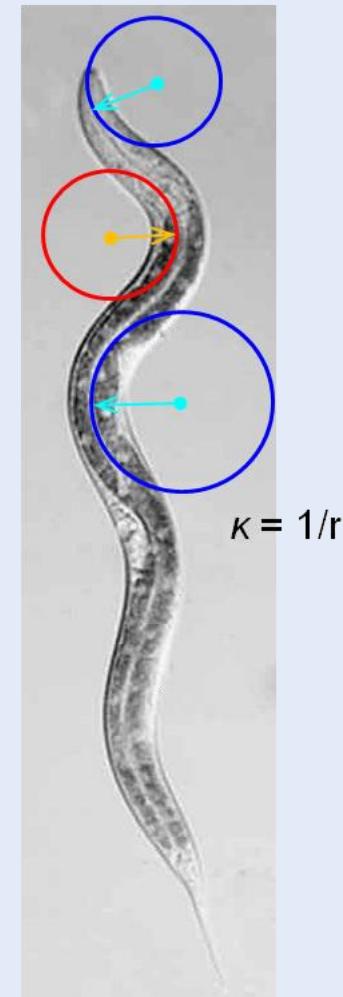
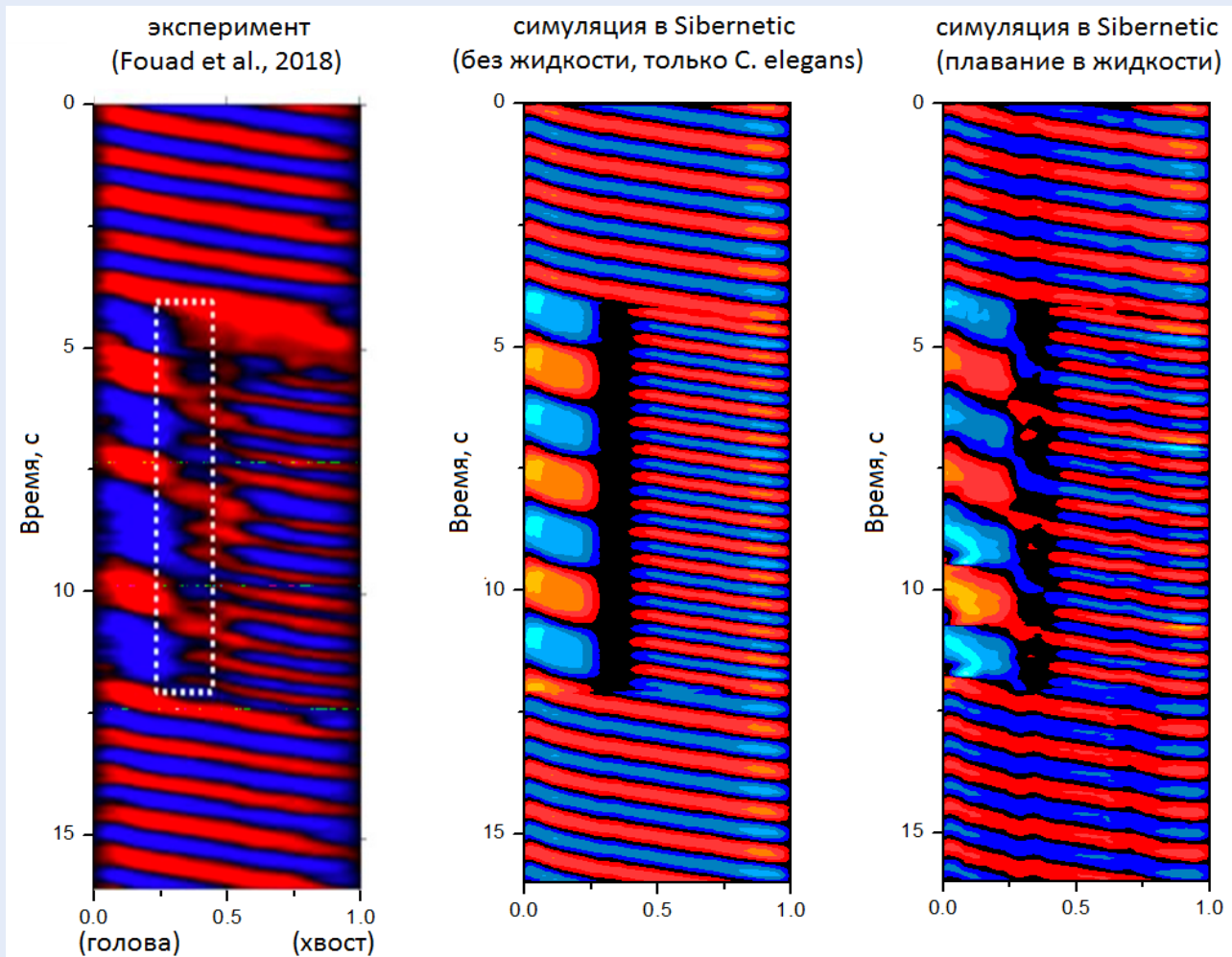
Симуляция движения *C. elegans* в толще жидкости



Траектории хвостового конца *C. elegans*, плывущего в толще жидкости, при различных значениях величины шага интегрирования по времени. Вязкость = 1.4 мПа·с (низкая). $Re = 0.038$ (ламинарный процесс).

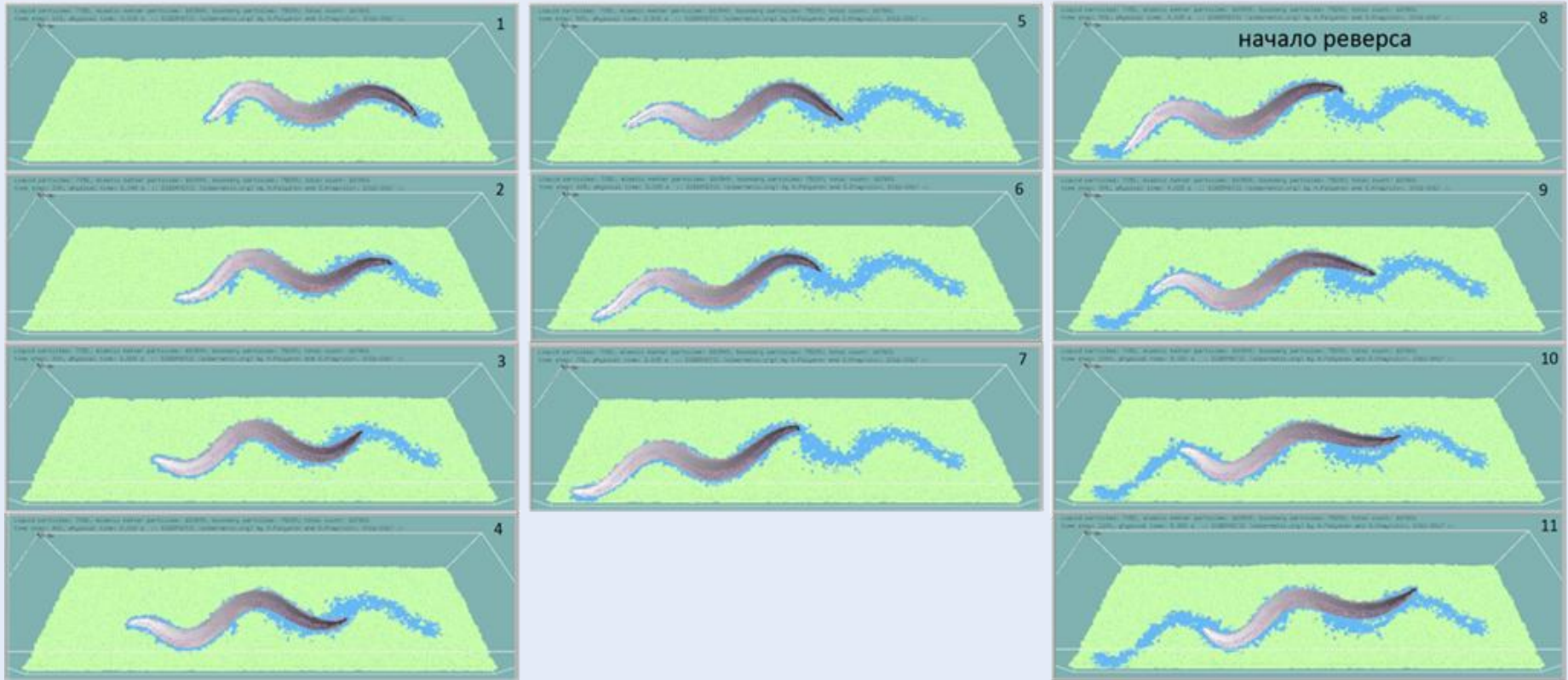
Скорость поступательного движения центра масс (скорость плавания)

Плавание в двухчастотном режиме. Эксперимент и симуляция.



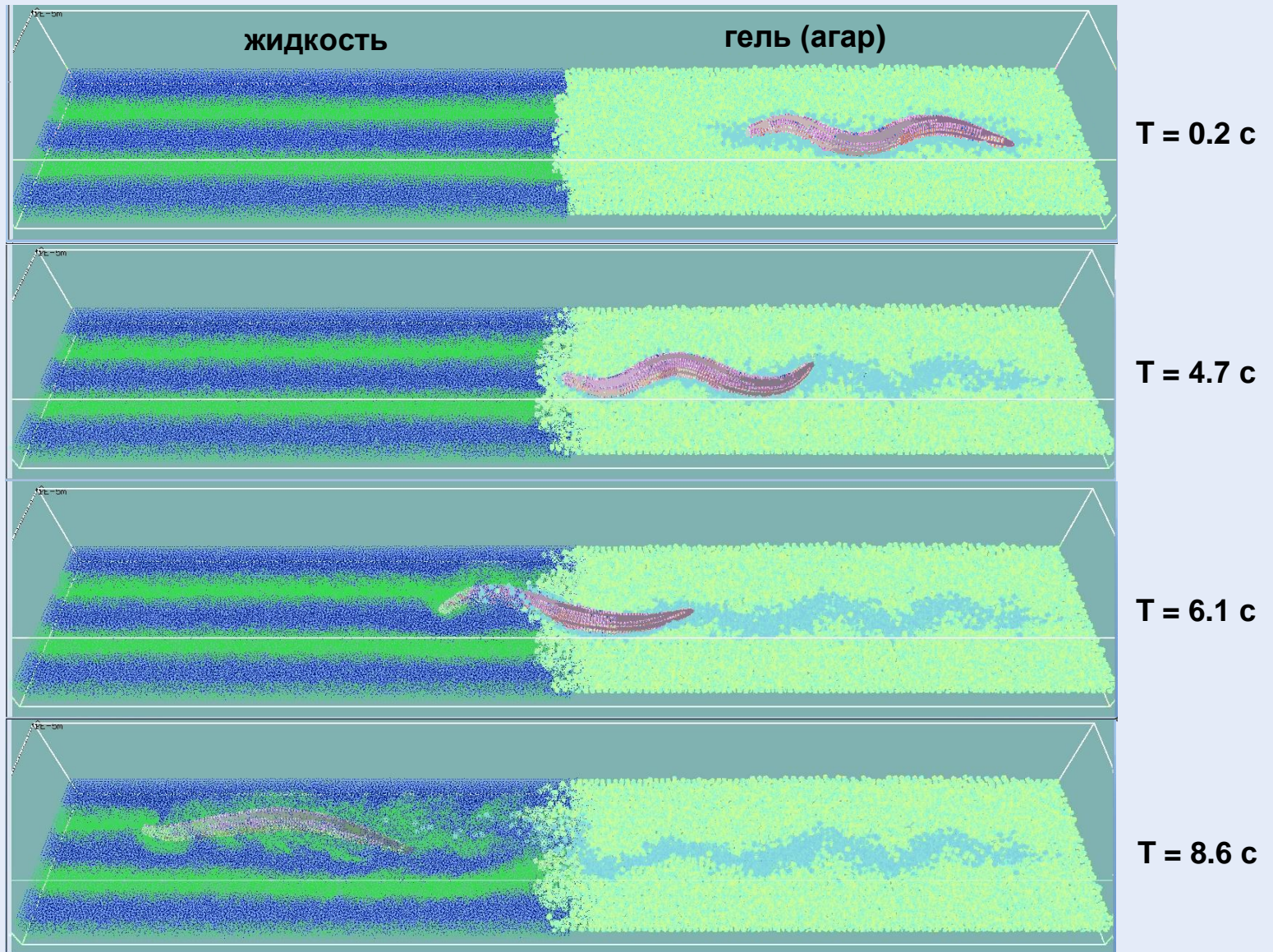
Диаграммы кривизны тела *C. elegans* для случая независимого периодического движения переднего и заднего сегментов с разными частотами. Слева – экспериментальные данные, полученные в работе (Fouad et al., 2018), по центру – симуляция в Sibernetica без жидкости с низким трением о поверхность основания, справа – в случае плавания модели тела *C. elegans* в жидкости.

Симулятор Sibernetis: реверс при движении по поверхности геля



Кадры видеозаписи смены направления движения (реверса) в процессе движения по поверхности геля. Интервал между любыми двумя последующими кадрами – 0.5 с. Частицы геля, которых *C. elegans* касается в процессе движения, окрашиваются в другой цвет – для удобства отслеживания траектории движения.

Симулятор Sibernetic: переход от движения по поверхности геля к плаванию в жидкости

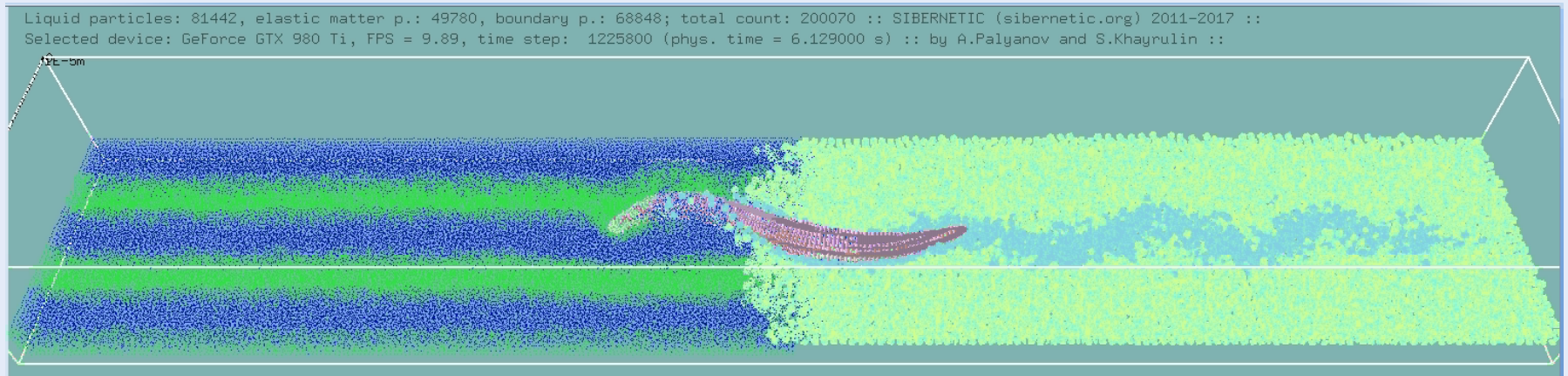


Сравнение результатов симуляции в **Sibernetic** и значений, известных из экспериментов

Физическая величина	Эксперимент	Симуляция в Sibernetic
Скорость (мм/с)		
Движение по поверхности геля (10-100 мПа·с)	0.1-0.3 (Lüersen et al., 2014) 0.19 (вперед) / 0.3 (назад) (анализ видео движения вперед + реверса)	0.13...0.15
Плавание в жидкости с низкой вязкостью (≈ 1 мПа·с)	0.29 ± 0.03 (Lüersen et al., 2014) 0.38 ± 0.02 (Shen et al., 2012) 0.29...0.38 (анализ видео плавания)	0.26...0.41
Нормализованная длина волны, λ/L, где L – длина тела нематоды		
Движение по поверхности геля (10-100 мПа·с)	0.65 ± 0.03 (Fang-Yen et al., 2010), 0.48 (анализ видео ползания)	0.57...0.85
Плавание в жидкости с низкой вязкостью (≈ 1 мПа·с)	1.54 ± 0.04 (Fang-Yen et al., 2010) 2.15 ± 0.07 (Shen et al., 2012) 1.54 (анализ видео плавания)	1.49...1.66
Частота, Гц		
Движение по поверхности геля (10-100 мПа·с)	0.3 ± 0.02 (Fang-Yen et al., 2010) 0.30...0.49 (анализ видео плавания)	0.27...0.41
Плавание в жидкости с низкой вязкостью (≈ 1 мПа·с)	1.76 ± 0.07 (Fang-Yen et al., 2010) 1.99 ± 0.05 (Shen et al., 2012) 1.76 (анализ видео плавания)	1.75...1.79

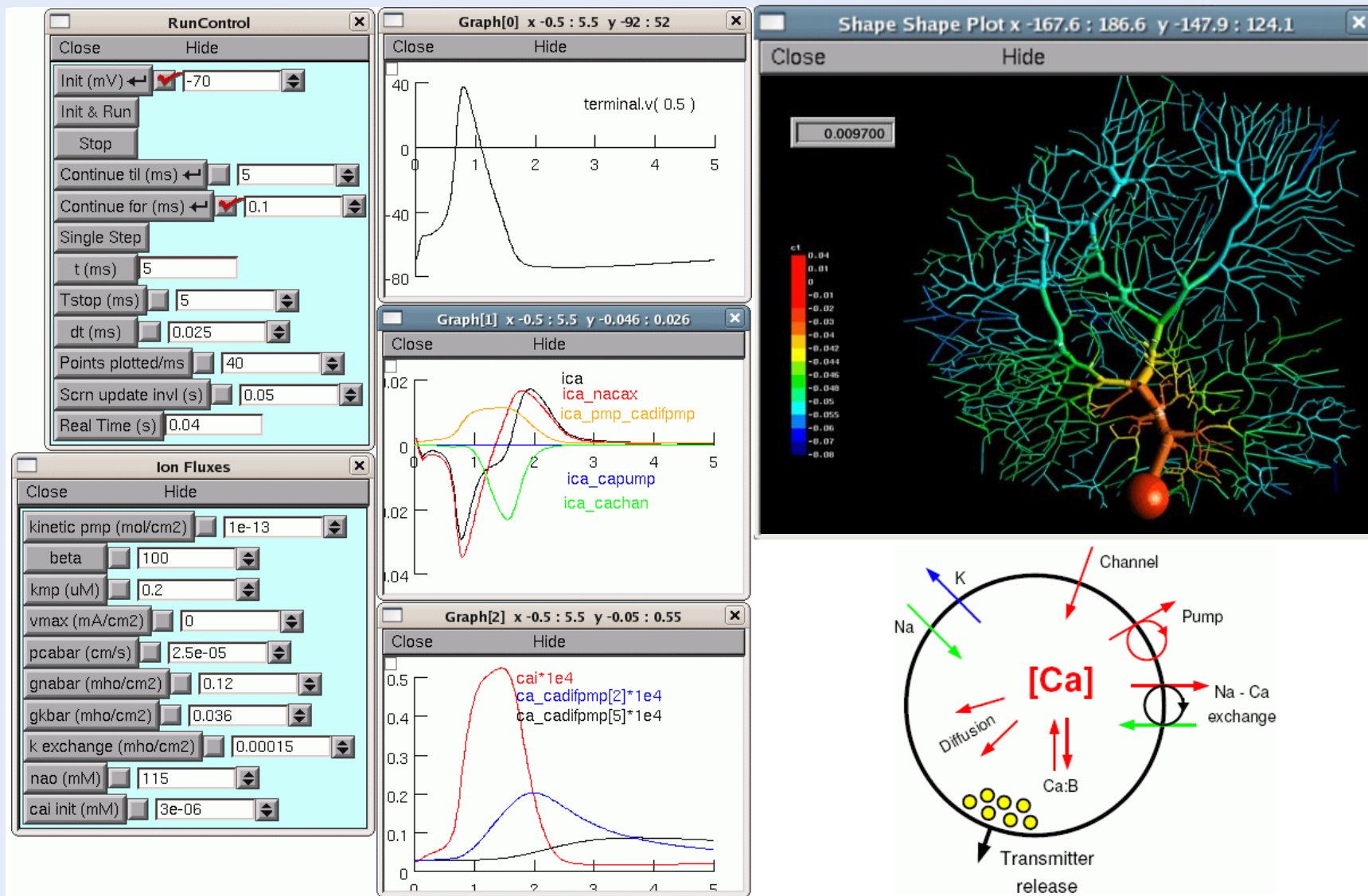
Защищаемое положение 3

Симуляция движения модели тела *C. elegans* в Sibernetic демонстрирует возможность воспроизведения динамических и биомеханических аспектов движения в режимах движения по поверхности (вперед, назад, реверс) и плавания, с воспроизведением частоты, амплитуды и формы периодических колебаний тела, поступательной скорости его движения, а также силы сокращения мышечных клеток, наблюдаемых у реального организма. Впервые продемонстрирована возможность симуляции движения в двух различных режимах (по поверхности геля и в толще жидкости) и переход между ними.

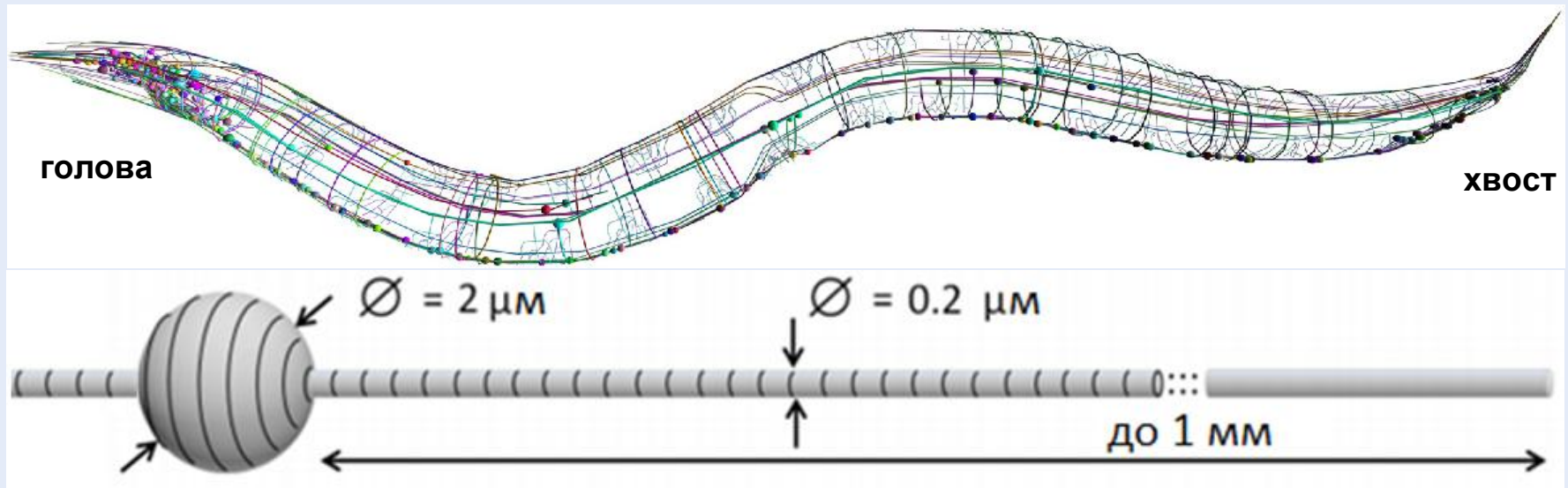


На пути к биологически обоснованному моделированию динамики нейронной активности в нервной системе *C. elegans*

Программная система NEURON (www.neuron.yale.edu)



Геометрические и электрофизиологические особенности нейронов *C. elegans*



Удельное сопротивление мембраны R_m : 61...251 $\text{k}\Omega \cdot \text{cm}^2$, удельное сопротивление аксоплазмы R_i : 79...314 $\Omega \cdot \text{cm}$, удельная емкость клеточной мембраны: $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$

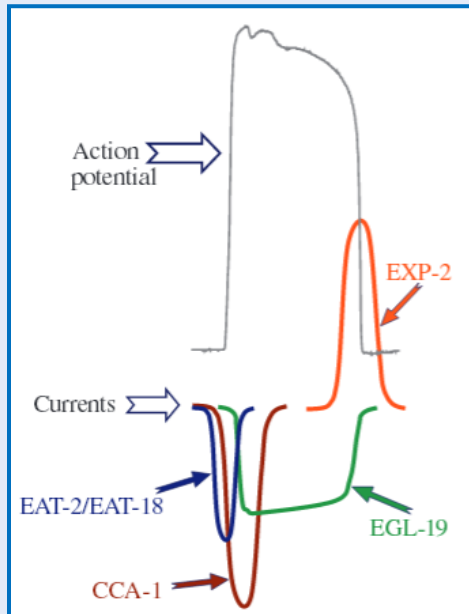
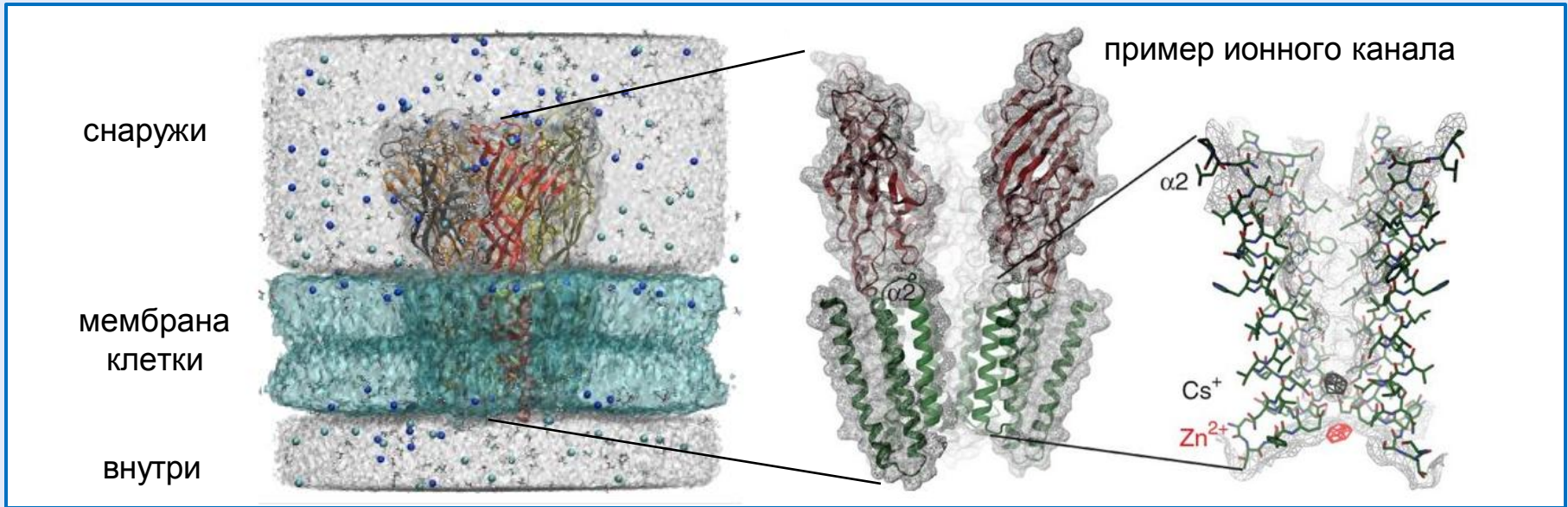
Эти параметры позволяют оценить константу дальности распространения сигнала λ и скорость распространения электрического возбуждения θ :

$$\lambda = \sqrt{\frac{d \cdot R_m}{4 \cdot R_i}}, \text{ (Rall, 1989) – в пределах от 0.3 до 1.5 мм}$$

$$\theta = \sqrt{\frac{2 \cdot d}{R_m \cdot R_i \cdot C_m^2}}, \text{ (Jonston \& Wu, 1995) – в пределах от 7.1 до 35.3 мм/с}$$

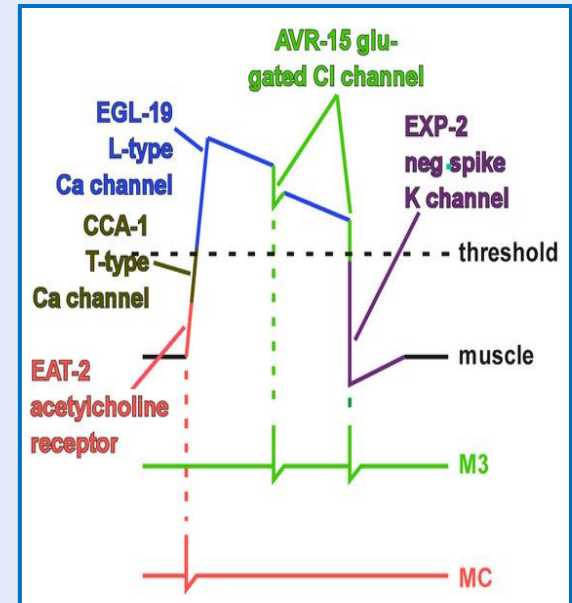
(10...25 – по данным эксперимента Suzuki et al., 2003)

Ионные каналы *C. elegans*, формирующие профиль кальциевого потенциала действия



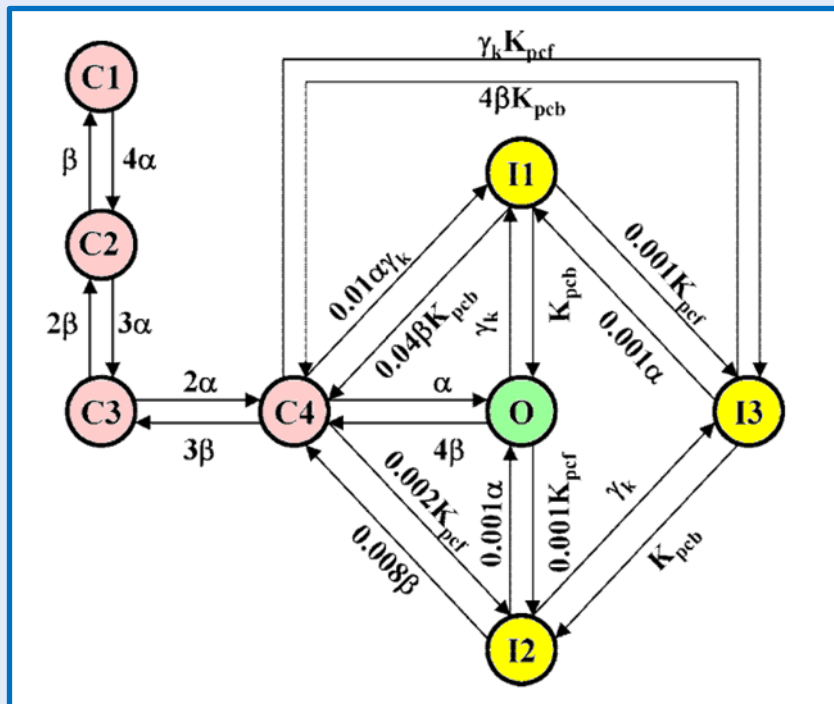
Схематичное изображение вкладов, вносимых в формирование кальциевого потенциала действия глоточной мышечной клетки различными ионными каналами. Слева – по версии (Shtonda and Avery, 2005, Fig.7), справа – по версии (Avery and You, 2012, Fig. 3B).

Ключевые ионные каналы – кальциевый EGL-19 и калиевый EXP-2



Моделирование ионных каналов EGL-19 и EXP-2

Наиболее близким по свойствам к каналу EGL-19 является кальциевый канал сердечной мышцы (также принадлежащий к L-типу). Диаграмма состояний и переходов его Марковской модели (Bondarenko et al., 2004, Fig. 2) была взята за основу:



Имеется 4 состояния, при которых ионный канал закрыт (C_1 - C_4), одно – при котором канал открыт (O) и три – при которых он инактивирован (I_1 - I_3).

Для калиевого ионного канала EXP-2 K^+ так же не было найдено готовой Марковской модели, но был найден родственный канал, принадлежащий к тому же семейству и типу - K_v 11.1, HERG K^+ (Mazhari et al., 2001):

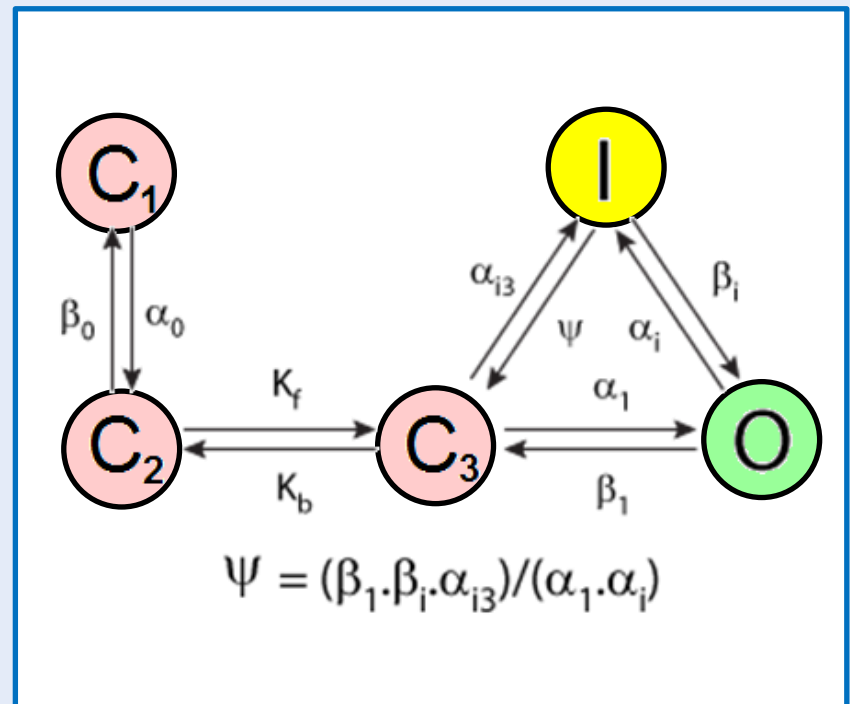
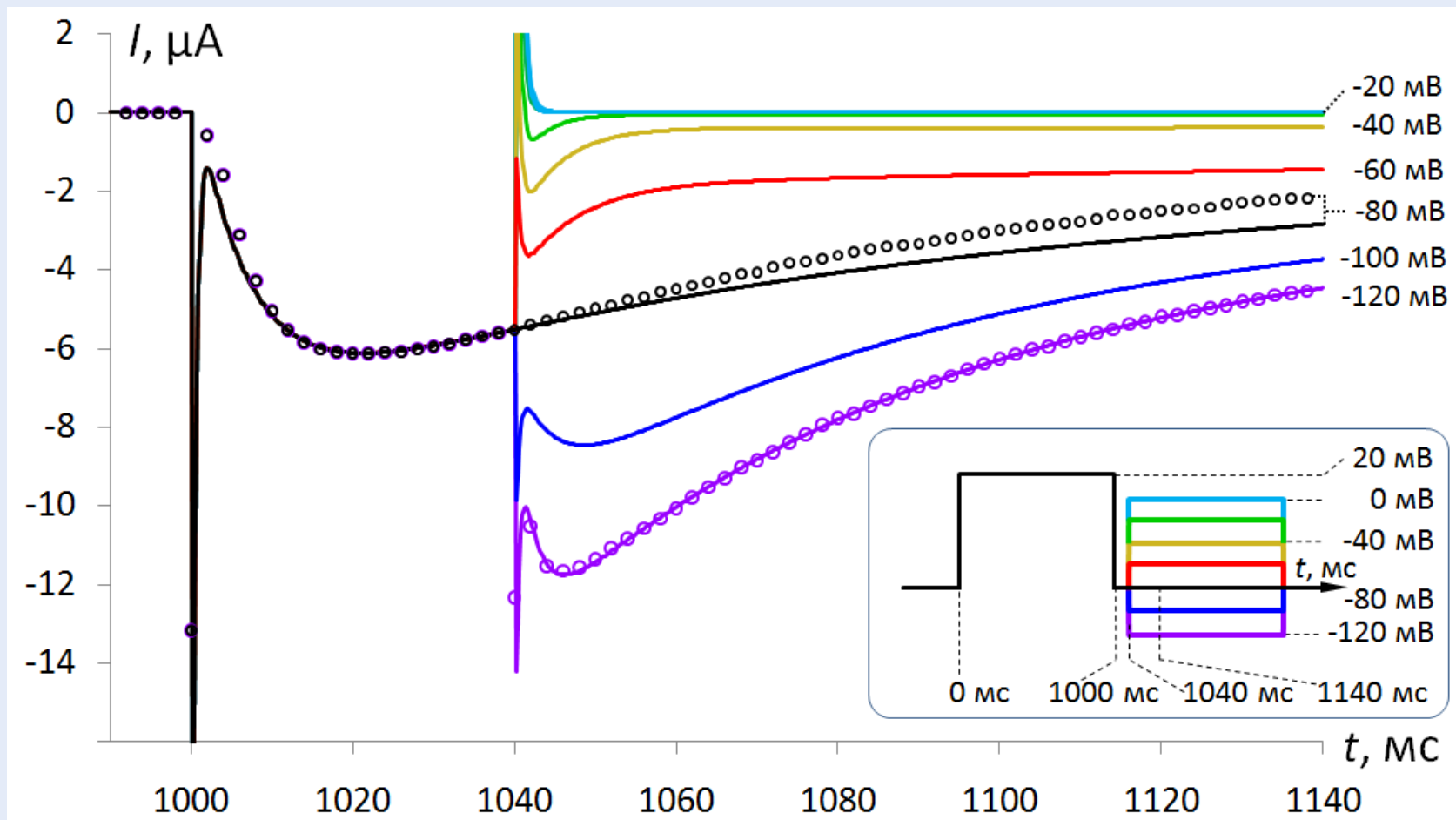


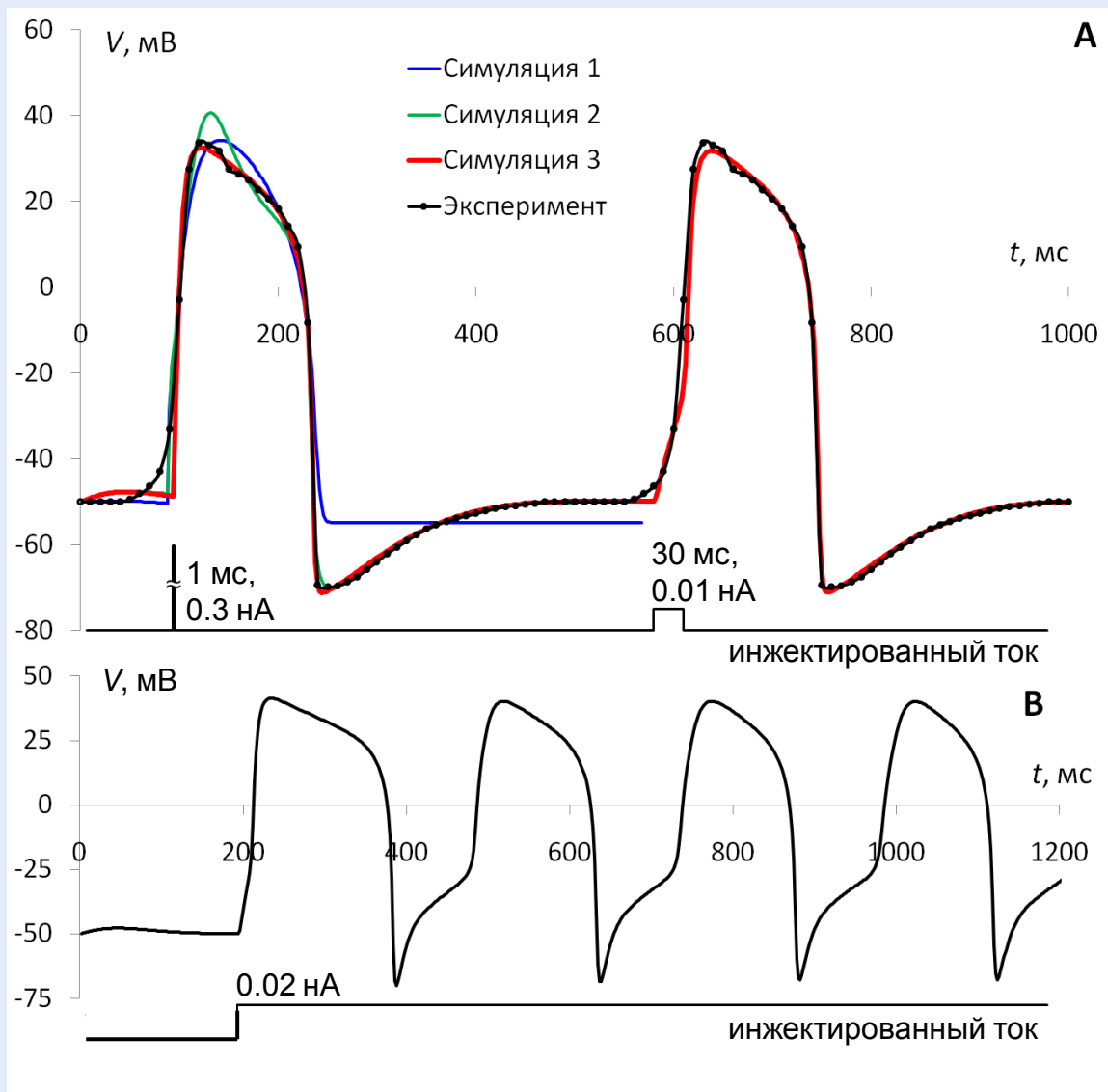
Диаграмма переходов и состояний его Марковской модели. C_1 , C_2 , и C_3 - состояния, при которых канал закрыт, O - открыт, I - инактивирован.

Сравнение результатов моделирования ионного канала EXP-2 с экспериментальными данными



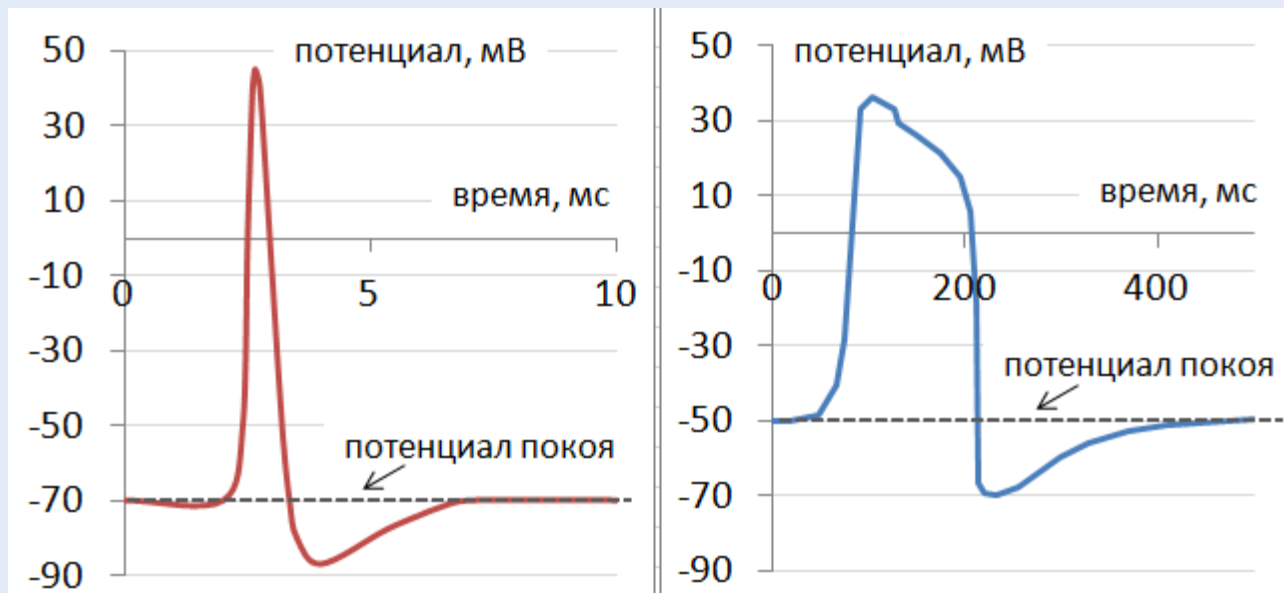
Результат совместной оптимизации разницы между двумя соответствующими экспериментальными и расчетными кривыми (для -120 и -80 мВ). Сплошные кривые – эксперимент (данные Fleischhauer et al., 2002), пустые ромбы – результаты симуляции того же процесса в той же системе (в ооците *Xenopus* с ионными каналами EXP-2) в программном комплексе NEURON.

Сравнение результатов моделирования профиля кальциевого потенциала действия с экспериментальными данными



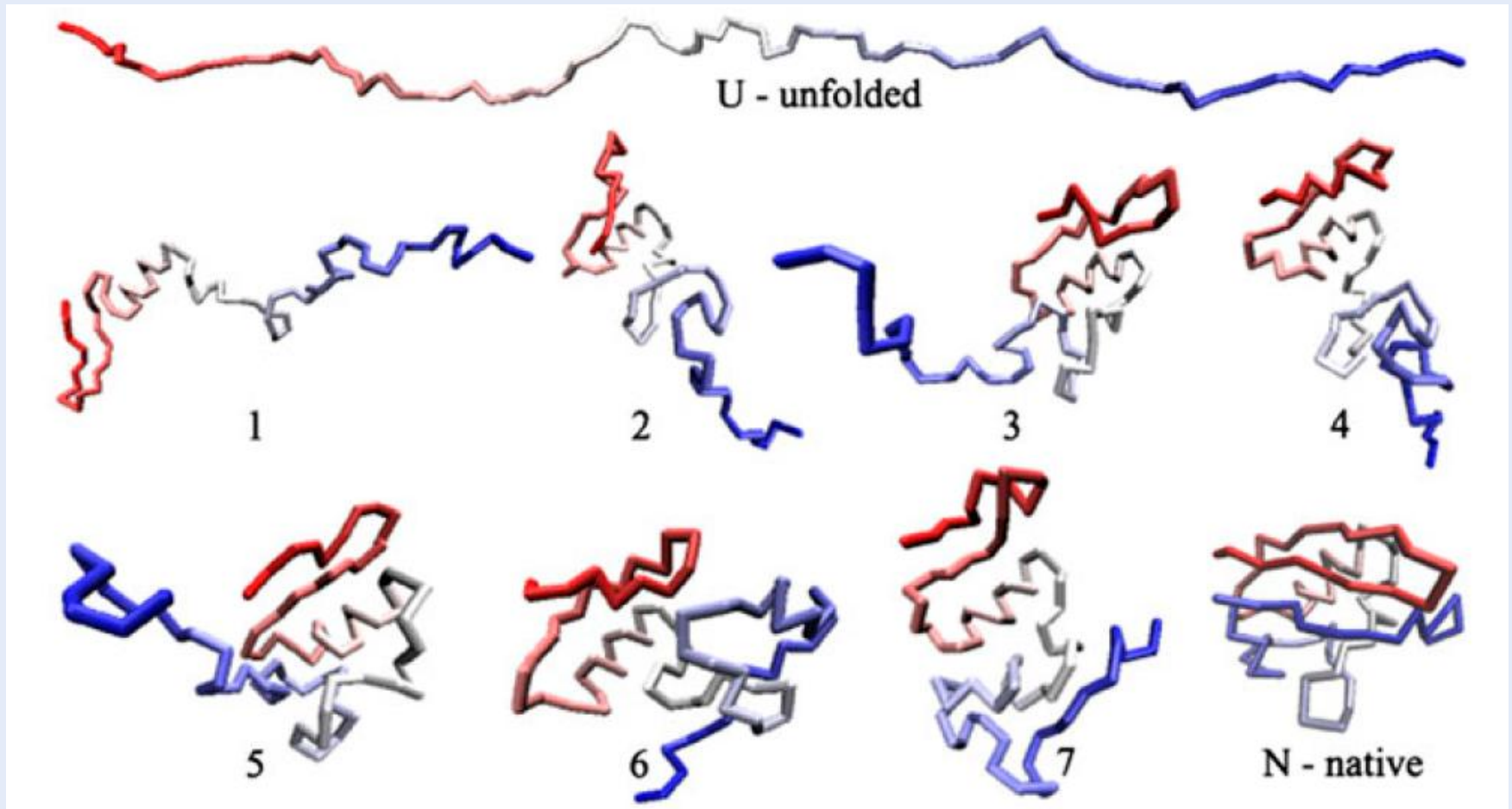
Защищаемое положение 4

Компьютерное моделирование электрической активности типичной нервной и мышечной клетки *C. elegans* в программной среде NEURON с учетом их геометрии и электрофизиологических параметров, а также ключевых ионных каналов и токов, обеспечивает воспроизведение профиля кальциевого потенциала действия на клеточной мембране (как для одиночных импульсов, так и для их последовательностей) и динамики распространения сигналов вдоль отростков нейронов.



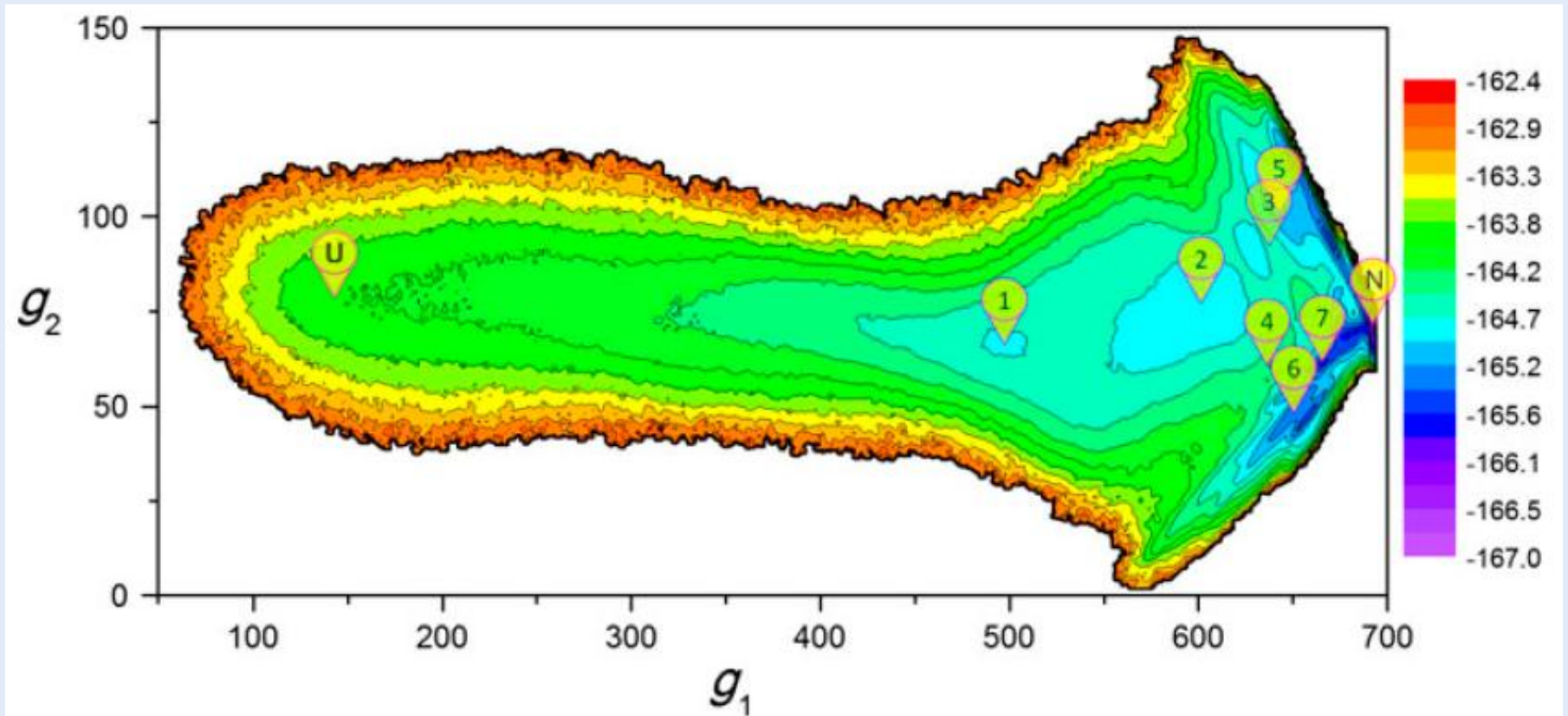
Потенциал действия (натриевый), типичный для нейронов млекопитающих [слева] и «медленный» кальциевый потенциал действия, записанный с клетки глоточной мышцы *C. elegans* (по данным Davis et al. 1995) [справа]

Развитие «гидродинамического» подхода к анализу процесса формирования белковой структуры



Характерные пространственные структуры белка убиквитина в процессе его самосборки – на пути от развернутого состояния к нативному. U (unfolded) – полностью развернутое, 1-7 – промежуточные, N (native) - нативное.

Стандартный подход к анализу – рассмотрение поверхности свободной энергии белка



Поверхность свободной энергии (ПСЭ) как функция коллективных переменных g_1 и g_2 , полученные методом главных компонент (PCA, Principal Component Analysis) U (unfolded) - область развернутых состояний белка, N – нативное состояние, 1-7 – структуры, характерные для данных областей ПСЭ

Новый «гидродинамический» подход

Гидродинамическое описание укладки белка (Chekmarev et al., 2008) основано на расчетах переходов в пространстве коллективных переменных (\mathbf{g}), которые выбраны для характеристики процесса укладки.

Рассчитанные траектории динамики структуры белка использовались для вычисления потоков вероятности $\mathbf{j}(\mathbf{g})$. g_1 -компонента потока определяется следующим образом:

$$j_{g_1}(\mathbf{g}) = \left[\sum_{g_1'', g_1'(\mathbf{g} \subset \mathbf{g}^*)}^{g_1'' - g_1' > 0} n(\mathbf{g}'', \mathbf{g}') - \sum_{g_1'', g_1'(\mathbf{g} \subset \mathbf{g}^*)}^{g_1'' - g_1' < 0} n(\mathbf{g}'', \mathbf{g}') \right] / (M \bar{t}_f \Delta g_2),$$

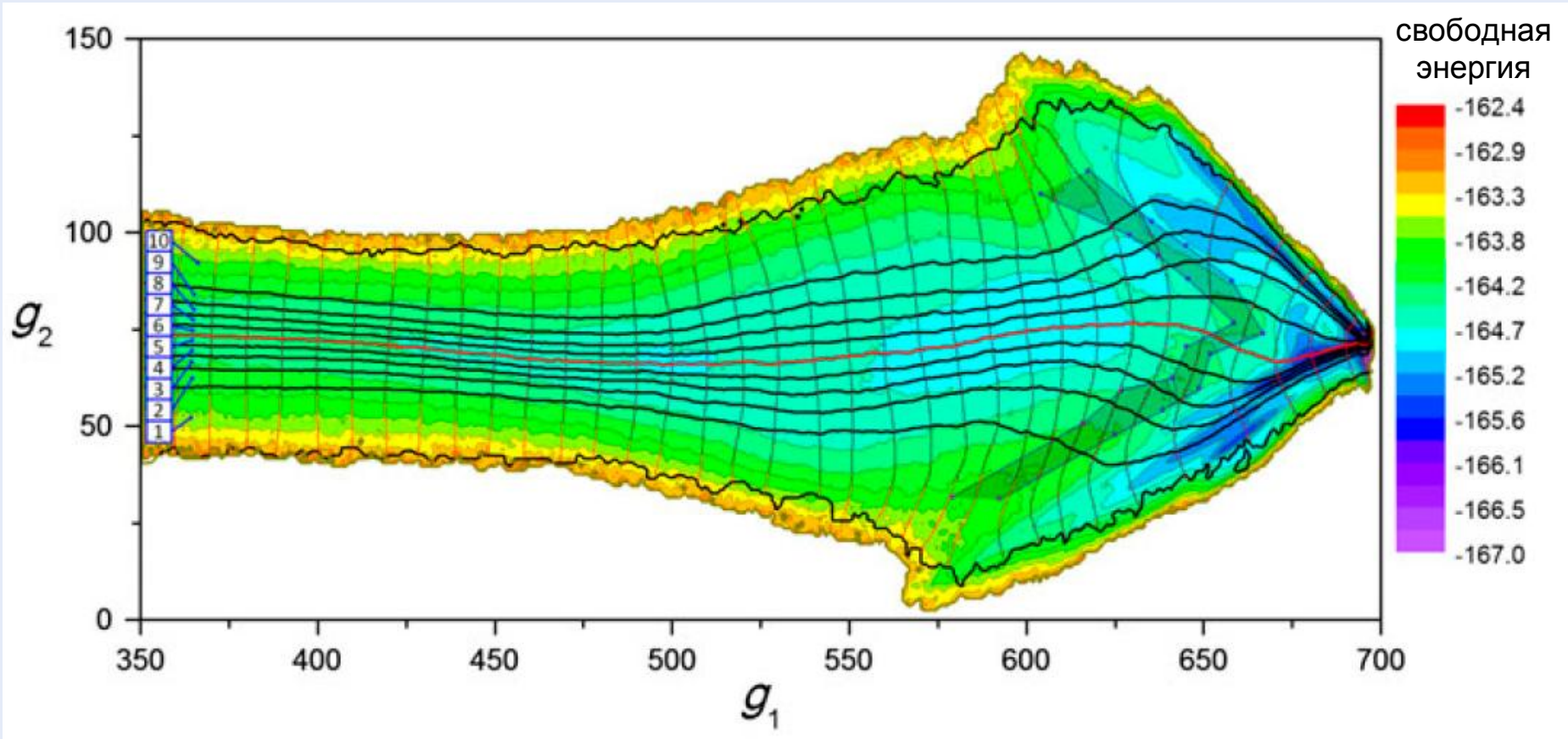
где M – число рассматриваемых смоделированных траекторий, \bar{t}_f – среднее время сворачивания белка в нативное состояние, $n(\mathbf{g}'', \mathbf{g}')$ - число переходов из состояния \mathbf{g}' в \mathbf{g}'' , и $\mathbf{g} \subset \mathbf{g}^*$ - символическое обозначение условия, что переходы, включенные в сумму, могут быть соединены прямой линией, соединяющей точки \mathbf{g}' и \mathbf{g}'' , которая пересекает линию $g_1 = \text{const}$ внутри интервала длиной Δg_2 с центром в точке \mathbf{g} .

Функция потока вдоль оси g_1 вычисляется следующим образом:

$$\Psi(g_1, g_2) = \int_0^{y=g_2} j_{g_1}(\mathbf{g}_1, y) dy$$

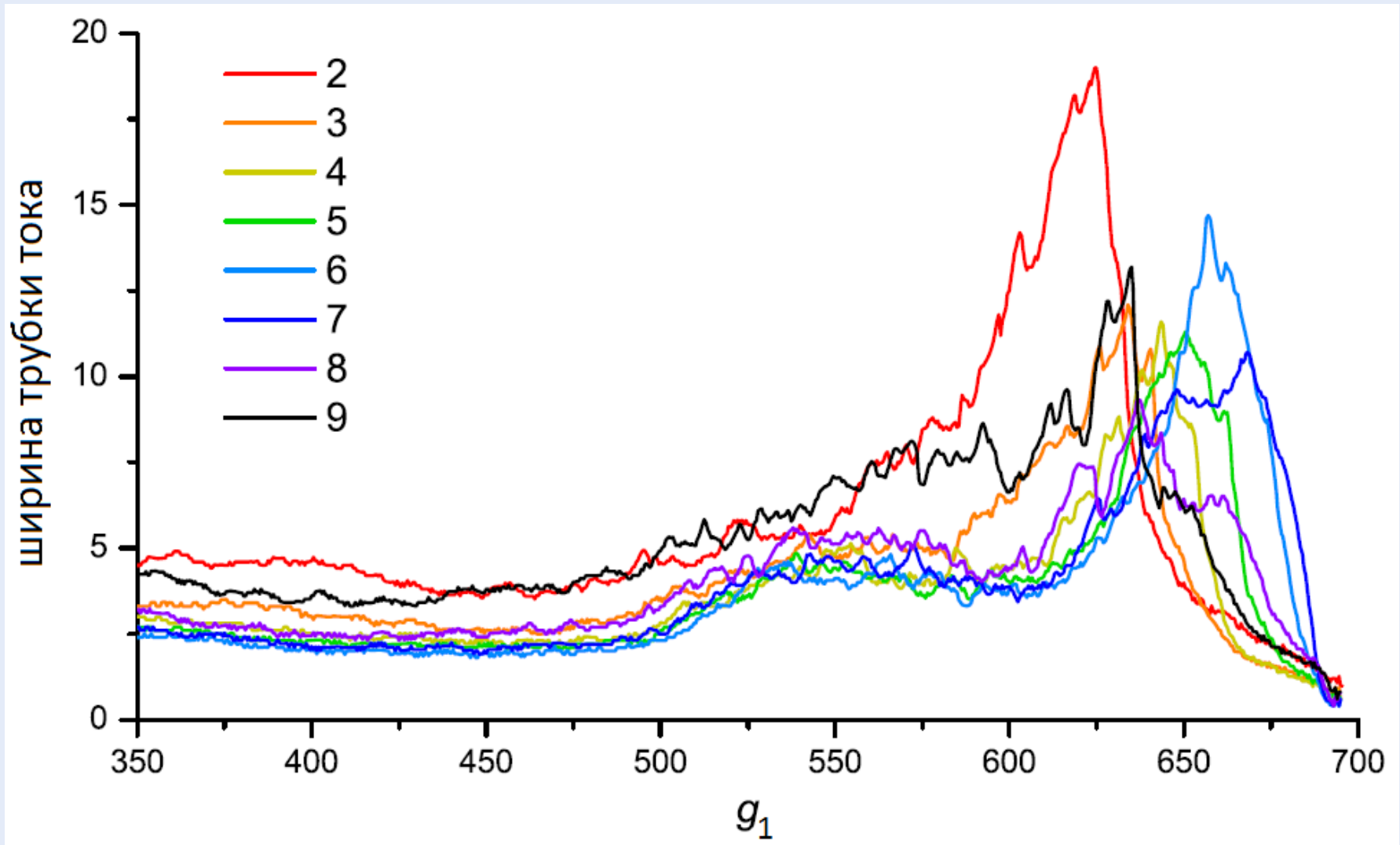
Тогда линия тока потока определяется уравнением $\Psi(g_1, g_2) = \text{const}$, а две линии тока $\Psi(g_1, g_2) = C_1$ и $\Psi(g_1, g_2) = C_2$ ($C_1 > C_2$) – задают трубку тока, которая содержит долю $(C_2 - C_1)/G$ всего потока G .

Новый «гидродинамический» подход – линии тока



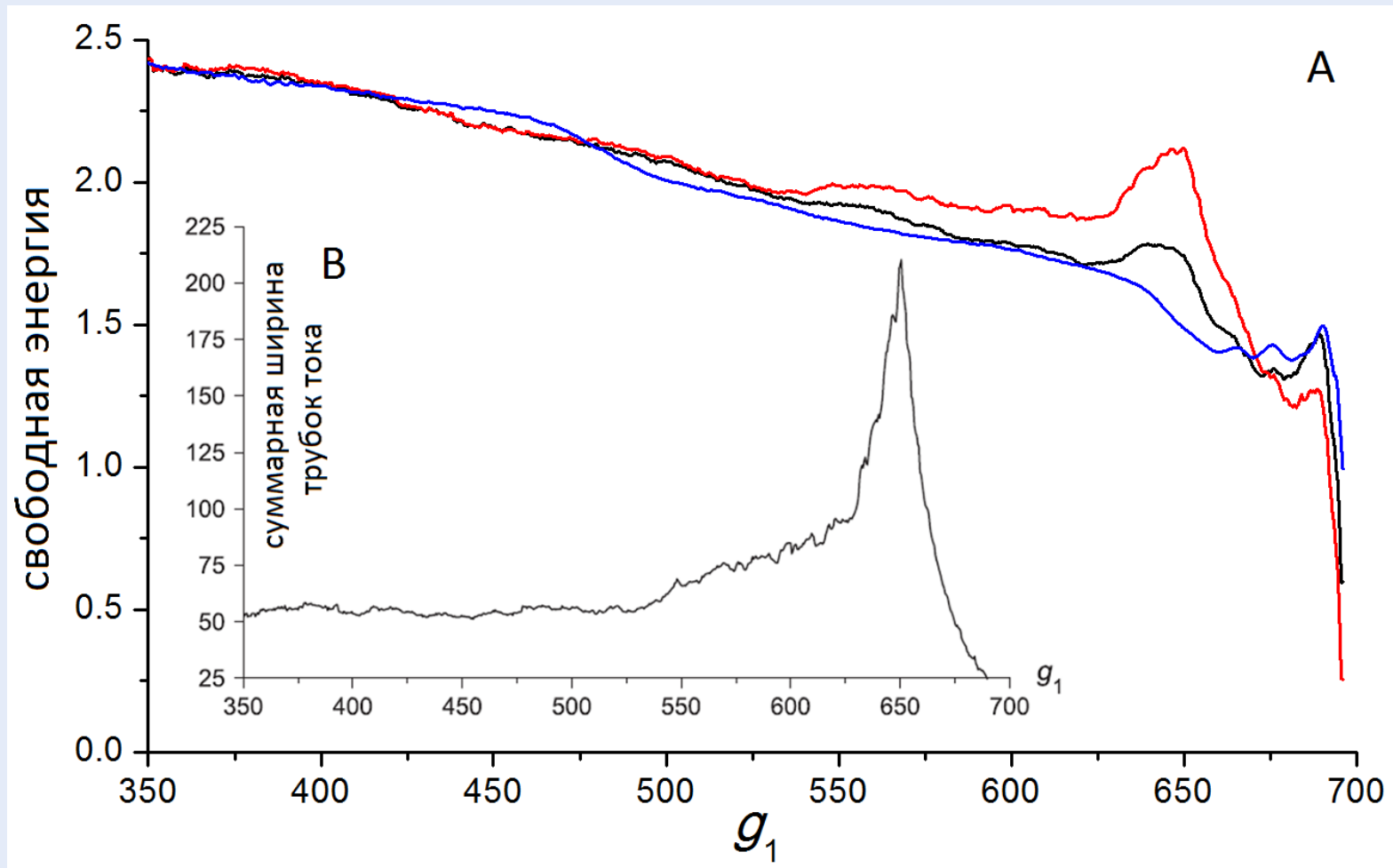
Линии тока и ортогональные им линии, наложенные на фрагмент ПСЭ. Полупрозрачная область ближе к правому краю (между областями полукompактных и околоративных состояний) построена на основе интервалов, в пределах которых отклонение от максимальной ширины каждой из трубок тока не превышает 5%. 1-10 – номера «трубок тока».

Профили ширины трубок тока



Позиции максимумов ширины трубок тока (соответствующих областям переходных состояний) довольно заметно отличаются между трубками тока

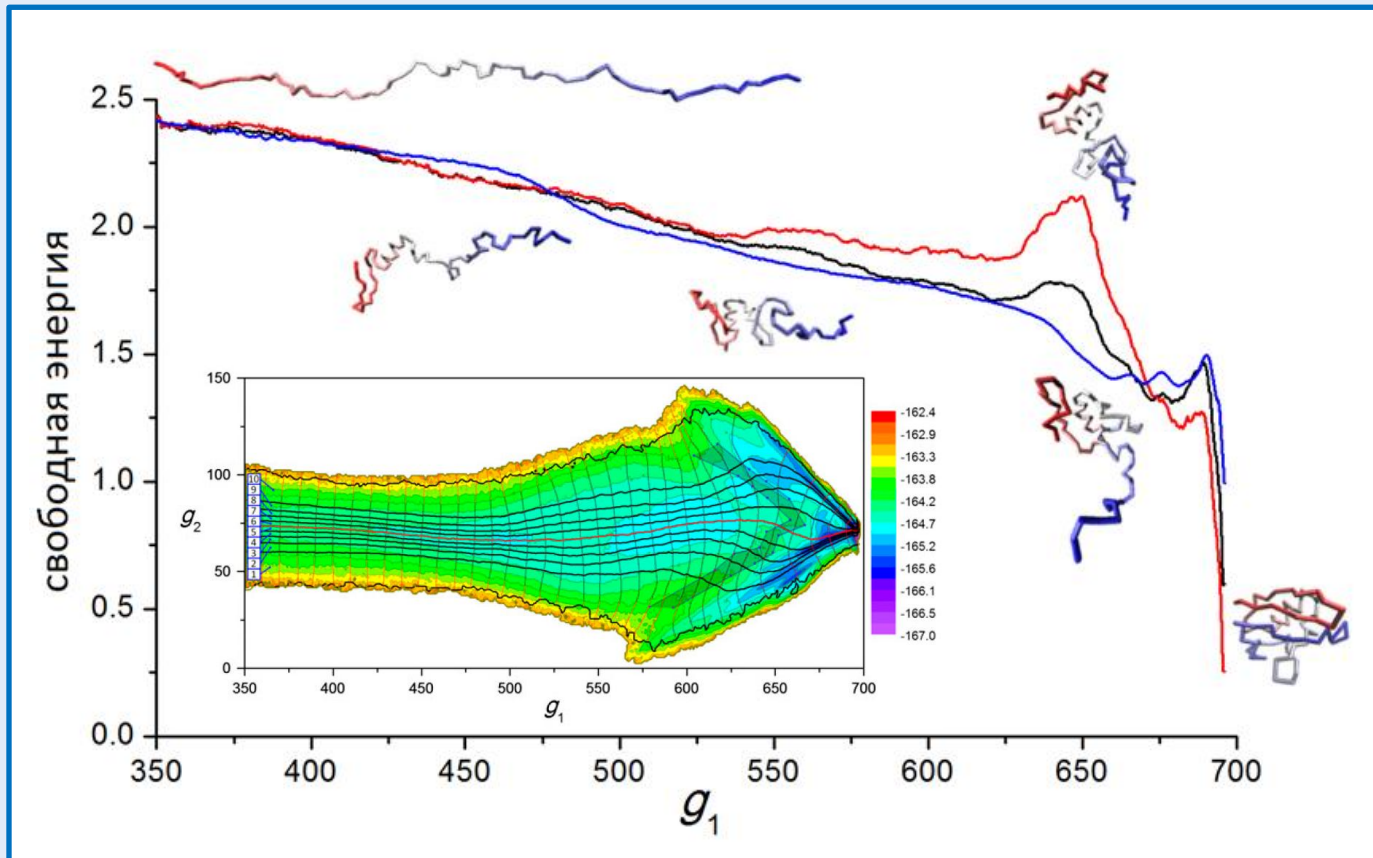
Одномерный профиль свободной энергии



Синяя кривая на основном графике – прямое суммирование по вертикали, **черная** – суммирование с учетом одномерных профилей вдоль трубок тока, выровненных по минимумам в областях переходных состояний, **красная** – с дополнительной нормировкой на ширину трубок тока

Защищаемое положение 5

Использование нового «гидродинамического» подхода к анализу процесса формирования белковой структуры позволяет получить более детальное представление о нём и выявить скрытые детали, не проявляющиеся в рамках стандартного анализа на основе рассмотрения поверхности свободной энергии, в частности, наличие барьера свободной энергии между областью развернутых и областью правильно сформированных состояний белка, а также объяснить причину такого различия.



Заключение

Рассмотрен и решен ряд вопросов проектирования и программной реализации биологически обоснованной компьютерной модели (виртуального организма) нематоды *C. elegans*, которая для полноценного моделирования нервной деятельности должна включать комплекс из взаимодействующих между собой сенсорной, нервной и мышечной систем, а также симулятор тела и фрагмента виртуального мира с действующими физическими законами.

Для решения задачи 3D моделирования биомеханики движения тела *C. elegans* в контакте с различными объектами, включая жидкости, гель и твердые тела разработана специализированная среда моделирования *Sibernetica* с использованием высокопроизводительных параллельных вычислений на GPU.

Предложено решение проблемы численного моделирования активности нервных и мышечных клеток *C. elegans*, включая модели ионных каналов; решение задачи определения параметров движения и мышечной активности реального *C. elegans* на видеозаписях; внесен вклад в развитие методов моделирования и анализа структурной динамики белковых молекул.

Разработана взаимоувязанная группа подходов, моделей и алгоритмов, в совокупности достаточная для изучения многих тонких эффектов, лежащих в основе функционирования относительно простого организма *C. elegans*.

Создан уникальный программный комплекс с открытым исходным кодом, который обладает значительным потенциалом для дальнейшего развития. В будущем он может быть применен для моделирования и изучения более сложных организмов.

Проекты и гранты

Исследования выполнены по планам фундаментальных научных исследований ИСИ СО РАН в рамках проектов IV.32.2.5 «Математическое и программное обеспечение для моделирования сложных систем», IV.39.1.5 «Алгоритмы и программные средства для моделирования сложных систем» и поддержаны грантами:

- РФФИ №18-07-00903-А и №14-07-31039-мол_а (руководитель: А.Ю.Пальянов),
- Президента РФ МК-5714.2015.9 в 2015-2016 гг. (руководитель: А.Ю.Пальянов),
- РФФИ 08-04-91104-АФГИР_а и РФФИ №14-14-00325 (руководитель: д.ф.-м.н., проф. С.Ф. Чекмарёв, Институт теплофизики СО РАН),
- Интеграционным проектом СО РАН №136 (руководитель: академик РАН Н.А. Колчанов, ИЦиГ СО РАН).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 статьи в рецензируемых научных журналах, из них 13 индексируются в системах Scopus и Web of Science (5 входят в первый квартиль), 20 – входят в список ВАК.

Апробация работы

Результаты работы были представлены в форме устных и приглашённых докладов на 14 международных и отечественных конференциях, совещаниях и семинарах.

Практическая значимость

Созданный в результате работы над диссертацией программный инструментарий находится в свободном доступе в репозитории github.com/openworm/sibernetic и входит в состав некоммерческого международного проекта OpenWorm (www.openworm.org).

Благодарности

Автор благодарен своим коллегам и соавторам: нобелевскому лауреату профессору М. Карплусу (Harvard University; Louis Pasteur University), академику РАН Н.А. Колчанову (ИЦИГ СО РАН), координатору проекта OpenWorm доктору С.Д. Ларсону (University of California), доктору П. Глисону (University College London, Department of Neuroscience, Physiology and Pharmacology), д.ф.-м.н., профессору А.Г. Марчуку (ИСИ СО РАН), д.ф.-м.н., профессору С.Ф. Чекмареву (ИТ СО РАН), д.б.н. А.С. Ратушняку (ИВТ СО РАН), первооткрывателю структуры нервной системы *C. elegans* профессору Дж. Уайту (University of Cambridge), С.С. Хайрулину (ИСИ СО РАН), а также всем хорошим людям, способствовавшим выполнению данной работы.

Спасибо за внимание!