

Современные подходы к математическому и компьютерному моделированию в микробиологии

А.И. Клименко^{1,2}, З.С. Мустафин¹, А.Д. Чеканцев^{1,2}, Р.К. Зудин^{1,2}, Ю.Г. Матушкин¹, С.А. Лашин^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия 2

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Бактериальные сообщества являются тесно взаимосвязанными системами, состоящими из большого числа видов, что значи-
тельно усложняет анализ их структуры и взаимоотношений. В настоящий момент существует ряд экспериментальных методов, предоставляющих гетерогенные данные, касающиеся различных аспектов этого объекта исследования. Произошедшее за последнее время резкое увеличение объема доступных метагеномных данных представляет интерес не только для биостатистиков, но и для специалистов в области моделирования биосистем, поскольку эти данные позволяют повысить качество моделей. В то же время методы математического и компьютерного моделирования оказываются полезными для понимания эволюции микробных сообществ и их функции в экосистеме. В статье представлен обзор существующих методов и средств математического и компьютерного моделирования, используемых в области экологии микробных сообществ и опирающихся на различные типы экспериментальных данных. Рассмотрены подходы, фокусирующиеся на описании таких аспектов микробного сообщества, как его трофическая структура, метаболическая и популяционная динамика, генетическое разнообразие, а также пространственная гетерогенность и динамика распространения. В работе также приведена классификация существующих программных средств моделирования микробных сообществ. Показано, что несмотря на преобладающие тенденции к использованию гибридных подходов к моделированию, остаются актуальными проблемы интеграции между моделями, описывающими различные уровни биологической организации сообществ. Многоаспектность интеграционных подходов, используемых для моделирования микробных сообществ, основана на необходимости учитывать гетерогенные данные, полученные из различных источников с помощью высокопроизводительных экспериментальных методов исследования генома.

Ключевые слова: микробные сообщества; экологическое моделирование; эволюционное моделирование; прокариоты.

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Klimenko A.I., Mustafin Z.S., Chekantsev A.D., Zudin R.K., Matushkin Yu.G., Lashin S.A. A review of simulation and modeling approaches in microbiology. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(6):745-752. Doi 10.18699/VJ15.095

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Клименко А.И., Мустафин З.С., Чеканцев А.Д., Зудин Р.К., Матушкин Ю.Г., Лашин С.А. Современные подходы к математическому и компьютерному моделированию в микробиологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(6):745-752. Doi 10.18699/VJ15.095

Received 25.09.2015

Accepted for publication 29.10.2015

© АВТОРЫ, 2015

 e-mail: klimenko@bionet.nsc.ru

A review of simulation and modeling approaches in microbiology

A.I. Klimenko^{1,2}, Z.S. Mustafin¹, A.D. Chekantsev^{1,2}, R.K. Zudin^{1,2}, Yu.G. Matushkin¹, S.A. Lashin^{1,2}

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Bacterial communities are tightly interconnected systems consisting of numerous species making it challenging to analyze their structure and relations. There are several experimental techniques providing heterogeneous data concerning various aspects of this object. A recent avalanche of metagenomic data challenges not only biostatisticians but also biomodelers, since these data are essential to improve the modeling quality while simulation methods are useful to understand the evolution of microbial communities and their function in the ecosystem. An outlook on the existing modeling and simulation approaches based on different types of experimental data in the field of microbial ecology and environmental microbiology is presented. A number of approaches focusing on a description of such microbial community aspects as its trophic structure, metabolic and population dynamics, genetic diversity as well as spatial heterogeneity and expansion dynamics is considered. We also propose a classification of the existing software designed for simulation of microbial communities. It is shown that although the trend for using multi-scale/hybrid models prevails, the integration between models concerning different levels of biological organization of communities still remains a problem to be solved. The multiaspect nature of integration approaches used to model microbial communities is based on the need to take into account heterogeneous data obtained from various sources by applying high-throughput genome investigation methods.

Key words: microbial communities; ecological simulation; evolutionary modeling; prokaryotes.

Микроорганизмы образуют разнообразные сообщества, которые динамически изменяются по структуре и функции в ответ на изменения окружающей среды. Примерами таких сообществ являются биопленки и бактериальные маты (Karunakaran et al., 2011), а также сообщества, населяющие, например, кишечник (Chewarreescha, 2013) или ротовую полость (Salli, Ouwehand, 2015) человека. Являясь сложной адаптивной системой, микробное сообщество демонстрирует свойства более высокого порядка, которые не присутствуют в отдельных микробах, но возникают из их взаимодействий. Как было отмечено в статье Somolli (2014), взаимодействия комплексной природы, включающие трофические, физические и даже информационные (например, кворум-чувствительность) факторы, возникающие между клетками микробного сообщества, в том числе и между клетками разных видов, играют важную роль в функционировании этого сообщества в качестве единого целого, голобионта.

В последние годы в научной литературе опубликовано много работ по моделированию различных аспектов жизнедеятельности бактерий. В одних статьях рассматривали биологические аспекты моделирования, такие как связь между индивидуальным и популяционным ростом бактериальных клеток (Kutalik et al., 2005), способность поддержания биологического разнообразия системы при разных ландшафтах приспособленности и частотах мутаций (Beardmore et al., 2011). В других рассматривали различные методики компьютерного моделирования (Song et al., 2014), анализировали целесообразность, а также плюсы и минусы использования индивидуально-ориентированного моделирования, вместо классических методов (DeAngelis, Mooij, 2005; Grimm et al., 2006) или же клеточных автоматов (Esteban, Rodríguez-Patón, 2011).

Предсказательные математические и компьютерные модели не только помогли бы понять фундаментальные законы, лежащие в основе динамики и синергетических свойств естественных и синтетических микробных сообществ, но также представили бы практический интерес для их применения в задачах геномной инженерии. Отметим особо тот факт, что сразу несколько биологических особенностей микробных сообществ делают их весьма сложным объектом для изучения *in vitro*: это и наличие некультивируемых видов, и физические размеры сообществ, и сложности в воспроизведении в лаборатории пространственной структуры и других физических параметров среды обитания сообщества. Соответственно, верификация математических и компьютерных моделей природных сообществ сопряжена с проблемами поиска качественных экспериментальных данных, в ряде случаев принципиально неразрешимых. Для решения подобных проблем предлагается создавать серии искусственных микробных сообществ, для каждого из которых одновременно строилась бы математическая модель, которая затем верифицировалась бы по экспериментальным данным, полученным при исследовании этих сообществ (De Roy et al., 2013; Wolfe, Dutton, 2015). При этом отмечается широкий спектр экспериментальных техник, которые могли бы использоваться при таком подходе (Колмакова, 2013), в частности *in vitro* культивирование, микроскопия,

in situ мониторинг и сэмплинг, высокопроизводительное секвенирование и метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика, метаболомика. Отметим, что одним из средств дизайна подобных синтетических сообществ являются методы математического и компьютерного моделирования (Wolfe, Dutton, 2015). В работе Ларсена с коллегами (Larsen et al., 2012) были рассмотрены различные подходы к моделированию с точки зрения исследования микробного средового интерактома (МСИ). Показано, что МСИ может быть описан с помощью трех параметрических пространств: параметров среды, структуры микробного сообщества и средового метаболома. При этом для описания взаимоотношений между различными парами этих пространств подходят соответствующие методики.

Помимо большого числа разработанных моделей, посвященных описанию тех или иных аспектов функционирования микробных сообществ, в настоящее время существует ряд компьютерных средств, предназначенных для моделирования пространственно распределенных бактериальных сообществ. Большинство из них, такие как клеточные автоматы UMCCA (Laspidou, Rittmann, 2004), компьютерные гибридные системы моделирования AQUASIM (Wanner, Morgenroth, 2004; Mburu et al., 2014), INDISIM (Ginovart et al., 2002), делают серьезный упор на детальное описание пространственной структуры сообществ. Другие концентрируются на описании того, как процессы генетической изменчивости могут влиять на пространственную структуру сообщества, такие как AEvol (Knibbe et al., 2008; Beslon et al., 2010), однако они описывают пространственную организацию сообществ недостаточно детально.

В статье приведен обзор методов моделирования микробов и микробных сообществ. В моделях описаны как отдельные уровни их биологической организации, так и одновременно несколько таких уровней. Последние помогают выявить закономерности эволюции микробных сообществ, возникающие на генетическом уровне и распространяющиеся в дальнейшем на все прочие уровни функционирования микробного сообщества.

Методы моделирования разных уровней биологической организации микробного сообщества

В настоящее время существует ряд методов и программных средств моделирования микробных сообществ, фокусирующихся на тех или иных аспектах их жизнедеятельности. Хотя эти аспекты в живых организмах так тесно переплетены, что иногда бывает трудно их разделить, это приходится делать потому, что для разных процессов следует применять разные методы описания и моделирования. Рассмотрим эти аспекты в том виде, в каком они обычно выделяются при моделировании:

Экологическая структура сообщества. Под экологической структурой сообщества понимаются, прежде всего, взаимоотношения между видами. Для ее описания применимы любые виды реконструкции биологических сетей: нелинейная регрессия, продукционные методы и т. д.

Метаболическая и популяционная динамика. Широко используемыми методами в этой сфере являются обыч-

новенные дифференциальные уравнения (ОДУ), алгебраические и разностные уравнения, булевы функции, матричные модели, термодинамическое стохастическое моделирование и т. д.

Генетическое разнообразие. Для описания генетического разнообразия используются дискретные (уравнения динамики аллелей) и стохастические модели, а также индивидуально-ориентированные подходы.

Пространственные гетерогенность и динамика.

К этой категории относятся гетерогенные распределения клеток, субстратов, метаболитов и т. д., паттерны этих распределений, пространственно специфичное взаимодействие между видами и средой обитания, подвижность клеток, миграции и т. д. К используемым для моделирования пространственной гетерогенности и динамики методам относят уравнения в частных производных (УЧП), клеточные автоматы, агентное моделирование, модели сетевые, популяционного баланса (интегро-дифференциальные уравнения в частных производных) и т. д.

реконструкция экологической структуры сообщества

Реконструкция экологических взаимоотношений в сообществе, устанавливающая его трофическую организацию (сеть метаболических связей между видами), является одним из первых этапов анализа этого сообщества. Методы метагеномики и биоинформатики позволяют идентифицировать виды членов сообщества и оценить их относительные плотности, а также функциональные способности (Wooley et al., 2010). Появление большого количества метагеномных данных привело к развитию методов реконструкции трофических сетей сообществ на основе этой информации (Faust, Raes, 2012). Как правило, это регрессионные и продукционные методы, а также динамическое моделирование (Zomorodi et al., 2014) и стехиометрические подходы расчета обмена метаболитами (Klitgord, Segre, 2010). Эти методы позволяют оценивать экологические отношения в сообществе, в том числе и в зависимости от параметров среды обитания. Микробные отношения могут быть реконструированы из данных о плотностях популяций. Основываясь на традиционном восприятии, мы можем называть отношение пары организмов конкурентным (или отрицательным), если их плотности по всем образцам антикоррелированы, несмотря на то что они обладают общей экологической нишей, и, напротив, мы можем называть отношение пары организмов кооперативным (или положительным), если они демонстрируют схожее распределение плотностей. Сеть микробных взаимосвязей может быть предсказана с использованием методов, называемых реконструкцией сетей. Парные отношения выводятся с помощью основанных на сходстве методов путем анализа распределения взаимных встречаемости/исключения двух видов исходя из суммы баллов похожести. Сложные взаимодействия между более чем двумя видами могут быть зафиксированы с использованием других техник, таких как регрессионные и продукционные методы. Регрессионные методы представляют плотность определенного вида как функцию от плотностей других видов. Продукционные методы

изначально перечисляют все логически возможные правила сосуществования/исключения видов, которые поддерживаются набором данных об их наличии или отсутствии. В ходе последовательного фильтрационного процесса сохраняются только значимые правила. В работе (Faust, Raes, 2012) представлен исчерпывающий обзор по этому вопросу.

Установленные отношения между видами-членами могут быть представлены как сеть микробных взаимосвязей, состоящая из вершин (виды или таксоны) и ребер (межвидовые взаимодействия). Поскольку отношения между видами часто асимметричны, т. е. наличие одного вида может влиять на популяцию другого, но не наоборот, то данная сеть представляет собой ориентированный граф. Направление и сила микробного взаимодействия могут быть представлены в виде стрелки соответствующей толщины. Переменные окружающей среды также могут быть встроены в сеть путем трактовки их как дополнительных видов-вершин. Эта расширенная сеть описывает взаимоотношения между видами и признаками окружающей среды. Например, согласованная совместная встречаемость между определенными видами и питательными веществами (например, нитритами и нитратами) свидетельствует о вовлеченности особых микробов в биогеохимические циклы (Fuhrman, 2009).

Итак, микробные отношения могут быть систематически реконструированы из данных о плотности видов. Полученные таким образом взаимосвязи между микробами специфичны по отношению к условиям. Это означает, что информация об отношениях между видами микробов, полученная при одних условиях, может быть недействительной в других условиях, поскольку структура и свойства сетей взаимосвязей между микробами могут значительно видоизменяться в зависимости от условий окружающей среды. Также эти методы ничего не говорят о биологических причинах того, почему определенные виды взаимодействуют особым образом, в то время как другие – нет. Чтобы получить более механистичное понимание, требуются методы, основанные на физиологии, такие как стехиометрическое моделирование.

Моделирование метаболизма и генетической регуляции

Для моделирования микробного метаболизма используется широкий круг математических методов, включающий дифференциальные уравнения (обыкновенные и в частных производных), булевы сети и сети Петри, алгебраические линейные и нелинейные уравнения, клеточные автоматы и др. Моделирование метаболизма часто сопряжено с моделированием генетической регуляции (De Jong, 2002; Hecker et al., 2009; Лихошвай и др., 2010). Интегрирующая роль здесь отводится концепции генных сетей. Как правило, в подобных моделях описывалась отдельная метаболическая подсистема микробной клетки, возможно, с сопутствующей ей генетической регуляцией (Covert et al., 2001; Likhoshvai, Ratushny, 2007; Oberhardt et al., 2009). Однако с конца XX–начала XXI столетия начинаются попытки создания полной модели метаболизма клетки, так называемые модели электронной клетки (Tomita et al., 1999; Tomita, 2001; Ishii et al., 2004; Price

et al., 2004; Sauer et al., 2007; Durot et al., 2009). В 2012 г. Карп с коллегами сообщили о том, что построенная ими модель электронной клетки предсказывает фенотип по генотипу (Karr et al., 2012).

Недавно один из широко используемых методов моделирования клеточного метаболизма – динамический анализ стационарных потоков – был расширен на случай моделирования микробных сообществ (Mahadevan, Henson, 2012; Henson, Hanly, 2014). Кроме того, широко используются оптимизационные методы, такие как метод минимизации метаболического регулирования (МОМА) (Segrè et al., 2002), а также методы, включающие многокритериальную оптимизацию (см. Zomorrodi, Maranas, 2012; Zomorrodi et al., 2014), которая позволяет исследователю использовать критерии приспособленности уровня всего сообщества. Помимо этого, для моделирования метаболизма также используются анализ элементарных режимов (EM) (Schuster et al., 2000) и эволюционная теория игр (EGT) (Pfeiffer, Schuster, 2005; Frey, 2010).

Пространственная гетерогенность и популяционная динамика микробных сообществ

Другой аспект жизнедеятельности микробного сообщества, являющийся предметом как экспериментальных, так и теоретических исследований, – это популяционная динамика, т.е. изменение численностей составляющих сообщество популяций во времени или в ряду поколений. В простейшем случае рассматриваются модели однородных сред с равномерным перемешиванием. Математические модели микробных популяций берут свое начало с работ Ж. Моно, предложившего теорию хемостата (культуратора) и модель микробной популяции в культураторе с одним субстратом, от концентрации которого зависит скорость роста клетки (Monod, 1950; Ризниченко, Рубин, 1993). На основе принципа лимитирующего фактора в ферментативных процессах, сформулированного Н.Д. Иерусалимским (Чернавский, Иерусалимский, 1965), для функции «скорость роста клетки» была предложена более реалистичная формула, учитывающая, кроме концентрации субстрата, ингибирующее влияние продуктов метаболизма микробных клеток, известная как формула Моно – Иерусалимского (Ризниченко, Рубин, 1993). Непрерывная модель возрастной структуры микробной популяции, оперирующая не с численностями отдельных групп популяции, а с непрерывной функцией плотности распределения организмов по возрастам, была получена Мак-Кендриком в 1926 г., а затем переоткрыта фон Ферстером в 1959 г. (Ризниченко, 2003). Матричные модели динамики структуры популяций (например, возрастной), впервые предложенные П. Лесли (Leslie, 1945), детально исследованы в работах (Гимельфарб и др., 1974) (Логофет, Белова, 2007).

Однако, несмотря на то что предположение о равномерном перемешивании удобно с точки зрения проведения численного исследования и широко используется, оно слабо согласуется с большинством наблюдений реальных биологических систем, в которых градиенты питательных веществ, света и метаболитов играют важную роль в структуризации сообщества (Wimpenny et al., 2000).

Поэтому пространственная неоднородность и динамика являются еще одной областью исследований, где оказываются полезными методы математического и компьютерного моделирования.

Использование моделей в формализме уравнений в частных производных является одним из традиционных подходов к описанию пространственной гетерогенности и исследованию образующихся в системе паттернов распределения. Одним из первых случаев применения данной методики к исследованиям в области теоретической биологии была знаменитая работа А.М. Тьюринга (Turing, 1952), в которой он предложил модель «реакция – диффузия», способную в несложных системах синтеза веществ, связанных отношениями активации и ингибирования и распространяющихся в пространстве посредством диффузии, воспроизводить нетривиальные паттерны пространственного распределения. При описании проточных систем используются классические для гидродинамики уравнения Навье – Стокса (Lencastre Fernandes et al., 2011), также являющиеся уравнениями в частных производных.

Существует ряд подходов, позволяющих описать не только пространственную гетерогенность, но и изменчивость внутри популяций. Одним из таких подходов является использование моделей популяционного баланса (Ramkrishna, 2000). С математической точки зрения, данные модели представляют собой интегро-дифференциальные уравнения в частных производных, описывающие как пространственные координаты, так и внутренние характеристики объекта, такие как, например, масса клетки, ее возраст и морфология. Индивидуально-ориентированные модели также позволяют сочетать описание пространственного распределения с внутренними характеристиками моделируемых объектов. В моделях данного типа пространственная гетерогенность описывается с помощью «лоскутов» (Stauffer et al., 2005) квадратной решетки или ячеек сетки соответствующей размерности (Klimenko et al., 2015). Среди других методов для описания пространственной неоднородности используются клеточные автоматы (Wimpenny, Colasanti, 1997), методы теории графов (O'Donnell et al., 2007) и др. С проблемой пространственной динамики микробных сообществ тесно связано описание подвижности организмов. Известно, что значительное число видов бактерий способны активно передвигаться в окружающей среде по направлению к питательным веществам или же лучшим условиям обитания (Adler, 1976). Как правило, микроорганизмы используют для своего передвижения жгутики (Henrichsen, 1972) или другие механизмы, такие как, например, специальные белки, расположенные на мембране (например, *Flavobacterium johnsoniae*) (Shrout, 2015), реснички, позволяющие скользить клеткам *Oscillatoria princeps* (Halfen, Castenholz, 1971), или же микроорганизмы передвигаются, изменяя поверхностное натяжение путем выделения поверхностно-активных веществ (как это делают представители вида *M. xanthus*) и т.д. Способность передвигаться в соответствии с градиентами определенных экологических факторов называется таксисом (например, хемотаксис, фототаксис и т.д.) (Нетрусов, Котова, 2007). Подробный обзор математических подходов, используемых для мо-

делирования бактериального хемотаксиса, представлен в работах (Tindall et al., 2008a, b). Для микробных сообществ, распределенных вдоль одномерного пространства, популяционное уравнение, описывающее как случайные, так и хемотаксические движения, может быть дано в форме, известной как модель хемотаксиса Келлера–Сигела (Tindall et al., 2008b).

В работе (Emonet et al., 2005) было представлено программное средство, позволяющее изучить влияние стохастических флуктуаций в межклеточных взаимодействиях на поведение отдельных клеток. Была разработана мультиагентная программная система AgentCell, с помощью которой авторы смоделировали хемотаксический ответ свободных клеток *E. coli* на градиент хемоаттрактантов в трехмерной среде. В данной модели каждая клетка бактерии является самостоятельным агентом, имеющим собственную геномную сеть хемотаксиса, молекулярные моторы и жгутик. Использовалась модель геномной сети хемотаксиса Мортон-Фирт и Коробковой. На вход модели сети поступал параметр занятости рецептора (вероятность того, что рецептор связан с лигандом), что соответствует концентрации питательного вещества в среде. Выходным параметром сети является количество молекул регулятора хемотаксического ответа CheY-P внутри клетки. Для проверки был смоделирован хемотаксический ответ свободно плавающих бактерий на линейный градиент концентрации. Результаты моделирования согласуются с экспериментальными данными, полученными для отдельных клеток и клеток, взятых из бактериальной популяции (Emonet et al., 2005).

Другим примером использования индивидуально-ориентированного подхода для моделирования подвижности бактериальных клеток является работа Б. Ниу с коллегами (Niu et al., 2013). Они смоделировали процессы хемотаксиса, сравнив результаты поведения бактерий в 3D среде с чувством кворума и без него. Авторы рассмотрели различные стратегии обмена информацией между клетками бактериальной популяции и оценили их эффективность в деле достижения глобального оптимума. Согласно их результатам, клетки популяции достигают наиболее благоприятных условий при наиболее интенсивных коммуникациях, задействующих как индивидуальные, так и межгрупповые механизмы обмена информацией.

Проблемы интеграции и многоуровневые подходы к моделированию микробных сообществ

Одной из острых и актуальных проблем в сфере моделирования микробных сообществ является проблема интеграции различных методик моделирования в рамках единого исследования. В обзоре (Song et al., 2014) приводится следующая классификация стратегий по интегрированию моделей: 1) информационная обратная связь; 2) не прямое сцепление; 3) прямое сцепление. Информационная обратная связь является самой слабой формой интеграции: в данном случае результаты «верхнего» модельного слоя используются, чтобы настроить предположения, лежащие в основе независимого «нижнего» модельного уровня. Непрямое сцепление представляет собой конвейер, при котором результаты одной модели передаются на вход

другой независимой модели (Scheibe et al., 2009). Прямое сцепление подразумевает степень интеграции, в которой различные методики моделирования сливаются в единую систему. При многоуровневом моделировании (с прямым сцеплением, по терминологии Сонга) индивидуально-ориентированные методики выигрывают по сравнению со своими аналогами, благодаря своей гибкости и способности интегрировать различные методики в качестве подмоделей единой системы моделирования. Например, данная концепция была успешно применена в работе (Rudge et al., 2012) для комбинированного моделирования внутриклеточной динамики, межклеточного сигналинга и клеточной биофизики бактериальных клеток, образующих биопленку. Авторы решают вопрос *in silico* предсказания поведения синтетических биопленок до их создания *in vitro*. При этом особый упор делается на эмерджентные свойства, проявляемые тысячами растущих и обменивающихся сигналами бактериальных клеток, поскольку эти свойства имеют решающее значение для проектирования синтетических биопленок.

С развитием компьютерных технологий широкое распространение получили методы индивидуально-ориентированного моделирования (DeAngelis, Mooij, 2005). В рамках данного подхода популяции моделируются как системы, состоящие из агентов, представляющих собой индивидуальные организмы или группы похожих организмов, обладающих набором признаков, варьирующих среди агентов. При этом каждый агент обладает своей уникальной историей взаимодействий со средой и другими агентами. Индивидуально-ориентированное моделирование широко применяется в экологическом моделировании, социальной динамике и моделировании эволюционных процессов. В рамках данных моделей изучается то, как поведение отдельных индивидуумов, следующих локальным правилам, приводит к формированию сложных паттернов, в том числе и пространственно распределенных, например, косяки рыб, стаи птиц, рой насекомых и т. п. (DeAngelis, Mooij, 2005).

Преимуществом данного подхода является то, что он позволяет максимально гибко отобразить разнообразие характеристик индивидуальной особи и в то же время явно описывает взаимодействия между отдельными организмами на микроуровне.

Основные недостатки метода индивидуально-ориентированного моделирования – необходимость в большом количестве экспериментальных данных для детального описания биологических объектов и высокая вычислительная сложность. Трудоемкость вычислений накладывает определенные ограничения на размеры моделируемых сообществ. Есть два основных подхода к снижению вычислительной нагрузки: 1) ограничение вычислительной области небольшим представительным пространством и 2) использование понятия супериндивидов. Например, можно снизить число моделируемых клеток, сосредоточившись на маленькой области биопленки или озера. Масштабирование к большому пространству на основе этого подхода становится трудным в случае, когда значима пространственная неоднородность в системах. В настоящее время индивидуально-ориентированное моделирование микробных сообществ ограничено масштабами

Comparison of software tools designed for the simulation of bacterial communities

Software name (reference)	Simulation unit	Population size	Genetic diversity	Spatial distribution	The range of target problems	Availability of documentation	Supported platforms
Agentcell (v. 2.0) (Emonet et al., 2005)	cell	Thousands of cells	<i>Escherichia coli</i> only	cells move through a 3D space with a predefined attractant gradient	Simulation of the chemotactic response of cells to a gradient of an attractant in 3D environment	installation guide	linux
AQUASiM (wanner, Morgenroth, 2004)	compartment	Depends on biofilm thickness	Allows modeling multispecies batch fermenters but without dynamic genetic variation during the simulation	Takes into account various compartment and membrane connectivity topologies	Bacterial biofilm simulation in aquatic ecosystems. Provides tools for sensitivity analysis and parameter estimation	Manual and support mailing list	windows, linux, Mac OS
inDiSiM (Ginovart et al., 2002)	cell, super-individual	Millions of cells	Supports individual diversity among cells but does not allow for dynamic genetic variation during the simulation	Square lattice	investigation of: – biomass distribution throughout the colony; – dependency of colony growth rate on nutrient concentrations and temperature; – metabolite concentration variations in batch fermenters	–	windows
Haploid Evolutionary constructor (Klimenko et al., 2015)	Metabolically homogeneous population	over one billion cells	Supports the whole range of genetic diversity and its dynamic variation (up to speciation)	Square lattice	– Tasks of evolutionary and ecological modeling; – investigation of interactions between population genetics, spatial factors and trophic structure of the ecosystem and their impact on the microbial community evolution	Documentation available on the website	windows, linux

от микрометров до сантиметров (Tang, Valocchi, 2013). В качестве альтернативы можно моделировать на основе супериндивидов, представляющих группу отдельных клеток (Scheffer et al., 1995). В таком случае возникает проблема, как согласованно определить супериндивидов для данной изучаемой системы, поскольку определение супериндивидов таким образом, чтобы те содержали большое число клеток, в конечном счете ослабляет присущую индивидуально-ориентированному моделированию силу, которая способна объяснить динамику каждой отдельной клетки. Классификация существующих программных средств моделирования микробных сообществ представлена в таблице.

Другой особенностью, проистекающей из многоаспектности этих интеграционных подходов, является необходимость учитывать гетерогенные данные, полученные из различных источников с помощью высокопроизводительных экспериментальных методов исследования генома, транскриптома, протеома и метаболома сообщества. Секвенирование нового поколения, масс-спектрометрия

и другие высокопроизводительные методы генерируют огромные массивы экспериментальных данных, предоставляющих информацию о генетической структуре сообщества, представленности видов, экспрессии тех или иных функциональных групп генов и т.д. Поэтому учет этого информационного пласта в существующих методиках моделирования микробных сообществ является актуальной задачей.

В последнее время большое количество метагеномных данных послужило базой для обширного биостатистического анализа с использованием методов оценки биоразнообразия и видового богатства сообщества, методов понижения размерности, дисперсионного анализа, линейной регрессии и др. Хотя эти методы помогают исследователю прийти к определенным гипотезам касательно внутренней структуры объекта исследования, они не способны раскрыть механизм и установить причинно-следственные связи, лежащие в основе наблюдений о микробном сообществе. Для этих целей могут быть использованы методы математического и компьютерного моделирования, кото-

рые способны не только давать предсказания о поведении биологических систем, но и обнаруживать наши пробелы в знаниях, необходимых для их реконструкции *in silico*.

В данной работе показано, что одним из трендов развития данной области является объединение возможностей различных подходов к моделированию в рамках гибридных или многоуровневых моделей, что позволяет получить более полное знание о такой биологической системе, как микробное сообщество. Однако на этом пути существует ряд проблем, связанных как с межуровневой интеграцией моделей, так и с интеграцией данных из гетерогенных источников. Несмотря на все эти сложности, нет никаких сомнений, что исследователям удастся их преодолеть и вывести моделирование прокариотических сообществ на новый уровень.

Acknowledgments

This work was supported in part by Budgeted Project VI.61.1.2 and the Russian Foundation for Basic Research, project 15-07-03879.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

Adler J. Chemotaxis in bacteria. *J. Supramol. Struct.* 1976;4:305-317. DOI 10.1146/annurev.bi.44.070175.002013

Beardmore R.E., Gudelj I., Lipson D.A., Hurst L.D. Metabolic trade-offs and the maintenance of the fittest and the flattest. *Nature.* 2011;472:342-346. DOI 10.1038/nature09905

Beslon G., Parsons D.P., Sanchez-Dehesa Y., Peca J.-M., Knibbe C. Scaling laws in bacterial genomes: a side-effect of selection of mutational robustness? *Biosystems.* 2010;102:32-40. DOI 10.1016/j.biosystems.2010.07.009

Chernavskiy D.S., Ierusalimskiy N.D. On the determinant link in the system of enzyme reactions. *Izvestiya AN SSSR, seriya biologiya = Proceedings of USSR Academy of Sciences. Biology.* 1965;5:665-672.

Chewapreecha C. Your gut microbiota are what you eat. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;12:8. DOI 10.1038/nrmicro3186

Comolli L.R. Intra- and inter-species interactions in microbial communities. *Front. Microbiol.* 2014;5:1-3. DOI 10.3389/fmicb.2014.00629

Covert M.W., Schilling C.H., Famili I., Edwards J.S., Goryanin I.I., Selkov E., Palsson B.O. Metabolic modeling of microbial strains in silico. *Trends Biochem. Sci.* 2001;26:179-186. DOI 10.1016/S0968-0004(00)01754-0

De Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review. *J. Comput. Biol.* 2002;9:67-103. DOI 10.1089/10665270252833208

De Roy K., Marzorati M., Van den Abbeele P., Van de Wiele T., Boon N. Synthetic microbial ecosystems: An exciting tool to understand and apply microbial communities. *Environ. Microbiol.* 2013;16:1472-1481. DOI 10.1111/1462-2920.12343

DeAngelis D.L., Mooij W.M. Individual-based modeling of ecological and evolutionary processes I. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 2005;36:147-168. DOI 10.1146/annurev.ecolsys.36.102003.152644

Durot M., Bourguignon P.-Y., Schachter V. Genome-scale models of bacterial metabolism: reconstruction and applications. *FEMS Microbiol. Rev.* 2009;33:164-190. DOI 10.1111/j.1574-6976.2008.00146.x

Emonet T., Macal C.M., North M.J., Wickersham C.E., Cluzel P. Agent-Cell: a digital single-cell assay for bacterial chemotaxis. *Bioinformatics.* 2005;21:2714-2721. DOI 10.1093/bioinformatics/bti391

Esteban P.G., Rodríguez-Patón A. Simulating a Rock-Scissors-Paper Bacterial Game with a Discrete Cellular Automaton. *New Challenges on Bioinspired Applications, Lecture Notes in Computer Science.* Eds J.M. Ferrández, J.R. Álvarez Sánchez, F. de la Paz, F.J. Toledo. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2011.

DOI 10.1007/978-3-642-21326-7

Faust K., Raes J. Microbial interactions: from networks to models. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012;10:538-550. DOI 10.1038/nrmicro2832

Frey E. Evolutionary game theory: Theoretical concepts and applications to microbial communities. *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* 2010; 389:4265-4298. DOI 10.1016/j.physa.2010.02.047

Fuhrman J.A. Microbial community structure and its functional implications. *Nature.* 2009;459:193-199. DOI nature08058 [pii]n10.1038/nature08058 [doi]

Gimel'farb A.A., Ginzburg L.R., Poluektov R.A., Pykh Yu.A., Ratner V.A. *Dinamicheskaya teoriya biologicheskikh populyatsiy [Dynamic theory of biological populations]*. Moscow, Nauka, 1974.

Ginovart M., López D., Valls J. INDISIM, an individual-based discrete simulation model to study bacterial cultures. *J. Theor. Biol.* 2002; 214:305-319. DOI 10.1006/jtbi.2001.2466

Grimm V., Berger U., Bastiansen F., Eliassen S., Ginot V., Giske J., Goss-Custard J., Grand T., Heinz S.K., Huse G., Huth A., Jepsen J.U., Jørgensen C., Mooij W.M., Müller B., Pe'er G., Piou C., Railsback S.F., Robbins A.M., Robbins M.M., Rossmanith E., Rüger N., Strand E., Souissi S., Stillman R. a., Vabø R., Visser U., DeAngelis D.L. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecol. Modell.* 2006;198:115-126. DOI 10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023

Halfen L.N., Castenholz R.W. Gliding motility in the blue-green alga *oscillatoria princeps*. 1971.

Hecker M., Lambeck S., Toepfer S., van Someren E., Guthke R. Gene regulatory network inference: Data integration in dynamic models—A review. *Biosystems.* 2009;96:86-103. DOI 10.1016/j.biosystems.2008.12.004

Henrichsen J. Bacterial Surface Translocation: a Survey and a Classification. *Bacteriol. Rev.* 1972;36:478-503.

Henson M.A., Hanly T.J. Dynamic flux balance analysis for synthetic microbial communities. *IET Syst. Biol.* 2014;8:214-229. DOI 10.1049/iet-syb.2013.0021

Ishii N., Robert M., Nakayama Y., Kanai A., Tomita M. Toward large-scale modeling of the microbial cell for computer simulation. *J. Biotechnol.* 2004;113:281-294. DOI 10.1016/j.jbiotec.2004.04.038

Karr J.R., Sanghvi J.C., MacKlin D.N., Gutschow M.V., Jacobs J.M., Bolival B., Assad-Garcia N., Glass J.I., Covert M.W. A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype. *Cell.* 2012;150:389-401. DOI 10.1016/j.cell.2012.05.044

Karunakaran E., Mukherjee J., Ramalingam B., Biggs C.A. «Biofilmology»: a multidisciplinary review of the study of microbial biofilms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011;90:1869-1881. DOI 10.1007/s00253-011-3293-4

Klimenko A.I., Matushkin Y.G., Kolchanov N.A., Lashin S.A. Modeling evolution of spatially distributed bacterial communities: a simulation with the haploid evolutionary constructor. *BMC Evol. Biol.* 2015;15:S3. DOI 10.1186/1471-2148-15-S1-S3

Klitgord N., Segre D. Environments that induce synthetic microbial ecosystems. *PLoS Comput. Biol.* 2010;101:1435-1439. DOI 10.1371/Citation

Knibbe C., Fayard J.-M., Beslon G. The topology of the protein network influences the dynamics of gene order: from systems biology to a systemic understanding of evolution. *Artif. Life.* 2008;14:149-156. DOI 10.1162/artl.2008.14.1.149

Kolmakova O.V. Contemporary Methods for Identification of Bacterioplankton Species-Specific Biogeochemical Functions. *Zhurnal sibirskogo federalnogo universiteta. Biologiya = Journal of Siberian Federal University. Biology.* 2013;6(1):73-95.

Kutalik Z., Razaz M., Baranyi J. Connection between stochastic and deterministic modelling of microbial growth. *J. Theor. Biol.* 2005;232:285-299. DOI 10.1016/j.jtbi.2004.08.013

Larsen P., Hamada Y., Gilbert J. Modeling microbial communities: Current, developing, and future technologies for predicting microbial community interaction. *J. Biotechnol.* 2012;160:17-24. DOI 10.1016/j.jbiotec.2012.03.009

Laspidou C.S., Rittmann B.E. Evaluating trends in biofilm density using the UMCCA model. *Water Res.* 2004;38:3362-3367. DOI 10.1016/j.watres.2004.04.051

- Lencastre Fernandes R., Nierychlo M., Lundin L., Pedersen A.E., Puentes Tellez P.E., Dutta A., Carlquist M., Bolic A., Schäpper D., Brunetti A.C., Helmark S., Heins A.L., Jensen A.D., Nopens I., Rottwitt K., Szita N., van Elsas J.D., Nielsen P.H., Martinussen J., Sørensen S.J., Lantz A.E., Gernaey K.V. Experimental methods and modeling techniques for description of cell population heterogeneity. *Biotechnol. Adv.* 2011;29:575-599. DOI 10.1016/j.biotechadv.2011.03.007
- Leslie P.H. On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika.* 1945. DOI 10.2307/2332297
- Likhoshvay V.A., Khlebodarova T.M., Ratushnyy A.V., Lashin S.A., Turnaev I.I., Podkolodnaya O.A., Anan'ko E.A., Smirnova O.G., Ibragimova S.S., Kolchanov N.A. Kompyuternyy geneticheskii konstruktor: matematicheskoe modelirovanie geneticheskikh i metabolicheskikh podsystem *E. coli* [Computer-based genetic constructor: mathematical modelling of genetic and metabolic subsystems of *E. coli*]. *Rol mikroorganizmov v funkcionirovanii zhivykh sistem: fundamentalnye problemy i bioinzhenernye prilozheniya* [Role of Microorganisms in Living Systems Functioning: Fundamental Problems and Bioengineering Applications]. Eds: Vlasov V.V., Degermendzhi A.G., Kolchanov N.A., Parmon V.N., Repin E.A. Novosibirsk, Izdatel'stvo SO RAN, 2010:376-391.
- Likhoshvai V.A., Ratushny A.V. Generalized Hill function method for modeling molecular processes. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2007;05: 521-531. DOI 10.1142/S0219720007002837
- Logofet, D.O., Belova, I.N., 2007. Nonnegative matrices as a tool to model population dynamics: Classical models and contemporary expansions. *Fundamentalnaya i prikladnaya matematika*=Fundamental and Applied Mathematics. 2007;13:145-164. DOI:10.1007/s10958-008-9249-2
- Mahadevan R., Henson M.A. Genome-based modeling and design of metabolic interactions in microbial communities. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2012;3:1-7. DOI 10.5936/csbj.201210008
- Mburu N., Rousseau D.P.L., Stein O.R., Lens P.N.L. Simulation of batch-operated experimental wetland mesocosms in AQUASIM biofilm reactor compartment. *J. Environ. Manage.* 2014;134:100-108. DOI 10.1016/j.jenvman.2014.01.005
- Monod J. La technique de culture continue. *Theorie et applications.* Ann. Inst. Pasteur. 1950;79:391-410.
- Netrusov A.I., Kotova I.B., 2007. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. Moscow, Akademiya, 2007.
- Niu B., Wang H., Duan Q., Li L. Biomimicry of quorum sensing using bacterial lifecycle model. *BMC Bioinformatics.* 2013;14(Suppl. 8): S8. DOI 10.1186/1471-2105-14-S8-S8
- O'Donnell A.G., Young I.M., Rushton S.P., Shirley M.D., Crawford J.W. Visualization, modelling and prediction in soil microbiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007;5:689-699. DOI 10.1038/nrmicro1714
- Oberhardt M.A., Palsson B.Ø., Papin J.A. Applications of genome-scale metabolic reconstructions. *Mol. Syst. Biol.* 2009;5. DOI 10.1038/msb.2009.77
- Pfeiffer T., Schuster S. Game-theoretical approaches to studying the evolution of biochemical systems. *Trends Biochem. Sci.* 2005;30: 20-25. DOI 10.1016/j.tibs.2004.11.006
- Price N.D., Reed J.L., Palsson B.Ø. Genome-scale models of microbial cells: evaluating the consequences of constraints. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004;2:886-897. DOI 10.1038/nrmicro1023
- Ramkrishna D. *Population Balances: Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering*, Chemical Engineering, 2000.
- Riznichenko G.Yu. *Matematicheskie modeli v biofizike i ekologii* [Mathematical models in biophysics and ecology]. Moscow; Izhevsk, Institut kompyuternykh issledovaniy, 2003.
- Riznichenko G.Yu., Rubin A.B. *Matematicheskie modeli biologicheskikh produktsionnykh protsessov* [Mathematical models of biological production processes]. Moscow, MGU Publ., 1993.
- Rudge T.J., Steiner P.J., Phillips A., Haseloff J. Computational modeling of synthetic microbial biofilms. *ACS Synthetic Biology* 2012;1(8): 345-352. DOI 10.1021/sb300031n
- Salli K.M., Ouwehand A.C. The use of in vitro model systems to study dental biofilms associated with caries: a short review. *J. Oral Microbiol.* 2015;7. DOI 10.3402/jom.v7.26149
- Sauer U., Heinemann M., Zamboni N. GENETICS: getting closer to the whole picture. *Science.* 2007;316:550-551. DOI 10.1126/science.1142502
- Scheffer M., Baveco J.M., DeAngelis D.L., Rose K.A., van Nes E.H. Super-individuals a simple solution for modelling large populations on an individual basis. *Ecol. Modell.* 1995;80:161-170. DOI 10.1016/0304-3800(94)00055-M
- Scheibe T.D., Mahadevan R., Fang Y., Garg S., Long P.E., Lovley D.R. Coupling a genome-scale metabolic model with a reactive transport model to describe in situ uranium bioremediation. *Microb. Biotechnol.* 2009;2:274-286. DOI 10.1111/j.1751-7915.2009.00087.x
- Schuster S., Fell D.A., Dandekar T. A general definition of metabolic pathways useful for systematic organization and analysis of complex metabolic networks. *Nat. Biotechnol.* 2000;18:326-332. DOI 10.1038/73786
- Segrè D., Vitkup D., Church G.M. Analysis of optimality in natural and perturbed metabolic networks. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002;99: 15112-15117. DOI 10.1073/pnas.232349399
- Shrout J.D. A fantastic voyage for sliding bacteria. *Trends Microbiol.* 2015;23:244-246. DOI 10.1016/j.tim.2015.03.001
- Song H.-S., Cannon W., Beliaev A., Konopka A. Mathematical modeling of microbial community dynamics: a methodological review. *Processes.* 2014;2:711-752. DOI 10.3390/pr2040711
- Stauffer D., Kunwar A., Chowdhury D. Evolutionary ecology in silico: Evolving food webs, migrating population and speciation. *Physica A.* 2005;352:202-215. DOI 10.1016/j.physa.2004.12.036
- Tang Y., Valocchi A.J. An improved cellular automaton method to model multispecies biofilms. *Water Res.* 2013;47:5729-5742. DOI 10.1016/j.watres.2013.06.055
- Tindall M.J., Maini P.K., Porter S.L., Armitage J.P. Overview of mathematical approaches used to model bacterial chemotaxis II: Bacterial populations. *Bull. Math. Biol.* 2008a. DOI 10.1007/s11538-008-9322-5
- Tindall M.J., Porter S.L., Maini P.K., Gaglia G., Armitage J.P. Overview of mathematical approaches used to model bacterial chemotaxis I: The single cell. *Bull. Math. Biol.* 2008b. DOI 10.1007/s11538-008-9321-6
- Tomita M. Whole-cell simulation: a grand challenge of the 21st century. *Trends Biotechnol.* 2001;19:205-210. DOI 10.1016/S0167-7799(01)01636-5
- Tomita M., Hashimoto K., Takahashi K., Shimizu T., Matsuzaki Y., Miyoshi F., Saito K., Tanida S., Yugi K., Venter J., Hutchison C. E-CELL: software environment for whole-cell simulation. *Bioinformatics.* 1999;15:72-84. DOI 10.1093/bioinformatics/15.1.72
- Turing A.M. The chemical theory of morphogenesis. *Phil. Trans. Roy. Soc.* 1952;13:1.
- Wanner O., Morgenroth E. Biofilm modeling with AQUASIM. *Water Sci. Technol.* 2004;49:137-144.
- Wimpenny J., Manz W., Szewzyk U. Heterogeneity in biofilms. *FEMS Microbiol. Rev.* 2000. DOI 10.1016/S0168-6445(00)00052-8
- Wimpenny J.W.T., Colasanti R. A unifying hypothesis for the structure of microbial biofilms based on cellular automaton models. *FEMS Microbiol. Ecol.* 1997. DOI 10.1016/S0168-6496(96)00078-5
- Wolfe B.E., Dutton R.J. Review fermented foods as experimentally tractable microbial ecosystems. *Cell.* 2015;161:49-55. DOI 10.1016/j.cell.2015.02.034
- Wooley J.C., Godzik A., Friedberg I. A primer on metagenomics. *PLoS Comput. Biol.* 2010. DOI 10.1371/journal.pcbi.1000667
- Zomorodi A.R., Islam M.M., Maranas C.D. D-OptCom: dynamic multi-level and multi-objective metabolic modeling of microbial communities. *ACS Synth. Biol.* 2014;3:247-257. DOI 10.1021/sb4001307
- Zomorodi A.R., Maranas C.D. OptCom: A multi-level optimization framework for the metabolic modeling and analysis of microbial communities. *PLoS Comput. Biol.* 2012;8. DOI 10.1371/journal.pcbi.1002363