

УДК 575;004.94;579.23+578.81

РАЗРАБОТКА ПРОСТРАНСТВЕННО РАСПРЕДЕЛЕННОЙ МОДЕЛИ ЭВОЛЮЦИИ ПРОКАРИОТИЧЕСКИХ СООБЩЕСТВ

© 2012 г. С.А. Лашин^{1,2}, Е.А. Мамонтова^{1,2}, Ю.Г. Матушкин^{1,2}¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия, e-mail: lashin@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 15 июля 2012 г. Принята к публикации 31 августа 2012 г.

В статье описаны методика моделирования функционирования и эволюции прокариотических сообществ и программный комплекс «Гаплоидный эволюционный конструктор» (<http://evol-constructor.bionet.nsc.ru>) для построения моделей с пространственным распределением по одной координате (1D). Приведено сравнение 0D (с полным перемешиванием) и 1D моделей прокариотического сообщества вида «отравитель–жертва». Показано влияние пространственного распределения субстратов и прокариотических клеток на стабильность сообщества.

Ключевые слова: моделирование эволюции, микробное сообщество, пространственное распределение.

ВВЕДЕНИЕ

Математическое и компьютерное моделирование является важным инструментом теоретического исследования эволюции биологических сообществ. В данной работе рассматриваются методика моделирования эволюции популяций одноклеточных гаплоидных организмов (клеток) и ее реализация в виде программного комплекса «Гаплоидный эволюционный конструктор» (ГЭК, <http://evol-constructor.bionet.nsc.ru>) (Lashin, Matushkin, 2012). ГЭК позволяет моделировать функционирование сетей популяций, трофически связанных между собой субстрат-продуктными отношениями, в среде с протоком. В модели учтены различные уровни биологической организации: генетический (мутации, горизонтальный перенос генов), метаболический (утилизация, синтез, транспорт метаболитов), популяционный (размножение, конкуренция, естественный отбор), экоэнетический (проток в среде, обмен метаболитами). Проблема вычислительной сложности в ГЭК решена путем описания популяции как единого объекта: популяция определяется как сообщество генетически идентичных или почти идентич-

ных (с точностью до аллелизма) одноклеточных гаплоидных асексуальных организмов (клеток). Каждый ген определяет эффективность одного из трех типов метаболических процессов: утилизации субстратов, синтеза продуктов и секреции продуктов.

Расширение методики моделирования и программы ГЭК заключается в переходе от модели с полным перемешиванием субстратов и клеток в гомогенной среде (0D) к модели с пространственным распределением субстратов и клеток по одной координате (1D).

Традиционно пространственное распределение данных в системе описывали посредством нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных. Базовая модель системы, содержащей источник энергии, с учетом химических реакций и диффузии рассматривает систему уравнений

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} = P(x, y) + D_x \frac{\partial^2 x}{\partial r^2} \\ \frac{\partial y}{\partial t} = Q(x, y) + D_y \frac{\partial^2 y}{\partial r^2} \end{cases}, \quad (1)$$

где r – пространственная координата, $D_x \partial^2 x / \partial r^2$ и $D_y \partial^2 y / \partial r^2$ описывают диффузию веществ x и y вдоль этой координаты. Данные уравнения,

называемые уравнениями «реакция–диффузия», были предложены А. Тьюрингом в его работе (1952 г.), ставшей классической. Диффузия нелинейно связанных компонент x и y в данной системе приводит не к выравниванию, а периодическому во времени, неравномерному в пространстве распределению (Ризниченко, 2003).

Дальнейшее развитие пространственно распределенных систем привело к возникновению новых техник моделирования, основанных на методах теории вероятностей, дискретной математики и др. К ним относят, например, методы Монте-Карло (Haviland, Lavin, 1962; Bird, 1965; Хлопков, 2006), клеточные автоматы (Бандман, 2006).

В ранее разработанных пространственно распределенных моделях популяционной биологии (Разумовский, 1981; Раутиан, Жерихин, 1997; Левченко, 2003) основной упор делается на миграцию особей, тесно связанную с видообразованием и сукцессией. В то же время эти модели характеризуют популяции высоко-развитых организмов и не описывают случай бактериальных сообществ, в которых процессы диффузии играют большую роль, нежели самопроизвольные миграции.

Особенности микроорганизмов – высокое отношение поверхности к объему, как следствие – высокая интенсивность обмена с окружающей средой, быстрые темпы размножения и прироста биомассы – отражены в классической модели проточной культуры микроорганизмов,

разработанной Моно (Monod, 1942) и Гербертом (Herbert, 1958), однако пространственное распределение в ней не учтено: предполагается непрерывное перемешивание субстрата и клеток.

Таким образом, добавление пространственного распределения к числу факторов, учитываемых ГЭК, делает эту методику более гибкой и универсальной, расширяет спектр решаемых биологических задач.

Описание алгоритма

С помощью ГЭК моделируются функционирование и эволюция сообщества, состоящего из прокариотических клеток, живущих в единой проточной среде фиксированного объема с идеальным перемешиванием организмов и субстратов в ней. Организмы могут потреблять (утилизировать) субстраты и производить (синтезировать), после чего секретировать в окружающую среду продукты, которые могут в свою очередь потребляться другими организмами. Численность популяций за одно поколение изменяется в зависимости от количества потребленных субстратов, размера популяции, скорости протока в окружающей среде, коэффициента смертности популяции и ее «естественного прироста» (такая зависимость называется «трофической стратегией») (рис. 1).

Созданные в рамках этой работы программы позволяют исследовать расширенную модель,

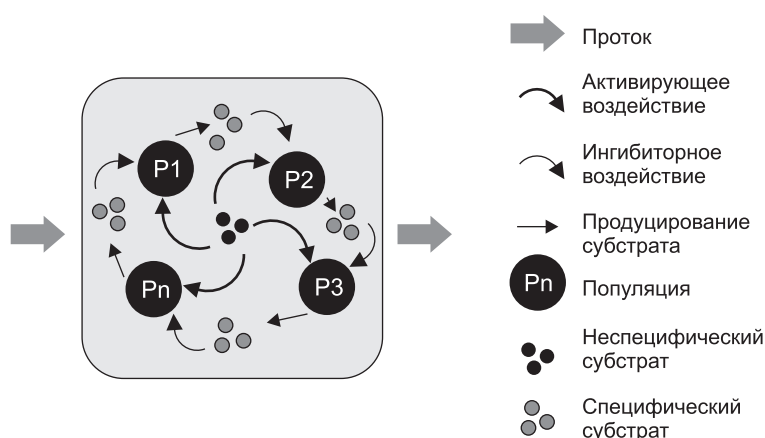


Рис. 1. Схема основных процессов взаимодействия популяций друг с другом и со средой в случае идеального перемешивания.

Неспецифический субстрат необходим для существования всем популяциям, специфические субстраты, производимые одной популяцией, могут оказывать на другие популяции как активирующее, так и ингибирующее действие.

в которой среда рассматривается не как единый объем, а как упорядоченный конечный набор равных объемов – «точечных сред» с идеальным перемешиванием в каждой из них и общим сквозным протоком. Для удобства будем считать, что нумерация сред возрастает по направлению протока (рис. 2).

Итерационный шаг эволюционного процесса в расширенной модели частично повторяет соответствующий шаг для модели с идеальным перемешиванием: для каждой из n точечных сред моделируются процессы утилизации субстрата организмами, размножение популяций, секреция продуктов в среду, мутации и горизонтальный перенос генов (последний этап имеет стохастический характер). Простой

этап моделирования протока в среде заменяется в расширенной модели составным этапом, включающим моделирование взаимодействия соседних точечных сред (диффузию субстратов и миграции организмов) и моделирование протока (рис. 3).

Итак, перераспределение субстратов в среде моделируется двумя процессами: диффузией и переносом с помощью протока.

Пусть $N_i^j(t)$ – концентрация i -го неспецифического субстрата в j -й точечной среде в момент времени t ; $S_i^j(t)$ – концентрация i -го специфического субстрата в j -й точечной среде в момент времени t . Тогда формулы перераспределения неспецифического субстрата на шаге $t + 1$ принимают вид:

$$\begin{cases} N_i^j(t+1) = N_i^j(t) + k_{flow}(N_{flow,i} - N_i^j(t)) + D(N_i^{j+1}(t) - 2N_i^j(t)) - Cons_i^j(P) & \text{при } j=1, \\ N_i^j(t+1) = N_i^j(t) + k_{flow}(N_i^{j-1}(t) - N_i^j(t)) + D(N_i^{j-1}(t) - 2N_i^j(t)) - Cons_i^j(P) & \text{при } j=n, \\ N_i^j(t+1) = N_i^j(t) + k_{flow}(N_i^{j-1}(t) - N_i^j(t)) + D(N_i^{j-1}(t) + N_i^{j+1}(t) - 2N_i^j(t)) - Cons_i^j(P) & \text{при } 1 < j < n. \end{cases} \quad (2)$$

k_{flow} – скорость протока (доля объема притока в и оттока из точечной среды), D – коэффициент диффузии i -го субстрата, $Cons_i^j(P)$ – слагаемое, описывающее потребление субстрата клетками сообщества.

Формулы для специфических субстратов аналогичны, за исключением добавления слагаемого $Synt_i^j$, описывающего совокупный синтез i -го специфического субстрата клетками сообщества, а также отсутствия действия притока в первой точечной среде. Потребление и синтез субстратов рассмотрены более подробно в наших ранних работах (Lashin *et al.*, 2010; Lashin, Matushkin, 2012).

Перемещение организмов (клеток) в отличие от перемещения субстратов характеризуется миграцией с некоторой собственной скоростью. Моделирование перераспределения организмов в среде состоит из последовательного вычисления доли популяции, мигрирующей против потока, затем вдоль потока. Расчет долей популяции, мигрирующей против потока и вдоль потока ($Ratio_{left}$ и $Ratio_{right}$ соответственно), описывается формулой

$$Ratio_{left, right} = U \pm k_{flow}, \quad (3)$$

где U – доля мигрирующих клеток популяции («рассеяние»).

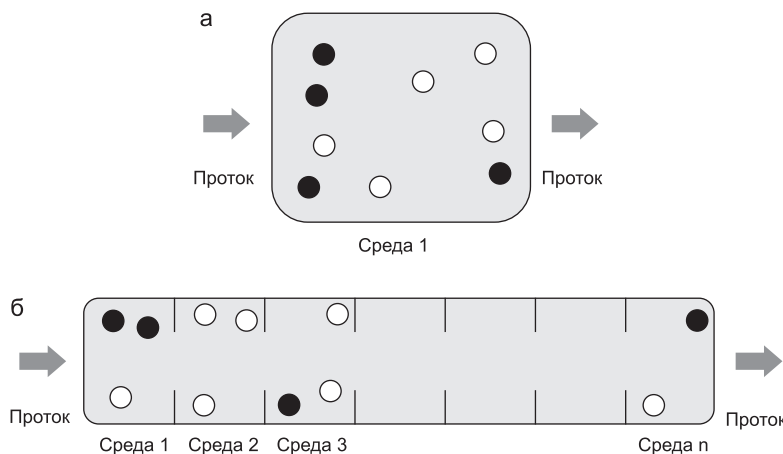
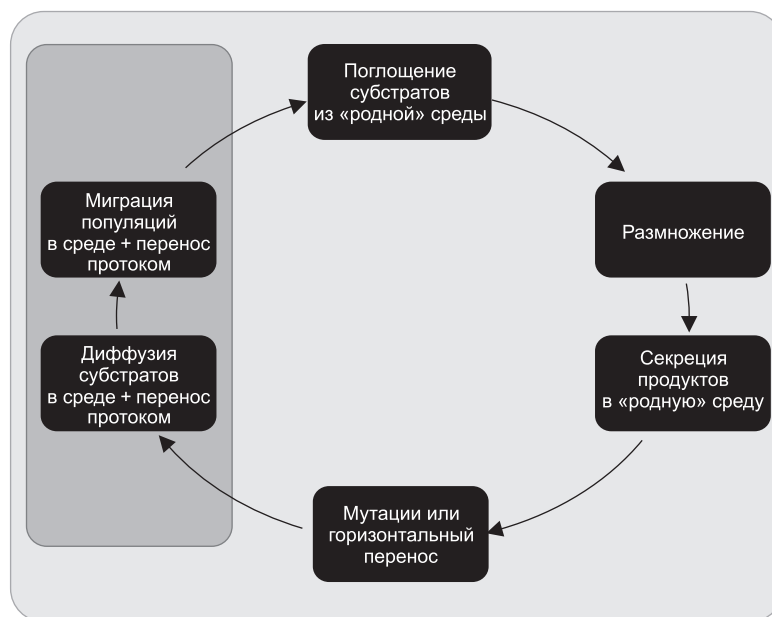


Рис. 2. Физическое представление моделей ГЭК.

а – схема модели с полным перемешиванием (0D); б – схема пространственно распределенной модели (1D).

Рис. 3. Схема одного итерационного шага эволюционного процесса для расширенной модели методики ГЭК.

Темная область отмечает шаги, отсутствующие в модели 0D.



Далее производится ряд проверок:

- если $Ratio_{left} < 0$, перемещения против потока не происходит, скорости популяции недостаточно, чтобы преодолеть действие протока;
- если $Ratio_{left} > 1/3$, его значение уменьшается до $1/3$. Такая оценка сверху продиктована следующими соображениями: в отсутствие протока наибольшая возможная доля миграции составляет по одной трети популяции по каждому из двух направлений (одна треть остается в родительской среде). В остальных случаях доля миграции вдоль протока предполагается большей, чем доля миграции против него;
- для первой точечной среды устанавливается $Ratio_{left} = 0$, против протока из общей среды миграции – нет;
- если $Ratio_{left} + Ratio_{right} > 1$, значение $Ratio_{right}$ уменьшается до $1 - Ratio_{left}$ во избежание миграции субпопуляции, превосходящей размером исходную популяцию;
- для последней точечной среды $Ratio_{right} = k_{flow}$ миграция за пределы общей среды не предусмотрена, доля переноса «вправо» – это доля популяции, вымываемая протоком.

Таким образом, существующая математическая модель функционирования и эволюции бактериальных сообществ была расширена путем пространственного распределения по одной координате, описаны соответствующие методы перераспределения субстратов и организмов в среде.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интеграция расширенной методики в программный комплекс ГЭК позволила построить компьютерные модели и провести верификацию методики на результатах их функционирования.

В первую очередь были построены базовые модели, отражающие действие протока, диффузионные процессы для субстратов и миграции организмов в среде. В начальный момент времени рассматриваемый объект (субстрат/популяция) помещался в первую из десяти моделируемых точечных сред. Результаты моделирования представлены на графиках (рис. 4): ярко выражены диффузионные процессы для субстратов, сопровождаемые накоплением неспецифического субстрата и вымыванием специфического. Для популяции наблюдаются прирост численности в условиях достаточного количества специфического субстрата и гибель организмов, вызванная его невосполняемостью.

Была также промоделирована коэволюция системы «отравитель–жертва». Данная система представлена двумя популяциями, существующими в одной среде. Популяция P_1 («отравитель») производит специфический субстрат S_2 , оказывающий ингибиторное воздействие на P_2 ; P_2 («жертва») производит специфический субстрат S_1 , жизненно необходимый для P_1 (рис. 5, а). В терминах модели ГЭК трофическая страте-

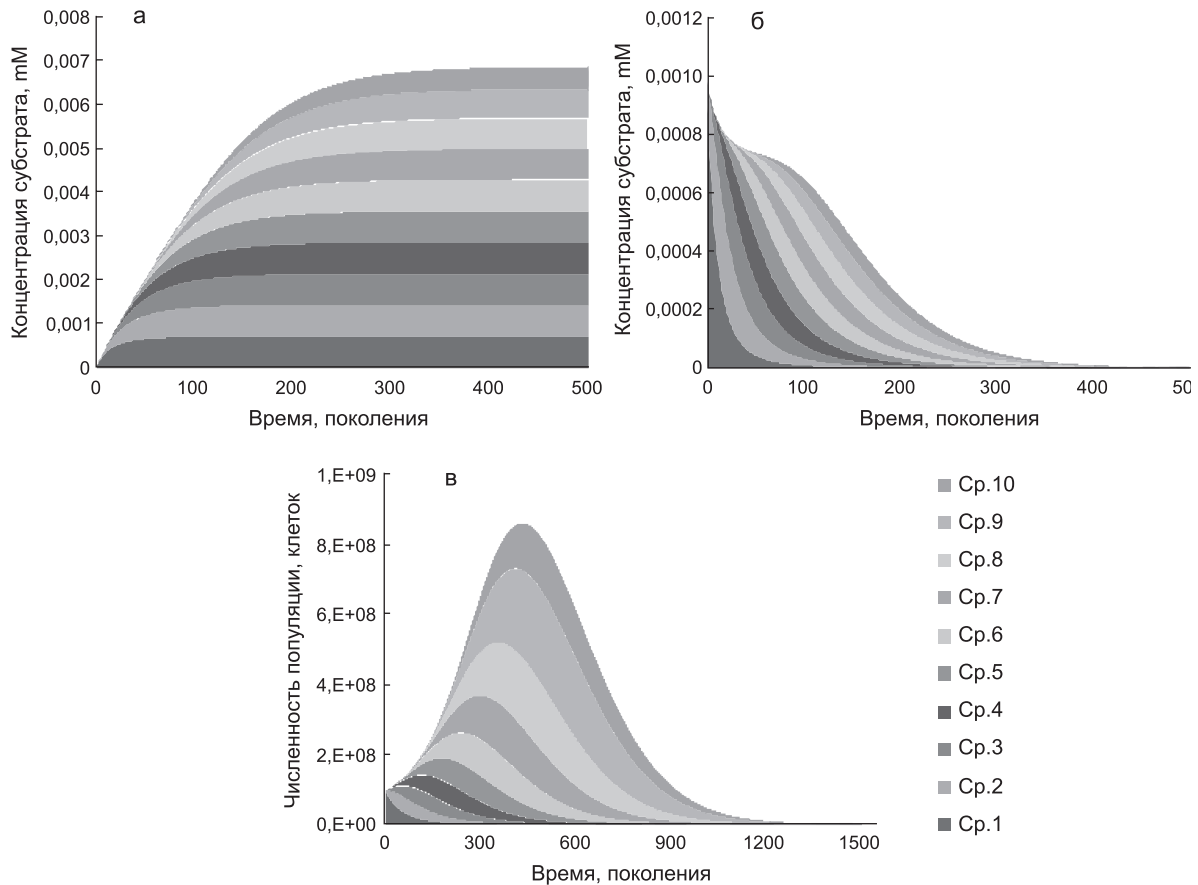


Рис. 4. Распространение субстратов в среде без популяций.

а – неспецифический субстрат, б – специфический субстрат; в – распространение популяции в среде с равномерным начальным распределением субстратов.

гия отравителя компенсаторная (недостаток неспецифического субстрата может частично компенсироваться специфическими субстратами), соответствующая закону компенсации факторов (Rübel, 1927); трофическая стратегия жертвы – ингибиторная (специфические субстраты оказывают на популяцию негативное влияние).

Компенсаторная и ингибиторная трофические стратегии описываются формулами:

$$\Delta P = \sqrt{r_1 n_1(P) \cdot c_1 s_1(P)} - k_{flow} \cdot P - k_{death} \cdot P^2, \quad (4)$$

$$\Delta P = P \cdot (r_1 n_1 - c_2 s_2 - k_{flow}) - k_{death} \cdot P^2, \quad (5)$$

где r_1 – значение константы эффективности утилизации неспецифического субстрата N_1 ; n_1 – количество съеденного неспецифического субстрата N_1 ; c_1 – значение константы эффективности утилизации специфического субстрата S_1 ; s_1 – количество съеденного неспецифического субстрата S_1 ; c_2 – значение константы эффектив-

ности утилизации специфического субстрата S_2 ; s_2 – количество съеденного неспецифического субстрата S_2 .

В зависимости от значений констант эффективности утилизации специфического субстрата и их отношений возможны три основных сценария развития системы: гибель сообщества (рис. 5, б), установление стационарного состояния численностей популяций (рис. 5, в) или незатухающие колебания в системе (рис. 5, г).

Близость к источнику вещества является в данной модели важным фактором устойчивости системы. Например, помещение популяций в начальный момент в третью среду делает сообщество более уязвимым: стационарное состояние возможно лишь при крайне малой чувствительности жертвы к ингибитору, в остальных случаях сообщество вымирает. При помещении популяций в шестую среду сообщество гибнет даже при крайних значениях констант c_1 и c_2 .

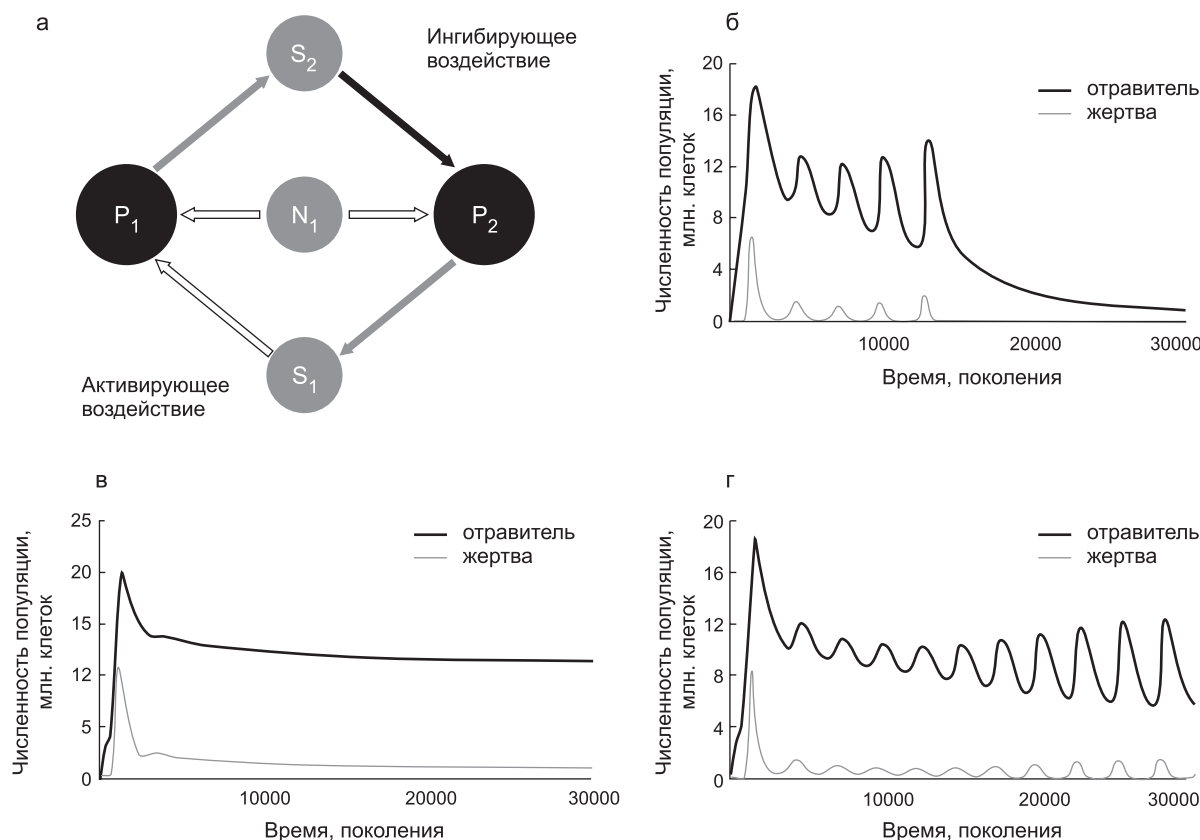


Рис. 5. Система «отравитель–жертва».

а – схема трофического взаимодействия популяций с различными трофическими стратегиями: P_1 «травит» P_2 , P_2 «кормит» P_1 . Возможные сценарии развития системы: б – гибель сообщества ($c_1 = 6, c_2 = 2$), в – выход на стационарное состояние ($c_1 = 5, c_2 = 1$), г – незатухающие колебания в системе ($c_1 = 5, c_2 = 2$).

Начальное размещение жертвы и отравителя в различные точечные среды также влияет на устойчивость системы. Уже в случае разбиения на две точечные среды стационарное состояние возможно лишь при $c_1 = 1$, остальные случаи приводят систему к гибели. Отметим также, что для двух точечных сред не имеет существенного значения, кто был размещен в первой среде, отравитель или жертва.

При разбиении на большее число точечных сред при тех же условиях и размещении популяций в крайние среды жертва достаточно быстро гибнет независимо от чувствительности к ингибитору, отравитель же может просуществовать некоторое время при больших значениях константы c_1 , но это не спасает сообщество от гибели. Однако в таком случае начальное размещение жертвы и отравителя оказывает некоторое влияние на динамику численности последнего: отравитель получает преимущест-

во, если он помещен изначально в последнюю среду, жертва – в первую.

Наконец, было рассмотрено влияние мутаций, произошедших в первой точечной среде, на поведение системы в целом. На основе компьютерных моделей ГЭК были получены следующие результаты. Мутации, изменяющие ген утилизации субстрата S_1 отравителем, способны приводить к следующим изменениям:

- 1) выводить систему из стационарного состояния, приводя к незатухающим колебаниям;
- 2) выводить систему из стационарного состояния, приводя ее к гибели.

Мутации, изменяющие ген утилизации S_2 жертвой, способны привести к следующим изменениям:

- 1) приводить систему с колебаниями в стационарное состояние;
- 2) приводить систему, обреченную на гибель, к стационарному состоянию (рис. 6, а, б);

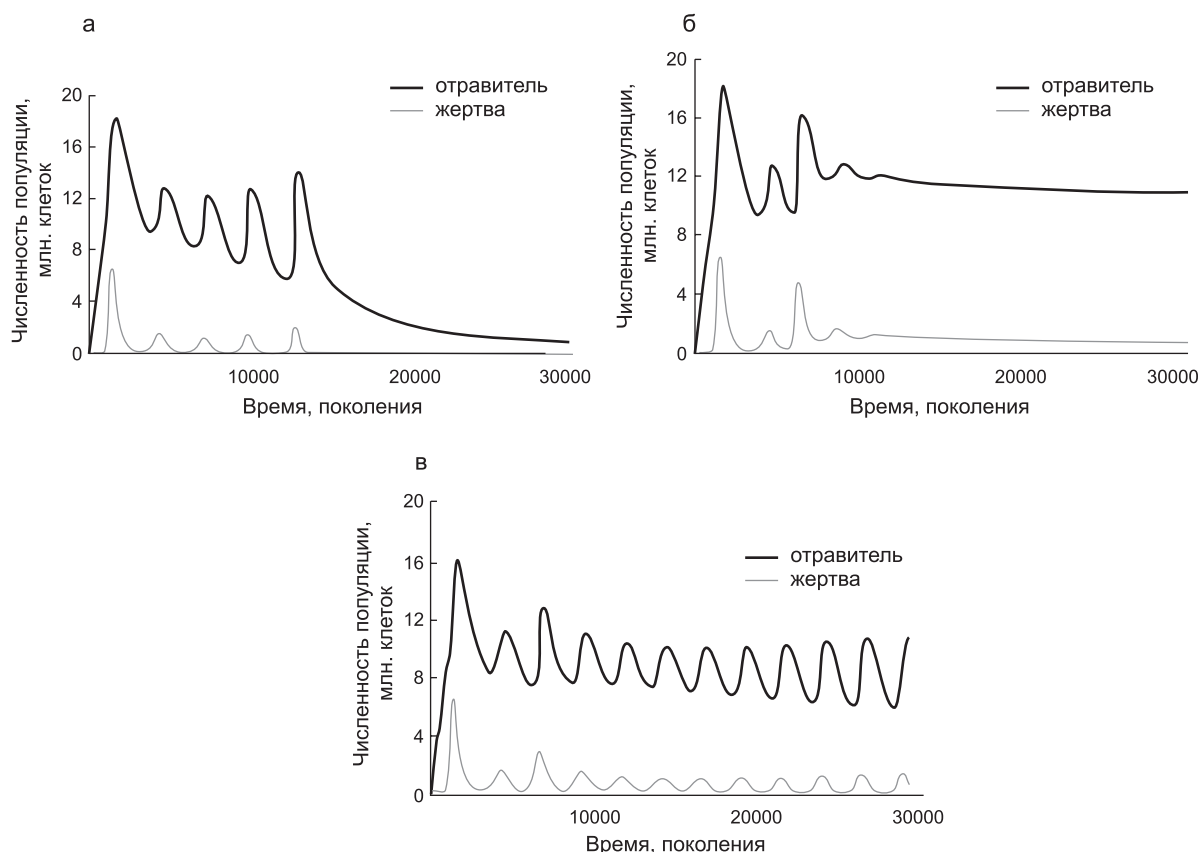


Рис. 6. Моделирование динамики системы «отравитель–жертва» при $c_1 = 6$, $c_2 = 2$.

а – без мутаций; б – под действием мутации, произошедшей на 5000-м поколении, изменившей значение c_2 на 1; в – под действием мутации, произошедшей на 5000-м поколении, изменившей значение c_2 на 1,5.

3) приводить систему, обреченную на гибель, к незатухающим колебаниям (рис. 6, а, в).

При этом характер динамики популяций во всех точечных средах повторяет общий характер изменений в первой точечной среде с некоторым сглаживанием колебаний; сглаженность графика увеличивается с увеличением номера среды.

Тем самым показано, что система является крайне нестабильной, немаловажную роль играет изначальное размещение популяций в среде: нахождение в одной точечной среде более выигрышно для популяций, чем попадание в разные среды, положительную роль играет близость к источнику вещества. Рассмотрены мутации, изменяющие гены утилизации специфического субстрата у жертвы или отравителя, и их распространение в среде. Показано, что мутация, изменившая значение одного гена в одной точечной среде, способна изменить сце-

нарий развития системы «отравитель–жертва» и характер динамики численности сообщества.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа была поддержана грантами: РФФИ 10-04-01310; Научная школа-5278.2012.4; Программа РАН № 28; Междисциплинарный интеграционный проект СО РАН № 87.

ЛИТЕРАТУРА

- Бандман О.Л. Клеточно-автоматные модели пространственной динамики // Системная информатика. 2006. Вып. 10. С. 59–113.
- Левченко В.Ф. Эволюция биосферы до и после появления человека. СПб: Ин-т эволюционной физиологии и биохимии РАН, 2003. 164 с.
- Разумовский С.М. Закономерности динамики биоценозов. М.: Наука, 1981. 231 с.
- Раутиан А.С., Жерихин В.В. Модели филоценогенеза и уроки экологических кризисов геологического прошлого // Журн. общ. биологии. 1997. Т. 58. Вып. 4. С. 20–47.

- Ризниченко Г.Ю. Математические модели в биофизике и экологии. М.; Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003. 184 с.
- Хлопков Ю.И. Статистическое моделирование в вычислительной аэродинамике. М.: ООО «Азбука-2000», 2006. 158 с.
- Bird G.A. Shock-wave structure in rigid sphere gas // *Rarefied Gas Dynamics*. 1965. V. 1. P. 216–222.
- Haviland J.K., Lavin M.D. Application of the Monte-Karlo method to heat hauster in rarefied of gases // *Phys. Fluids*. 1962. V. 5. No. 11. P. 1399–1405.
- Herbert D. Recent progress in microbiology. Oxford: Blackwell, 1958. P. 381–416.
- Lashin S.A., Matushkin Yu.G. Haploid evolutionary constructor: new features and further challenges // *In Silico. Biol.* 2012. V. 11. No. 3. P. 125–135.
- Lashin S.A., Suslov V.V., Matushkin Yu.G. Comparative modeling of coevolution in communities of unicellular organisms: adaptability and biodiversity // *J. Bioinform. and Computat. Biol.* 2010. V. 8. No. 3. P. 627–643.
- Monod J. Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. P.: Hermann, 1942.
- Rübel A.E. Ecology, plant geography, and geobotany: their history and aim // *Bot. Gaz.* 1927. V. 84. No. 4. P. 428–439.

SPATIALLY DISTRIBUTED MODELING OF PROKARYOTIC COMMUNITY EVOLUTION

S.A. Lashin^{1,2}, E.A. Mamontova², Yu.G. Matushkin^{1,2}

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

² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia,
e-mail: lashin@bionet.nsc.ru

Summary

This paper describes the development of an approach to the simulation of prokaryotic community activity and evolution and the software package «Haploid evolutionary constructor» (<http://evol-constructor.bionet.nsc.ru>). The initial model with ideal mixing (0D) is expanded to a spatially distributed model (1D). The 0D and 1D poisoner–prey prokaryotic community models are compared. It is shown that the community stability is influenced by the spatial distribution of substrates and prokaryotic cells.

Key words: evolution modeling, bacterial community, spatial distribution, diffusion.