

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 51, 57

Математическая клетка. Концепции построения математических моделей переноса заряда в живой клетке.

В. Д. Лахно*Институт математических проблем биологии РАН
г. Пущино, Московская область, 142290, Россия*

Обсуждаются различные подходы к описанию процессов переноса заряда в биологической клетке. Подчеркивается решающая роль пространственно-временной иерархии процессов переноса. Математическая модель должна включать как квантовый, так и классический уровни описания.

Ключевые слова: компартмент, квантовомеханический, суперобменный, ДНК, митохондрии, фотореакционный центр.

В статье рассматриваются подходы к моделированию процессов переноса заряда в живой клетке. Молекулярная биология накопила достаточно данных для моделирования процессов переноса заряда в таких функционально значимых частях клетки, как дыхательная цепь электронного транспорта, реакционный центр фотосинтеза, ДНК и белки. Показано, что в зависимости от пространственно-временных масштабов необходимо использовать качественно разные модели описания переноса зарядов.

Огромное количество информации о строении и функционировании биологических систем поставило вопрос о создании математической модели элементарного кирпичика жизни — биологической клетки [1–14]. Создание самых мощных суперкомпьютеров сейчас ориентировано на решение биологических задач [15]. Скорость накопления информации в биологии превышает соответствующую скорость в физике, химии и других науках. Компьютерная биология становится одним из наиболее приоритетных направлений среди других наук. Создание единой математической модели клетки кажется вполне созревшей задачей. В её создании должны принять участие как биологи, так и математики.

Ключевым вопросом, на который должна давать ответ модель, является: можем ли мы точно предсказать, каков будет отклик клетки на изменение воздействия со стороны её окружения? Если цель будет достигнута и модель будет в состоянии давать ответ на такой вопрос, то можно поставить следующий вопрос о моделировании живой системы *in silico*. Одним из многочисленных практических результатов такого моделирования явится разгадка причин апоптоза (запрограммированной смерти клетки). Поскольку имеется глубокая связь апоптоза с процессами, происходящими в митохондриальной мембране, изучать это явление целесообразно, начиная с моделирования митохондриальных компартментов.

В данной статье обсуждаются концептуальные вопросы создания математической модели процессов, протекающих в живой клетке, в основе которых лежат процессы перемещения, транспортировки и переноса зарядов.

Чтобы высвистить трудности в осуществлении задачи, а вернее, чтобы подойти к постановке такой задачи необходимо понять на каком уровне описания физических явлений, происходящих в клетке, должна оперировать единая математическая модель. Прежде всего отметим, что клетка в отдельности является макроскопическим объектом: в её состав входят сотни миллионов атомов. Отсюда, на первый взгляд,



Рис. 1. Процессы в клетке, непосредственно или косвенным образом связанные с переносом заряда

вытекает, что описание должно быть макроскопическим. В настоящее время, однако, не вызывает сомнения тот факт, что функционирование клетки определяется процессами переноса заряда (рис. 1). Наиболее изученными являются процессы переноса в митохондриальной цепи электронного транспорта, в реакционном центре фотосинтеза, в нуклеотидных последовательностях, внутрибелковый и межбелковый перенос. Описание таких процессов является квантовомеханическим. Таким образом, фундаментальная математическая модель должна базироваться на квантовомеханическом описании. Это вполне соответствует современным представлениям, согласно которым в описании всех явлений, происходящих в природе лежит квантовая теория. С этой фундаментальной точки зрения единой математической моделью всех явлений, включая живые системы, является оператор:

$$\nu_{i_1 i_2 \dots; j_1 j_2 \dots} |i_1 i_2 \dots\rangle \langle j_1 j_2 \dots|, \quad (1)$$

действующий в гильбертовом пространстве, где $i_k (j_k)$ пробегающие как дискретные, так и непрерывные значения многомерные индексы с суммированием по повторяющимся индексам. Вся информация о мире в выражении (1) заключена в матричных элементах $\nu_{i_1 i_2 \dots; j_1 j_2 \dots}$, а всё функционирование мира заключено в динамических уравнениях для векторов состояний $|i_1 i_2 \dots\rangle$.

В частности, все возможные пространственные структуры определяются решением спектральной задачи для оператора (1). На практике такой подход не применим даже при расчёте структуры одной белковой молекулы ввиду невероятной сложности решения такой задачи.

Главное упрощение, позволяющее продвинуться в решении возникающих проблем, состоит в выделении отдельных подсистем-сайтов. Для облегчения решения возникающей задачи в качестве отдельного сайта можно выбрать целую группу атомов или молекул, что при правильно сделанном выборе во многом предопределяет успех расчетов.

Например, при изучении переноса одного электрона в рассматриваемой системе выделяют её фрагменты, называемые донор D и акцептор A . Согласно результатам теории химических реакций [16–18] скорость перехода электрона с донора D на акцептор A определяется величиной матричного элемента H_{DA} :

$$H_{DA} = \alpha_{Ai} G_{ij}(E_0) \alpha_{jD}, \quad (2)$$

$$G_{ij}(E_0) = \langle i | (E_0 - \nu_{i'j'} |i'\rangle \langle j'|)^{-1} |j\rangle,$$

где в качестве донора выбран сайт с номером $i = 0$, а в качестве акцептора — сайт с номером $i = N + 1$, G_{ij} — функция Грина для мостикового гамильтониана, т.е. гамильтониана $\alpha_{ij} |i\rangle \langle j|$, из которого исключены донор и акцептор, т.е. члены с $i = 0$ и $i = N + 1$.

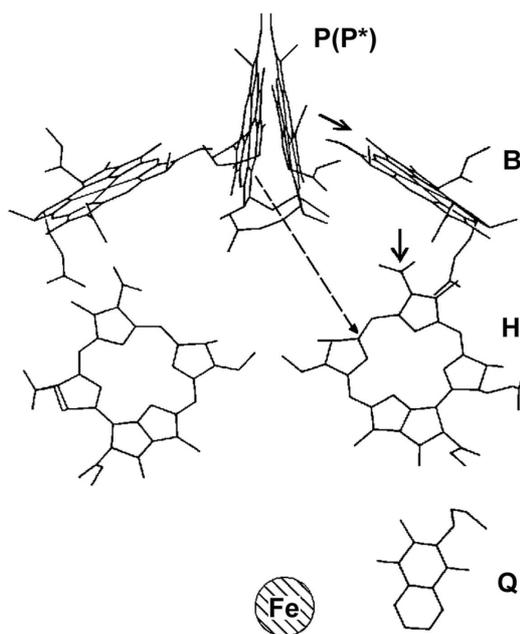


Рис. 2. Первичные процессы разделения заряда в реакционном центре фотосинтеза

В качестве конкретного примера эффективного выбора подсистемы в бесконечномерном гильбертовом пространстве можно привести случай переноса электрона в реакционном центре фотосинтеза, где имеется масштабная иерархия процессов во времени. Так, например, первичные процессы разделения заряда в фотореакционном центре являются сверхбыстрыми и лежат в пикосекундном диапазоне. Вследствие этого перенос электрона с димера бактериохлорофила на мономер бактериофеофетин сводится к описанию динамики заряда в трёхмерном гильбертовом пространстве [15, 19] (рис. 2).

В случае, когда речь идёт о макроскопических процессах, например конформационных переходах в белках, входящих в состав клеточной мембраны, динамические уравнения, определяемые (1), переходят в классические уравнения движения.

Существует много способов последовательного перехода от квантовых уравнений к классическим, например, минуя квазиклассический уровень, переход на основе теоремы Эренфеста или основываясь на методе адиабатического приближения, использования модельных потенциалов и т.д.

Если выделение классической подсистемы проведено и переход к классическому описанию осуществлён, то дальнейшее продвижение на пути получения конкретных результатов связано с использованием численных методов. Наиболее эффективным подходом описания биомолекулярных систем является моделирование или имитация движения атомов и молекул, составляющих рассматриваемую систему. Такой подход носит название — метод молекулярной динамики. В методе молекулярной динамики атомы и молекулы рассматриваются как классические частицы, взаимодействие между которыми считается известным. С помощью соответствующего метода вычислительной математики численно интегрируют уравнения движения классической механики для всех частиц системы при заданных потенциалах межчастичных взаимодействий и внешних полях:

$$\dot{X}_i = \frac{\partial H}{\partial P_i}, \quad \dot{P}_i = -\frac{\partial H}{\partial X_i}, \quad (3)$$

где X_i и P_i — координаты и импульсы частиц, входящих в систему. В качестве иллюстрации применения метода молекулярной динамики на рис. 3 показаны результаты молекулярно-динамического вычислительного эксперимента расчёта конфигураций белка ферредоксина.

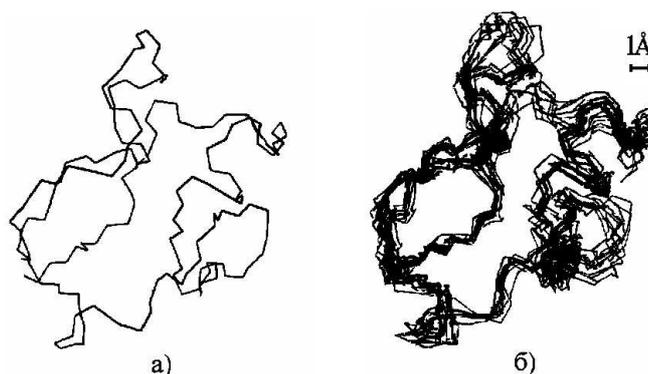


Рис. 3. Проекция на плоскость мгновенной конфигурации основной цепи $(-N-C^{\alpha}-C-)_{54}$ молекулы белка ферредоксина (А) и наложение проекций для 10 последовательных конфигураций той же молекулы (Б), взятых через интервал времени $\Delta t = 0.6$ пс

Рассмотренные нами случаи чисто квантового и чисто классического описания являются лишь крайними предельными случаями. Во многих случаях, например в процессах переноса электронов в клеточных структурах, необходимо ввести описание взаимодействия между квантовой (электрон) и классической (атомы или группы атомов-сайты) системами. Это достигается введением взаимодействия электрона с классическими степенями свободы u_i , представляющими изменения положений атомов из своих равновесных положений при электронных переходах. С этой целью в матричных элементах α_{ij} выделяют компоненты, зависящие от классических переменных, полагая [15]:

$$\alpha_{ij} = \alpha_{ij}^0 + \alpha_{ijk}u_k. \quad (4)$$

Изменение u_k во времени описывается классическими уравнениями движения. В итоге получаются самосогласованные квантово-классические уравнения движения, которые решаются с использованием достаточно мощных компьютеров. В настоящее время наиболее подробно изучены частные случаи взаимодействия: $\alpha_{ijk} = \kappa_{ik}\delta_{ij}\delta_{ik}$ — ДНК и $\alpha_{ijk} = \kappa_{ik}\delta_{i,j\pm 1}\delta_{kj}$ — полиацетилен [15].

В тех случаях, когда удаётся разделить квантовую и классическую подсистемы и свести их описание к небольшому числу переменных, возникает вычислительная задача — решение систем самосогласованных динамических квантово-классических уравнений [15].

Весь транспорт зарядов в клетке можно условно разделить на два типа: транспорт внутри клеточных органелл и клеточной мембраны и транспорт между органеллами и различными участками клеточной мембраны. В первом случае заряд, например электрон, движется в гетеронной среде, определяемой структурным устройством органелл. Во втором случае заряд транспортируется каким-либо носителем, например белком.

В настоящее время наиболее полно изучены перенос заряда в фотореакционном центре (ФРЦ), дыхательной цепи электронного транспорта, внутрибелковый и межбелковый перенос, перенос заряда в ДНК [18–21].

Все метаболические процессы в клетке тесно связаны с процессами электронного переноса. Общие математические подходы к описанию этих процессов включают в себя суперобменный, прыжковый, поляронный, зонный (механизм молекулярной проволоки) и другие аналогичные современным подходам математического описания функциональной протеомики.

Наиболее просто, с использованием лишь классического подхода, моделируются процессы переноса заряда между органеллами. Например, участие в гликолизе $NAD(P)H$ сопровождается переносом электрона $NAD(P)H \xrightarrow{e} Red$ с дальнейшим транспортом $NAD(P)^+$ положительного заряда (Рис. 4).

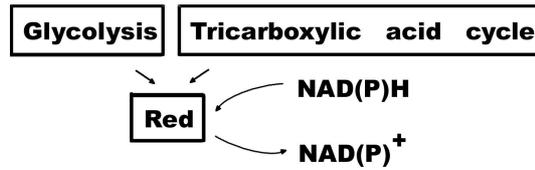


Рис. 4.

Уравнения движения транспортёра заряда могут быть записаны в форме ланжевеновских уравнений:

$$\ddot{u}_n = \omega'_n \dot{u}_n + \vec{f}_n(t) \tag{5}$$

где ω'_n — коэффициент трения n -го транспортёра, \vec{f}_n — случайная сила, воздействующая со стороны окружения на этот транспортёр. Таким образом, уравнение (5) описывает броуновскую динамику транспортёра.

Если транспортёр несёт заряд, который при подходе на некоторое расстояние или непосредственном контакте с органеллой переходит на нее, то без всякой детализации процесса переноса заряда на органеллу полученный результат может быть просто зафиксирован. С этого момента миграция заряда по органелле описывается другими уравнениями.

Если процесс перехода заряда при контакте транспортёра и органеллы по каким-либо причинам важен, его можно специально детально смоделировать. Соответственно, если к определённому участку органеллы подходит «пустой» транспортёр, то с этого участка заряд может перейти на транспортёр для его дальнейшего переноса. Весь запущенный процесс моделирования завершается по истечению времени, когда все разделённые изначально заряды окажутся утилизированы в процессе создания продуктов жизнедеятельности клетки.

Рассмотренное выше «прямое моделирование» транспортных процессов в клетке, а, точнее сказать, в компартментах клетки может на практике оказаться неэффективным ввиду большого числа идентичных транспортёров, вовлечённых в эти процессы.

В этом случае вместо прямого моделирования можно перейти к статистическому описанию, а именно, к вытекающему из (5) уравнению Фоккера-Планка [22]:

$$\frac{\partial P(c, t)}{\partial t} = - \nabla [\nu r(c) P(c, t)] + \frac{1}{2} \sum_{i, j} \frac{\partial^2 \sigma_{ij} P(c, t)}{\partial c_i \partial c_j} \tag{6}$$

где $P(c, t)$ — функция плотности вероятности; ν — стехиометрическая матрица; $r(c)$ — закон, определяющий скорость реакции, σ_{ij} — матрица, связанная со стохастическими процессами. Величина $P(c, t) \partial c$ — определяет вероятность найти клетку с концентрацией транспортёров в интервале $[c, c + \partial c]$ в момент времени t . На этом уровне описания основная трудность состоит в решении системы уравнений в частных производных, что представляет большие трудности, когда имеется несколько различных компонент, участвующих в процессах переноса.

Создание математической модели процессов, протекающих в живой клетке, открывает совершенно новые перспективы управления этими процессами. Из приведённых выше примеров следует, что основной проблемой создания единой модели клетки при условии полного знания всех важных составляющих этих процессов является их иерархия во времени и пространстве.

На рассмотренном нами примере клетки высших растений видно, что пространственная организация такой клетки включает мембрану, которая является функциональной границей клетки. Ограниченное мембраной пространство заполнено цитоплазмой — функциональной средой, в которой расположены основные компоненты клетки-органеллы. Органеллы являются пространственно разделёнными образованиями со своими специализированными функциями. Все составляющие клетки находятся во взаимодействии, поддерживая тем самым её функционирование.

Процессы, происходящие в клетке, могут быть разделены в соответствии с их временными масштабами. Подчёркнём, что возможность разделения описания клетки по пространственной организации и временным масштабам процессов даёт шанс на поэтапное построение её математической модели.

Из проведённого выше анализа очевидно, что бессмысленно конструировать единую математическую модель, имея в виду её практическую применимость, справедливую во всём рассматриваемом временном интервале. Польза от такого подхода была бы примерно такой же, как если бы мы стали описывать все макроскопические явления, исходя из квантовомеханического описания. Таким образом, математическое моделирование клетки должно быть увязано с постановкой задачи: что мы хотим получить от такого моделирования. Например, в рассматриваемом случае растительной клетки, мы могли бы поставить совершенно конкретную задачу: добиться того, чтобы выработка клеткой водорода была максимальной. Решение такой задачи помогло бы решить проблему современной энергетики в экологии. Например перевести все двигатели внутреннего сгорания на водородное топливо. Построение математической модели для решения такой задачи необходимо, т.к. в этом случае имеется большое число взаимозависимых процессов и метаболических путей реакций, суммарное действие которых определяет выход H_2 . При наличии математической модели мы могли бы ответить на вопрос, например, о режиме подачи $S(t)$, где S — сера, необходимая для процессов фотосинтеза, чтобы на выходе иметь желаемый выход $H_2(t)$, с характерным масштабом $H(t)$ — сутки. Математически такая модель была бы эквивалентна задаче линейного программирования [23,24], в которой роль переменных выполняли бы отдельные метаболиты, а роль уравнений — химические реакции, число которых значительно меньше числа метаболитов с целевой функцией $\max H_2(t)$.

Такие примеры можно продолжать до бесконечности. Таким образом, нам необходимы самые разные модели клетки от микроскопического до макроскопического уровня описания.

Приведённые примеры, однако, не означают, что разработка единой математической модели клетки не актуальна. Отношение такой единой модели к «локальным моделям», обсуждавшимся выше, примерно такое же, как общей теории к её частным приложениям.

На разных временных масштабах и пространственной организации клетки такая модель будет переходить в «локальные модели». Такой «принцип соответствия» должен быть положен в основу построения модели на всех её этапах. Принципиально важная роль при этом будет принадлежать использованию компьютеров и суперкомпьютеров: как при создании модели, так и в процессе использования её приложений.

Фактически, единая математическая модель клетки должна содержать все относящиеся к клетке базы данных как параметры модели, и, тем самым, будет служить интегрирующим и объединяющим началом всего потока информации о клеточной биологии, разбитого в настоящее время на независимые слабосвязанные массивы данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Glass I.* Classification of biological networks by their qualitative dynamics // *Theor. Biol.* — Vol. 54. — 1975. — Pp. 85–107.
2. *Glass I.* Combinatorial and topological methods in nonlinear chemical kinetics // *Chem. Phys.* — Vol. 63. — 1975. — Pp. 1325–1335.
3. *Savagean M. A.* *Biochemical System Analysis.* — Addison Wesley, Reading., 1976.
4. *Goodwin B. C.* *Analytical Physiology of Cells and Developing Organisms.* — London: Academic, 1976.
5. *Tyson J. J., Othmer H. G.* The dynamics of feedback control circuits in biochemical pathways // *Prog. Theor. Biol.* — Vol. 5. — 1978. — Pp. 1–62.
6. *Smolen P., Baxter D. A., Byrne J. H.* Mathematical modeling of gene networks // *Neuron.* — Vol. 26. — 2000. — Pp. 567–580.

7. Computational studies of gene regulatory networks in numero molecular biology / J. Hasty, D. McMillen, F. Isaacs, J. J. Collins // *Nature Rev. Genet.* — Vol. 2. — 2001. — Pp. 268–297.
8. From molecular to modular cell biology / L. H. Hartwell, J. J. Hopfield, S. Leibler, A. W. Murray // *Nature.* — Vol. 402. — 1999. — Pp. 47–51.
9. *Edwards I. S., Ibarra I. U., Palson B. O.* In silico predictions of Escherichia coli metabolic capabilities are consistent with experimental data // *Nature Biotechnol.* — Vol. 19. — 2001. — Pp. 125–130.
10. *Fell D.* Understanding the Control of Metabolism. — London: Portland, 1997.
11. *Kitano H.* Standards for modeling // *Nature Biotechnol.* — Vol. 20. — 2002. — P. 337.
12. *Hucka M.* in Pac.Symp.Biocomput.(eds. Altman R.B., Dunker A.K., Hunter L., Klein T.E.). — Singapore: World Scientific, 2002. — Pp. 450–461.
13. *Kitano H.* System Biology: A brief overview // *Science.* — Vol. 295. — 2002. — Pp. 1662–1664.
14. *Jeong H., Tombor B., Albert R.* The large-scale organizations of metabolic networks // *Nature.* — Vol. 407. — 2000. — Pp. 651–654.
15. *Ляхно В. Д., (ред.) М. Н. У.* Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии. — Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2002.
16. *Scourtis S. S., Beratan D. M.* Electron Transfer Contact Maps // *Phys. Chem. B.* — Vol. 101. — 1997. — Pp. 1215–1234.
17. *Lopez-Castillio J. M., Jay-Gerin J. P.* Superexchange Coupling and Electron Transfer in Large Molecules: Through-Space and Through-Bond Interactions // *Phys. Chem.* — Vol. 100. — 1996. — Pp. 14289–14297.
18. *Evenson J. W., Karplus M.* Effective Coupling in Biological Electron Transfer: Exponential or Complex Distance Dependence // *Science.* — Vol. 262. — 1993. — Pp. 1247–1249.
19. *Lakhno V. D.* Oscillations in the primary charge separation in bacterial photosynthesis // *РССР.* — Vol. 4. — 2002. — Pp. 2246–2250.
20. Radical Initiation in the Class I Ribonucleotide Reductase: Long-Range Proton-Coupled Electron Transfer / J. Stubbe, D. G. Nocera, C. S. Yee, M. C. Y. Chang // *Chem. Rev.* — Vol. 103. — 2003. — Pp. 2167–2201.
21. *Gray C. V., Winkler J. R.* Electron Transfer in Proteins // *Ann. Rev. Biochem.* — Vol. 65. — 1996. — Pp. 537–561.
22. *Rao C. V., Wolf D. M., Arkin A. P.* Control, exploitation and tolerance of intracellular noise // *Nature.* — Vol. 420. — 2002. — Pp. 231–237.
23. *Дроздов-Тихомиров Л. Н., Серганова В. В., Скурида Г. И.* Внутренние стационарные метаболические потоки в мультиферментных системах: Синтез лизина из ацетата продуцентом *Corynebacterium glutamicum* intracellular noise // *Биотехнология.* — Т. 2, вып. 8. — 1986. — С. 28–37.
24. *Drozdoџ-Tikhomiroџ L. N., Scurida G. I., Serganova V. V.* Flux Stoichiometric Models of Cell Metabolism. Reports of Int.Conf.Modeling and Computer Methods in Molecular Biology and Genetics // *Nova Science Publishing.* — 1992. — Pp. 329–334.

UDC 51, 57

Mathematical Cell. Concepts of Constructing Mathematical Models for Charge Transfer in a Living Cell**V. D. Lakhno***Institute of Mathematical Problems of Biology RAS
Pushchino, Moscow region, 142290, Russia*

Various approaches to description of charge transfer processes in a living cell are discussed. Emphasis is laid on the decisive role of space –time hierarchy of the transfer processes. The mathematical model should include both quantum and classical levels of description.