

Агентное моделирование биологических задач реакции-диффузииЕ.П. Ключников¹, А.А. Жмуров¹¹ Московский физико-технический институт (государственный университет)

Агентное моделирование – метод имитационного моделирования *in silico*, в котором система представляется в виде набора взаимодействующих структурных единиц (агентов). Затем задается модель поведения отдельных агентов и считается, что именно она определяет поведение всей системы в целом. В качестве агентов могут выступать элементы различного размера и уровня организации: от атома до целого организма. Это позволяет изучать различные биологические системы: от отдельных молекул до популяций клеток [1].

В данной работе был разработан программный пакет для агентного моделирования биологических задач реакции-диффузии. Механические взаимодействия между агентами описывались потенциалом Леннарда-Джонса. Помимо механических взаимодействий, были введены следующие реакции: реакция катализа $A+B \rightarrow C+B$, реакция деления(распада) агента $A \rightarrow B+C$, реакция аннигиляции или смерти $A \rightarrow O$, обратимая реакция образования комплексов агентов $A+B \leftrightarrow AB$. Реакции образования комплекса и катализа могут быть объединены в реакцию ферментативного катализа, описываемой уравнением Михаэлиса-Ментена: $A+B \leftrightarrow AB \rightarrow C+B$.

Полученный программный пакет был апробирован рядом задач. Каждая задача имеет разную степень сложности. В первой задаче система состояла из агентов одного типа, что позволило рассмотреть диффузию белка в густонаселенной среде клетки. Как результат, было показано, что с ростом концентрации белка диффузия замедляется. В следующей задаче в систему был добавлен агент второго типа, благодаря чему были смоделированы задачи разделения фаз и кристаллизации. В третьей задаче в системе была обновлена модель поведения: были добавлены реакции простого и ферментативного катализа. Это позволило рассмотреть каскад реакций внутреннего пути сворачивания крови. Была показана лавинообразная природа образования фибрина и других факторов. Характерные времена так же хорошо сопоставляются с экспериментальными данными [2,3,4]. В качестве последней задачи была построена агентная модель роста популяции раковых клеток, которая включала в себя реализацию реакций распада и аннигиляции агентов [5,6]. Была рассмотрена система, состоящая в самом начале из 10 клеток. В результате восемнадцатилетней эволюции была получена большая колония клеток шарообразной формы с некротическим ядром внутри, которое начало образовываться примерно после 10 лет развития колонии (Рис. 1а). Количество мертвых клеток до этого момента, как и количество живых клеток росло экспоненциально, однако после старта образования ядра, количество живых клеток начало изменяться линейно (Рис. 1б,с).

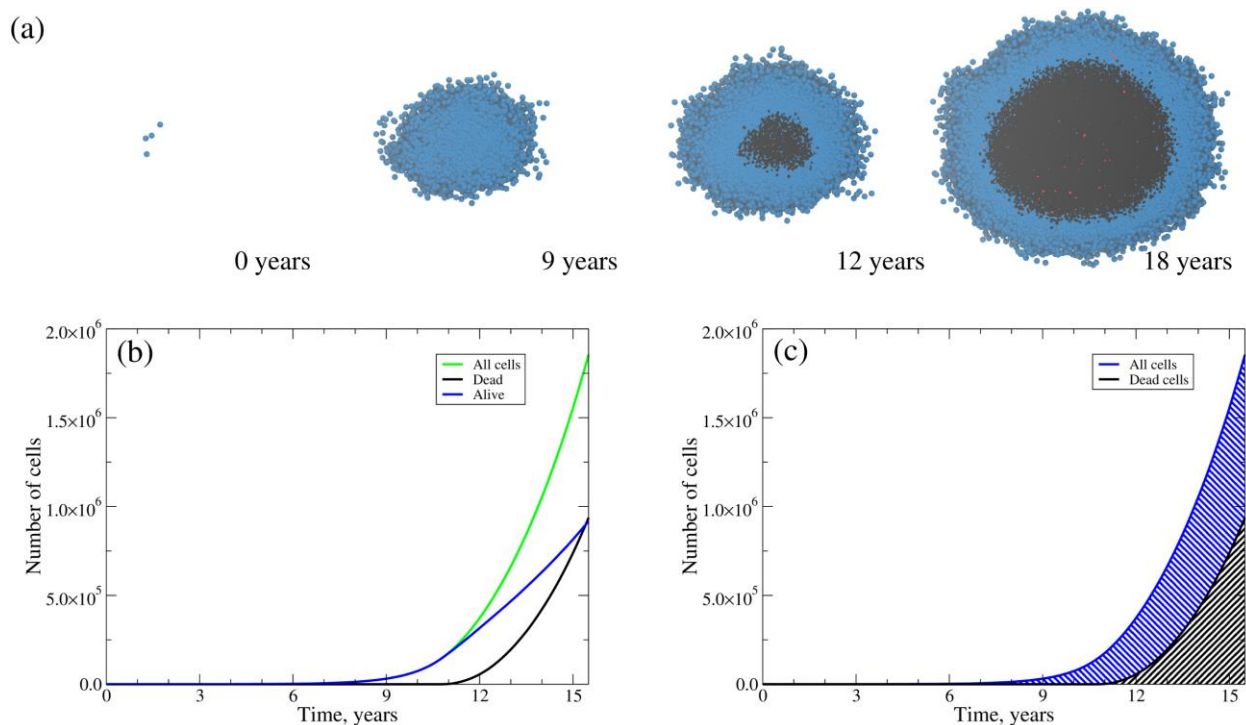


Рис.1 Эволюция колонии раковых клеток. (а) Внешний вид опухоли в начале симуляции, после 9, 12 и 18 лет. (b) Количество раковых клеток, как функция от времени. (с) Та же зависимость, показывающая разделение между живыми и мертвыми клетками.

Литература

1. An G., Mi Q., Dutta-Moscato J., Vodovotz Y. Agent-based models in translational systems biology // Wiley Interdiscip. Rev.: Syst. Biol. Med. 2009. V. 1, N 2. P. 159–171.
2. Smith G. F. Fibrinogen-fibrin conversion. The mechanism of fibrin-polymer formation in solution // Biochem. J. 1980. V.185, N 1, P. 1-11.
3. Chatterjee M., Denney W. S., Jing H., Diamond S. I. Systems biology of coagulation initiation: kinetics of thrombin generation in resting and activated human blood // PLoS. Comput. Biol. 2010. V. 6, N 9, P. e1000950
4. Pantelev M. A., Balandina A. N., Lipets E. N., Ovanesov M. V., Ataulakhanov F. I. Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation // Biophys. J. 2010. V.98, N 9, P. 1751-1761
5. Akhmetzhanov A., Hochberg M. Dynamics of preventive vs post-diagnostic cancer control using low-impact measures // eLife 2015. V. 4, P. e06266
6. Ermak D., McCammon J. Brownian dynamics with hydrodynamic interactions // J. Chem. Phys. 1978. V. 69, N 4, P. 1352-1360