

УДК 681.3.06; 681.323

Клеточные автоматы с динамической структурой для моделирования роста биологических тканей*

А.А. Витвицкий

Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук,
просп. Акад. М.А. Лаврентьева, 6, Новосибирск, 630090
E-mail: vitvit@ssd.sccc.ru

Витвицкий А.А. Клеточные автоматы с динамической структурой для моделирования роста биологических тканей // Сиб. журн. вычисл. математики / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2014. — Т. 17, № 4. — С. 315–327.

Предложено понятие клеточного автомата с динамической структурой клеточного пространства (ДКА), которое расширяет возможности классических клеточных автоматов (КА) и позволяет применять клеточно-автоматный подход к задачам моделирования роста биологических тканей. ДКА отличаются от классических КА тем, что структура пространства клеток ДКА может изменяться во времени, а межклеточные связи описываются явно при помощи матрицы соседства. Для ДКА также введены оператор вставки и оператор разбиения клеточного массива, позволяющие динамически менять структуру пространства клеток. На основе этого расширения построена ДКА-модель роста апикальной меристемы побега растения *Arabidopsis Thaliana*, состоящая из параллельной композиции двух ДКА: асинхронного двумерного ДКА, моделирующего взаиморегуляцию веществ в биологических клетках, и синхронного одномерного ДКА, моделирующего рост и деление этих биологических клеток. Результаты компьютерного моделирования показали, что поведение предложенной ДКА-модели соответствует поведению существующей модели, основанной на композиции дифференциальных уравнений и метода L-системы (системы Линденмайера). Кроме того, предложенная ДКА-модель позволила ввести имитационный рост отдельных биологических клеток, а также визуализировать динамику веществ в этих клетках (распад, диффузию и синтез).

Ключевые слова: компьютерное моделирование, клеточные автоматы, клеточные автоматы с динамической структурой, морфогенез, апикальная меристема побега, *Arabidopsis Thaliana*.

Vitvitsky A.A. Cellular automata with a dynamic structure for simulating the biological tissues growth // Siberian J. Num. Math. / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci. — Novosibirsk, 2014. — Vol. 17, № 4. — P. 315–327.

The concept of cellular automata with the dynamic structure of a cellular space (DCA) is proposed. The DCA extends the capabilities of classical cellular automata (CA), and allows using the cellular automata approach to the problems of simulating the biological tissues growth. A DCA differs from a classical CA in that its cells are not located on a regular lattice, and intercellular connections are explicitly described by the neighborhood matrix. In addition, insertion and partition operators are introduced for the DCA. These operators allow one to dynamically change the cell space-structure. Based on this extension, the DCA-model of the apical meristem escape of *Arabidopsis Thaliana* growth is constructed, being a parallel composition of the two DCA: the asynchronous two-dimensional DCA simulating self-regulation in biological cells, and the synchronous one-dimensional DCA simulating growth and division of biological cells. The results of computer simulations have shown that the behavior of the proposed DCA-model matches the behavior of the existing model based on the composition of differential equations and the method of L-system (Lindenmayer system). Furthermore, the proposed DCA-model allows one to simulate growth of individual biological cells and to visualize the substances dynamics in these cells (decay, synthesis and diffusion).

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-01-00567а), Программы Президиума РАН № 15.9 (2012).

Key words: *computer simulation, cellular automata, cellular automata with dynamic structure, morphogenesis, apical meristem escape, Arabidopsis Thaliana.*

1. Введение

Исследование механизмов, которые управляют развитием тканей живых организмов, является одной из интереснейших задач биологии [1]. Одним из способов изучения таких механизмов является построение формальных моделей, которые помогают согласовать теорию и экспериментальные данные. Традиционно для моделирования развития тканей применялись методы, основанные на дифференциальных уравнениях (ДУ). Однако описание сложных биологических систем в терминах ДУ имеет огромную, порой непреодолимую, сложность. В настоящее время для подобных задач прибегают к дополнительным инструментам, таким как L-системы, модель Поттса, CompuCell3D [2] и др., которые сочетают в себе дискретную модель динамики структуры пространства и непрерывные методы для прочих вычислений [3].

В данной работе предпринимается попытка исследовать возможность применения клеточных автоматов (КА) для задач моделирования роста биологических тканей. К преимуществам такого подхода можно отнести полную дискретность моделирования, вычислительную устойчивость и естественный параллелизм. Однако для задач, связанных с динамикой структуры, классические КА нуждаются в расширении, поэтому в данной работе и вводится понятие клеточного автомата с динамической структурой (ДКА).

В пункте 2 дано формальное определение ДКА и приведены его отличия от классических КА, а также введены оператор вставки и оператор разбиения клеточного массива, необходимые для моделирования динамики структуры пространства. В пункте 3 представлено описание апикальной меристемы побега (АМП) растения *Arabidopsis Thaliana* и приведены основные идеи построения ее формальной модели. В пункте 4 дано описание ДКА-модели роста АМП, состоящей из параллельной композиции двух ДКА. В пункте 5 приведены результаты моделирования построенной ДКА-модели АМП, а также представлено сравнение этих результатов с моделью АМП на основе ДУ. В заключение сделаны выводы о перспективах развития ДКА и применении их к задачам роста биологических тканей.

2. Клеточные автоматы с динамической структурой

2.1. Основные понятия

КА представляет собой множество одинаковых конечных автоматов, которые изменяют свои состояния в такты дискретного времени по некоторым, общим для всех, правилам [4]. Каждый такой элементарный автомат называется клеткой и задается парой вида (u, i) , где u — *состояние клетки* из конечного множества состояний A , а i — *имя клетки* из конечного множества имен X . Состояние клетки может быть *простым* или *составным*. В первом случае $u \in \{a : a \in A_a\}$, а во втором $\bar{u} \in \{(a, b, \dots, z) : a \in A_a, b \in A_b, \dots, z \in A_z\}$, где множество состояний $A = \{A_a \cup A_b \cup \dots \cup A_z\}$, а множество имен $X = \{i : i = (i_a, i_b, \dots, i_z)\}$. Отдельные компоненты составного состояния обозначаются как $(a, i_a), (b, i_b), \dots, (z, i_z)$, а состояние в целом — (u, i) . Множество клеток $\Omega = \{(u, i) : u \in A, i \in X\}$ образует *клеточный массив*. Каждая клетка КА связана

с клетками из некоторой окрестности, называемой *соседством*. Все клеточные связи однозначно определяют *структуру клеточного пространства*.

В классических КА клетки располагаются на некоторой регулярной решетке (квадратной, гексагональной и др.), которая явно определяет структуру пространства клеток. Такая структура всегда статична, а соседство клеток в ней задается при помощи так называемых *шаблонов соседства* [5]. В ДКА структура пространства клеток может изменяться во времени, поэтому соседство клеток задается явно при помощи *матрицы соседства* $M = \{m_{ij} : m_{ij} \in X, i \in X, j \in D\}$, в которой элемент m_{ij} определяет имя соседа для клетки с именем i в направлении j . Множество D называется *множеством направлений соседства*. Если сосед по направлению j отсутствует (например, у граничной клетки), то $m_{ij} = 0$. Размер матрицы $|M| = |X| \times |D|$.

Пример 1. Рассмотрим ДКА, состоящий из 9 клеток (рис. 1), которые могут находиться в одном из двух состояний: 1 и 0. Клетки связаны между собой *соседством фон Неймана*, что означает, что каждая клетка может иметь до четырех соседей: северного (N), восточного (E), южного (S) и западного (W). Таким образом, мы имеем множество имен $X = \{1, 2, \dots, 9\}$, множество состояний $A = \{1, 0\}$, множество направлений соседства $D = \{N, E, S, W\}$ и матрицу соседства $M = \{m_{ij} : i \in X, j \in D\}$.

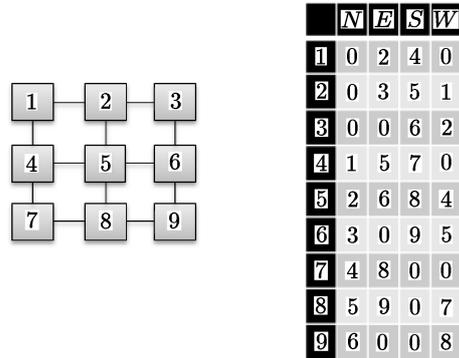


Рис. 1. Структура клеточного массива из примера 1 (слева графическое представление, справа матрица соседства)

2.2. Именующие функции и шаблоны соседства

Именующая функция $\phi_d(i)$ для клетки с именем $i \in X$ показывает ее соседа по направлению $d \in D$:

$$\phi_d(i) = \begin{cases} m_{id}, & \text{если } m_{id} \neq 0, \\ \emptyset, & \text{иначе.} \end{cases} \quad (1)$$

Из конечного числа именующих функций составляются *шаблоны соседства* (или *окрестности*). Например, шаблон $T(i) = \{i, \phi_N(i), \phi_E(i), \phi_S(i), \phi_W(i)\}$ определяет *соседство фон Неймана* (принято, что i также входит в шаблон).

Суперпозиция именующих функций образует *уровни соседства*. Так, $\phi(i)$ образует *первый уровень соседства* для клетки i , а $\phi(\phi(i))$ — *второй уровень* (т. е. соседи соседей клетки i). Аналогично образуются и более высокие уровни соседства.

Множество состояний клеток из окрестности клетки с именем i в момент времени t образует *локальную конфигурацию* $S(i, t) = \{(u, i), (v_1, \phi_1(i)), \dots, (v_k, \phi_k(i))\}$. Состояния всех клеток Ω в момент времени t образуют *глобальную конфигурацию* $\Omega(t)$.

2.3. Локальный оператор и режимы работы ДКА

Функционирование ДКА задается при помощи *локального оператора* $\Theta(i)$ и режима его применения к клеткам. Локальный оператор определяет правила, по которым клетки

в моменты дискретного времени переходят из одного своего состояния в другое, и может состоять из одной *элементарной подстановки* $\theta(i)$ или из композиции нескольких $\Theta(i) = (\theta_1(i), \theta_2(i), \dots, \theta_n(i))$. Каждая подстановка задается следующим образом:

$$\theta_k(i) : S_k(i, t) \xrightarrow[\text{[C]}]{\text{[P]}} S_k(i, t + 1), \quad (2)$$

где P — вероятностные условия выполнения подстановки, которые могут отсутствовать, C — иные условия, которые также могут отсутствовать.

Применение локального оператора $\Theta(i)$ ко всем клеткам Ω изменяет глобальную конфигурацию $\Omega(t)$ на $\Omega(t + 1)$. Такое изменение называется *итерацией*.

Режим работы $\rho \in \{\alpha, \sigma\}$ определяет порядок применения локального оператора к клеткам. Существует два основных режима: α — *асинхронный* и σ — *синхронный*. В синхронном режиме локальный оператор применяется ко всем клеткам одновременно: вычисляются новые состояния клеток, а затем все клетки одновременно изменяют свои состояния на новые. В асинхронном режиме локальный оператор применяется к клеткам по очереди (в случайном или заданном порядке): выбирается клетка, вычисляется ее новое состояние, и клетка сразу же меняет свое состояние на новое, после чего выбирается следующая клетка; таким образом, одна итерация состоит из $|X|$ тактов.

Так как локальные конфигурации $S_k(i, t)$ соседних клеток могут пересекаться, то применение локального оператора к клеткам должно удовлетворять *условию детерминированности*, которое гласит, что *в один и тот же момент времени t состояние клетки может быть изменено не более одного раза* [6]. Данное условие автоматически выполняется для асинхронного режима работы, так как в этом режиме локальный оператор в один момент времени применяется только к локальной конфигурации одной клетки. Для синхронного же режима работы локальная конфигурация $S_k(i, t)$ должна состоять не более чем из одной клетки ($|S_k(i, t)| \leq 1$).

Пример 2. Пусть клетки (\bar{u}, i) из примера 1 обладают составным состоянием $\bar{u} \in \{(a, b) : a, b \in A\}$, где $A = \{1, 0\}$. И пусть задан локальный оператор $\Theta(i)$, состоящий из суперпозиции двух подстановок $\Phi(\theta_1(i), \theta_2(i))$:

$$\begin{aligned} \theta_1(i) : (1, i_a), (1, i_b) &\xrightarrow{P} (0, i_a), (0, i_b), \\ \theta_2(i) : (\bar{u}, i), (\bar{v}, j) &\xrightarrow[\text{j=rand(X)}]{1-P} (\bar{v}, i), (\bar{u}, j). \end{aligned}$$

Первая подстановка $\theta_1(i)$ применима к клетке, если обе компоненты ее составного состояния \bar{u} равны 1. Тогда с некоторой вероятностью P эти компоненты устанавливаются в 0. Вторая подстановка $\theta_2(i)$ применяется к клетке i и случайно выбранной клетке j , и с вероятностью $1 - P$ клетки обмениваются своими составными состояниями \bar{u} и \bar{v} соответственно. Следует заметить, что данный локальный оператор, работая в синхронном режиме, будет нарушать условия детерминированности, так как подстановка $\theta_2(i)$ применяется более чем к двум клеткам одновременно.

Таким образом, говоря более формально, ДКА определяется пятеркой вида: $\mathfrak{B} = \langle A, X, N, \Theta, \rho \rangle$. Добавление к этой пятерке *начальной глобальной конфигурации*, т. е. состояния клеточного массива в момент времени $t = 0$, образует ДКА-модель $\langle \mathfrak{B}, \Omega(0) \rangle$.

2.4. Оператор вставки в клеточный массив

Для того, чтобы ДКА можно было применять к задачам, связанным с моделированием динамики структуры, необходимо иметь возможность динамически изменять кле-

точное пространство ДКА. Таким образом, рост биологических тканей может моделироваться вставкой клеток в клеточный массив.

Для вставки клеток необходимо выполнить две вещи: объединить множества имен вставляемого и исходного клеточных массивов, а затем связать клетки на границах вставки. Последнее действие, в общем случае, является не тривиальной задачей, так как вставка клеточного массива произвольной структуры требует сдвига клеток в исходном клеточном массиве, что влечет за собой изменение большого количества клеточных связей. Исключением из этого является вставка столбца или строки клеток, для которых требуется лишь “раздвинуть” клеточный массив и связать клетки на границах вставки. Назовем такую вставку *однонаправленной вставкой клеток* в противоположность *произвольной вставке клеток* — вставке клеточного массива произвольной структуры. В данной работе мы ограничимся только однонаправленной вставкой клеток в клеточный массив.

Таким образом, вставка столбца (строки) клеток Ω^{ins} в клеточный массив Ω осуществляется при помощи *оператора однонаправленной вставки клеток*

$$\theta_{\text{ins}}(i, \phi_d(i)) : \Omega \cup \Omega^{\text{ins}} \longrightarrow \Omega', \tag{3}$$

где $\Omega' = \{(u', q) : u' \in A, q \in X \cup X^{\text{ins}}\}$ — результирующий клеточный массив, $(i, \phi_d(i))$ — клетка $i \in \Omega$ и ее сосед по направлению d , задающие место вставки.

Пример 3. Пусть в клеточный массив из примера 1, который задан на множестве имен $X = \{1, 2, \dots, 9\}$, необходимо вставить столбец из трех клеток с именами $X^{\text{ins}} = \{10, 11, 12\}$. Пусть в качестве места вставки указаны клетка с именем 2 и ее восточный сосед с именем 3. Оператор вставки принимает вид: $\theta_{\text{ins}}(2, 3) : \Omega \cup \Omega^{\text{ins}} \longrightarrow \Omega'$. Таким образом, мы получаем подмножества имен граничных клеток $X_1 = \{2, 5, 8\}$ и $X_2 = \{3, 6, 9\}$. Работа данного оператора проиллюстрирована на рис. 2, а преобразованная матрица соседства — на рис. 3.

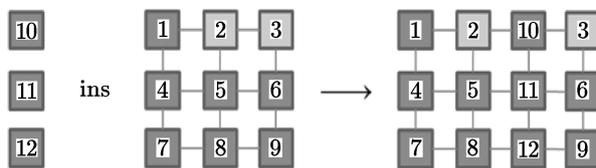


Рис. 2. Работа оператора однонаправленной вставки из примера 3

	N	E	S	W
1	0	2	4	0
2	0	10	5	1
3	0	0	6	10
4	1	5	7	0
5	2	11	8	4
6	3	0	9	11
7	4	8	0	0
8	5	12	0	7
9	6	0	0	12
10	0	3	11	2
11	10	6	12	5
12	11	9	0	8

Рис. 3. Матрица соседства после выполнения оператора вставка из примера 3 (темно-серым отмечены ячейки, отличающие полученную матрицу от исходной из примера 1)

2.5. Оператор разбиения клеточного массива

В задачах моделирования динамики структуры помимо вставки новых элементов в пространство иногда требуется разбивать это пространство, например, для моделирования деления клеток биологических тканей. Для этого в ДКА вводится *оператор однонаправленного разбиения клеточного массива*

$$\theta_{\text{part}}(i, \phi_d(i)) : \Omega \longrightarrow \Omega' \cup \Omega'' . \quad (4)$$

Оператор θ_{part} разбивает исходный клеточный массив Ω на два непересекающихся подмножества: Ω' и Ω'' , после чего каждому подмножеству ставится в соответствие управляющий ДКА. Пример работы оператора представлен на рис. 4.

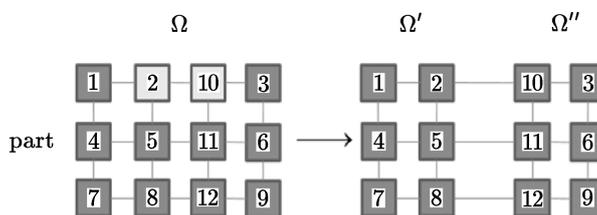


Рис. 4. Результат работы оператора разбиения $\theta_{\text{part}}(2, 10) : \Omega \longrightarrow \Omega' \cup \Omega''$

3. Апикальная меристема побега *Arabidopsis Thaliana*

Основную массу взрослого организма составляют дифференцированные биоклетки¹, которые входят в состав определенных тканей [1, 7]. Эти биоклетки, как правило, утрачивают способность делиться и служат для выполнения специализированных функций. Но и во взрослом организме остаются биоклетки, которые не дифференцированы и продолжают делиться с некоторой скоростью. Эти биоклетки называются *стволовыми*. В тканях животных они являются источником постоянного обновления этих тканей, а у растений они обеспечивают рост растения на протяжении всей его жизни. Примером такой возобновительной зоны служит *апикальная меристема побега* (АМП), расположенная в самой верхушке растущей веточки. АМП состоит из нескольких групп биоклеток. Биоклетки одной из них постоянно делятся и дают начало всем биоклеткам побега. Каждая из этих групп характеризуется синтезом некоторых белков, служащих маркером этой группы. Считается, что при помощи этого синтеза группы биоклеток оказывают друг на друга регулирующие воздействия, благодаря чему и сохраняется определенная пространственная структура АМП [1].

Рассмотрим продольный срез АМП, изображенный на рис. 5. Здесь, на срезе, различают следующие зоны: *центральную зону* (ЦЗ), *периферическую зону* (ПЗ) и ниже ЦЗ *организационный центр* (ОЦ). Ниже ОЦ находятся уже дифференцированные биоклетки сосудистой системы растения.

В процессе роста и деления биоклеток АМП происходит постоянная смена биоклеток: биоклетки ЦЗ перемещаются вниз в ОЦ, в свою очередь, биоклетки ОЦ перемещаются вниз, дифференцируются и становятся биоклетками сосудистой системы растения.

¹Здесь и далее биоклетками будем называть биологические клетки растений, а клетками — клетки ДКА.

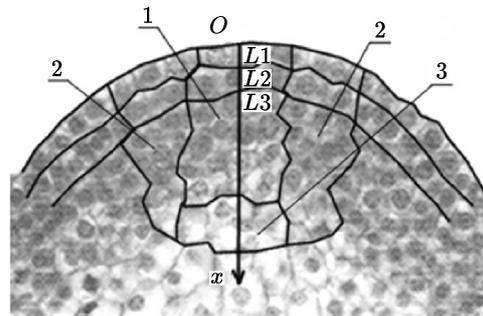


Рис. 5. Продольный срез апикальной меристемы побега (1 — ЦЗ, 2 — ПЗ, 3 — ОЦ) [1]

Но даже с учетом этих возмущений АМП продолжает сохранять определенную пространственную структуру зон биоклеток. В [7] предложена одномерная модель регуляции размеров возобновительной зоны АМП растения *Arabidopsis Thaliana*, в которой рассматривается столбец биоклеток вдоль оси Ox (рис. 5). В модели из [7] было принято следующее:

- в биоклетках присутствуют три вещества: W , Y , C ;
- все вещества распадаются с определенной скоростью;
- вещества Y и W могут диффундировать в соседние биоклетки;
- вещество Y синтезируется только в самой верхней биоклетке;
- вещества W и C могут синтезироваться во всех биоклетках;
- скорость синтеза каждого вещества в биоклетке зависит от наличия в этой биоклетке других веществ: W является активатором для Y , Y — активатор для C и W , а C — ингибитор для W (рис. 6(a)).

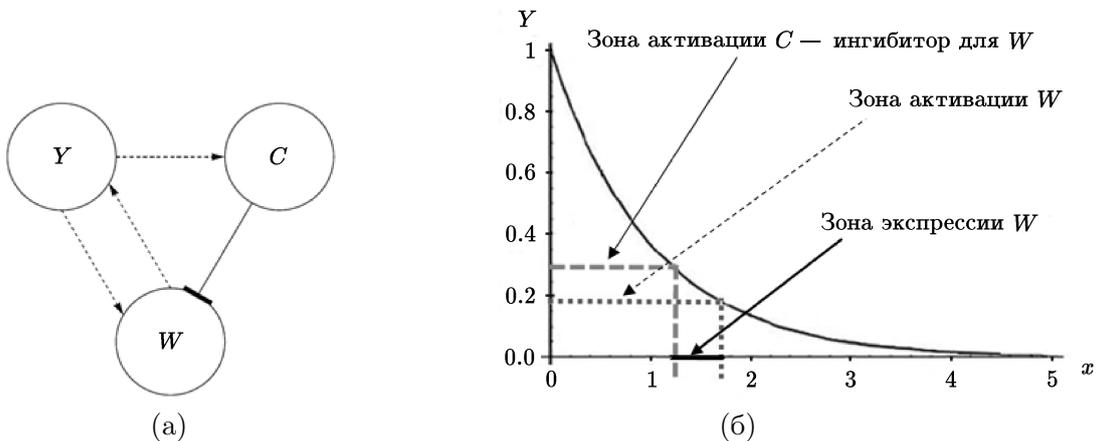


Рис. 6. (а) взаимная регуляция синтеза Y , C , W (пунктирные стрелки — активация, сплошная линия — ингибирование); (б) распределение Y в зависимости от расстояния от верхушки АМП (ось x) и пороговые значения, при которых активируется экспрессия C и W [1]

На рис. 6(б) изображен пример распределения вещества Y в биоклетках АМП и зоны активации веществ C и W (при этом порог активации W ниже, чем порог активации C). С учетом того, что C подавляет экспрессию W (т. е. включение в биоклетках соответствующих генов и синтез вещества), реальный синтез W находится в небольшой зоне, которая соответствует биоклеткам ОЦ.

4. ДКА-модель АМП растения *Arabidopsis Thaliana*

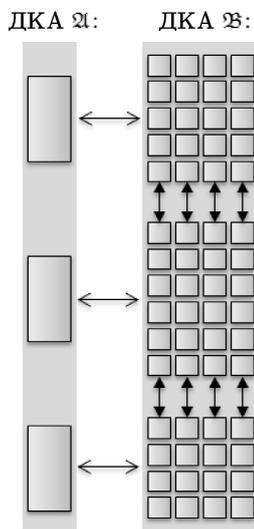


Рис. 7. Связь между ДКА \mathfrak{A} и \mathfrak{B} , моделирующих одномерный столбец биоклеток АМП

ДКА-модель АМП представлена параллельной композицией двух ДКА: \mathfrak{A} и \mathfrak{B} . Под параллельной композицией подразумевается, что ДКА работают параллельно, обмениваясь некоторой информацией в промежутках между итерациями [6]. Как и в модели [7], здесь моделируется столбец биоклеток АМП вдоль оси x (рис. 6(б)). ДКА \mathfrak{A} является одномерным, а его клеточный массив можно интерпретировать как столбец биоклеток АМП, в то время как ДКА \mathfrak{B} является двумерным и представляет взгляд “внутри биоклеток”. Каждой клетке ДКА \mathfrak{A} поставлено в соответствие некоторое подмножество клеток из ДКА \mathfrak{B} . Связь между \mathfrak{A} и \mathfrak{B} изображена графически на рис. 7.

Следует заметить, что ДКА-модель АМП является *квазиодномерной* по той причине, что ДКА \mathfrak{A} является одномерным, а ДКА \mathfrak{B} хоть и является двумерным, но моделирует рост и деление биоклеток АМП лишь в вертикальном направлении.

4.1. Молекулярный уровень модели (ДКА \mathfrak{B})

ДКА \mathfrak{B} представляет *молекулярный уровень модели* и моделирует синтез, распад и диффузию веществ Y, C, W в биоклетках АМП. Клеточный массив $\Omega_{\mathfrak{B}}$ этого ДКА разбивается на подмножества $\Omega_{\mathfrak{B}} = \Omega_{\mathfrak{B}}^1 \cup \dots \cup \Omega_{\mathfrak{B}}^k \cup \dots \cup \Omega_{\mathfrak{B}}^K$, где K — количество биоклеток в моделируемом столбце АМП. Каждое из подмножеств $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$ соответствует биоклетке (и, соответственно, клетке из ДКА \mathfrak{A}), а клетки $(\bar{u}, i) \in \Omega_{\mathfrak{B}}^k$ характеризуют точки в пространстве этой биоклетки. В каждой клетке $(\bar{u}, i) \in \Omega_{\mathfrak{B}}$ могут находиться или отсутствовать три вещества: Y, C, W . Таким образом, состояние клетки (\bar{u}, i) представлено составным состоянием \bar{u} из множества $A_{\mathfrak{B}} = \{(sY, sC, sW, b)\}$, где $sY, sC, sW \in \{1, 0\}$ — наличие или отсутствие в клетке веществ Y, C, W соответственно; $b \in \{1, 0\}$ — признак того, что клетка расположена на границе подмножеств $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$.

Количество клеток в каждом подмножестве $|\Omega_{\mathfrak{B}}^k| = \text{width} \times \text{height}_k$, где width — количество клеток по горизонтали (ширина), одинаковое для всех $\Omega_{\mathfrak{B}}^k \subset \Omega_{\mathfrak{B}}$, а height_k — количество клеток по вертикали в $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$ (высота), которое изменяется в процессе роста и деления. Общее количество клеток в $|\Omega_{\mathfrak{B}}| = L = \text{width} \times \text{height}$, где $\text{height} = \sum_{k=1}^K \text{height}_k$ — общая высота $\Omega_{\mathfrak{B}}$.

ДКА \mathfrak{B} работает в асинхронном режиме. Клетки на границах между $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$ и $\Omega_{\mathfrak{B}}^{k+1}$ (т. е. горизонтальные границы между биоклетками) являются *граничными* и имеют состояние-признак $b = 1$, а на вертикальных границах — связаны *периодическими граничными условиями* (т. е. замкнуты в полый цилиндр). Таким образом, ДКА-модель \mathfrak{B} представляется шестеркой:

$$\mathfrak{B} = \langle A_{\mathfrak{B}}, X_{\mathfrak{B}}, N_{\mathfrak{B}}, \Theta_{\mathfrak{B}}, \alpha, \Omega_{\mathfrak{B}}(0) \rangle. \quad (5)$$

Функционирование ДКА \mathfrak{B} определяется локальным оператором $\Theta_{\mathfrak{B}}$, который представляет собой суперпозицию $\Phi(\theta_{\text{decay}}, \theta_{\text{diff}}, \theta_{\text{synth}}, \theta_{\text{ins}}, \theta_{\text{part}})$, где $\theta_{\text{decay}} = \Phi(\theta_{\text{decay}Y}, \theta_{\text{decay}C}, \theta_{\text{decay}W})$ — суперпозиция подстановок, моделирующих распад веществ Y, C, W соответственно; $\theta_{\text{diff}} = \Phi(\theta_{\text{diff}Y}, \theta_{\text{diff}W})$ — диффузия веществ Y и W соответственно (вещество C не диффундирует); $\theta_{\text{synth}} = \Phi(\theta_{\text{synth}Y}, \theta_{\text{synth}C}, \theta_{\text{synth}W})$ — синтез веществ; θ_{ins} и θ_{part} — подстановки, моделирующие рост и деление клеток, соответственно.

1. *Распад веществ.* Рассмотрим подстановку

$$\theta_{\text{decay}Y}(i) : (1, i_{sY}) \xrightarrow{P_{\text{dec}Y}} (0, i_{sY}). \quad (6)$$

Здесь, если в клетке с именем i присутствует вещество Y (т. е. компонента sY составного состояния равна 1), то с вероятностью $P_{\text{dec}Y}$ вещество распадается ($sY=0$). Подстановки $\theta_{\text{decay}C}$ и $\theta_{\text{decay}W}$ определяются аналогичным образом с вероятностями $P_{\text{dec}C}$ и $P_{\text{dec}W}$ соответственно.

2. *Диффузия веществ.* Диффузия веществ моделируется при помощи так называемой *наивной диффузии* [8], принцип работы которой заключается в том, что случайно выбирается клетка и один из ее соседей (соседство фон Неймана), после чего клетки обмениваются своими состояниями. Затем выбирается следующая клетка и процесс повторяется. Рассмотрим подстановку

$$\theta_{\text{diff}Y}(i) : (sY, i_{sY}), (sY', \phi_d(i_{sY})) \xrightarrow{P_{\text{diff}Y}} (sY', i_{sY}), (sY, \phi_d(i_{sY})). \quad (7)$$

Здесь $d = \text{rand}(\{N, E, S, W\})$ — равновероятный выбор соседа клетки, $P_{\text{diff}Y}$ — вероятность того, что вещество Y диффундирует. Для неграничных клеток (клетки с признаком $b = 0$) $P_{\text{diff}Y} = 1$, а для граничных ($b = 1$) $P_{\text{diff}Y} \leq 1$. Подстановка $\theta_{\text{diff}W}$ определяются аналогичным образом. Вещество C не диффундирует.

3. *Синтез веществ.* Скорость синтеза некоторого вещества в клетке зависит от наличия в этой клетке других веществ, которые могут являться ингибиторами или активаторами для данного вещества. Данная зависимость отображается при помощи *коэффициента чувствительности регуляции* $E_{IJ} \in [-1; 1]$, который положителен, если вещество J стимулирует синтез вещества I , и отрицателен — если угнетает [1]. Скорость синтеза моделируется вероятностью возникновения вещества в клетках ДКА в такт времени. Вероятность синтеза вещества Y вычисляется по следующей формуле:

$$P_Y(i) = H_Y + \frac{E_{YW}}{24} \sum_{(sW', j_{sW} \in T(i))} sW'. \quad (8)$$

Здесь $T(i) = \phi(\phi(i))$ — соседство Мура второго уровня (8 клеток первого уровня соседства и 16 второго; отсюда число 24 в делителе второго слагаемого в (8)), $H_Y \in [-1; 1]$ — величина сдвига порога экспрессии вещества Y . При выходе P_Y из интервала $[0; 1]$ ее значение устанавливается в 0 или 1 соответственно.

Синтез вещества Y моделируется подстановкой

$$\theta_{\text{synth}Y}(i) : (0, i_{sY}) \xrightarrow[(u, i) \in \Omega_{\mathfrak{B}}^1]{P_Y(i)} (1, i_{sY}). \quad (9)$$

Следует заметить, что синтез вещества Y осуществляется только в клетках подмножества $\Omega_{\mathfrak{B}}^1$ (биоклетка на верхушке АМП). Синтез веществ C и W осуществляется

во всех клетках $\Omega_{\mathfrak{B}}$ при помощи подстановок $\theta_{\text{synth}C}$ и $\theta_{\text{synth}W}$, которые записываются аналогичным образом. Однако в формуле вычисления вероятности для вещества W присутствуют два коэффициента: E_{WY} и E_{WC} , которые соответствуют активатору Y и ингибитору C для синтеза W .

Таким образом, подстановки θ_{decay} , θ_{diff} , θ_{synth} моделируют взаиморегуляцию веществ в клетках АМП в соответствии с формальной моделью из [7]. Рост и деление клеток осуществляется при помощи θ_{ins} , θ_{part} , которые будут описаны в п.п. 4.3.

4.2. Тканевый уровень модели (ДКА \mathfrak{A})

Если ДКА \mathfrak{B} представляет *молекулярный уровень* и моделирует взаиморегуляцию веществ в биоклетках, то ДКА \mathfrak{A} представляет собой *тканевый уровень* и моделирует динамику структуры АМП, т. е. рост и деление биоклеток (или, говоря более формально, инициирует вставку клеток в клеточный массив ДКА \mathfrak{B} и его разбиение). Каждая клетка ДКА \mathfrak{A} анализирует некоторую информацию из соответствующего ей подмножества клеток ДКА \mathfrak{B} и принимает решение о том, растет ли биоклетка, делится или продолжает оставаться в состоянии покоя, после чего ДКА \mathfrak{A} посылает соответствующие управляющие сигналы для ДКА \mathfrak{B} . Состояние каждой клетки ДКА \mathfrak{A} выражено составным состоянием из множества

$$A_{\mathfrak{A}} = \{(L_{\text{width}}, L_{\text{height}}, \text{type}, \text{state}, \text{timer})\}, \quad (10)$$

где $L_w, L_h \in \mathbb{N}$ — длина и ширина клетки (соответствует линейным размерам $\Omega_{\mathfrak{A}}^k$), $\text{type} \in \{\text{rz}, \text{vz}\}$ — тип клетки (rz — клетка возобновительной зоны, vs — клетка сосудистой зоны), $\text{state} \in \{\text{ns}, \text{gs}, \text{ds}\}$ — текущее состояние клетки (ns — состояние покоя, gs — состояние роста, ds — состояние деления). Данное состояние также используется в качестве сигнала к росту или делению для ДКА \mathfrak{B} .

ДКА \mathfrak{A} работает в синхронном режиме; соседство клеток отсутствует. Таким образом, ДКА-модель \mathfrak{A} представлена шестеркой:

$$\mathfrak{A} = \langle A_{\mathfrak{A}}, X_{\mathfrak{A}}, N_{\mathfrak{A}}, \Theta_{\mathfrak{A}}, \sigma, \Omega_{\mathfrak{A}}(0) \rangle. \quad (11)$$

Здесь $\Theta_{\mathfrak{A}} = \Phi(\theta_{\text{gw}}, \theta_{\text{div}}, \theta_{\text{res}})$. Подстановки θ_{gw} и θ_{div} моделируют рост и деление биоклеток соответственно, а подстановка θ_{res} играет некоторую вспомогательную роль.

1. *Сброс клеток в состояние покоя.* В начале каждой итерации клетки возвращаются в состояние покоя (состояние ns), т. е. если клетка на предыдущей итерации была в процессе роста или деления, то считается, что этот процесс завершается к началу новой итерации:

$$\theta_{\text{res}}(i) : (\text{state}, i_{\text{state}}) \longrightarrow (\text{ns}, i_{\text{state}}). \quad (12)$$

2. *Клеточный рост.* Как уже было сказано выше, если длина L_h клетки меньше некоторого порога L_{max} , то с некоторой вероятностью P_{gw} клетка растет. Рост моделируется тем, что клетка переходит в процесс роста (состояние gw), а ее длина увеличивается на 1:

$$\theta_{\text{gw}}(i) : (L_h, i_{L_h}), (\text{state}, i_{\text{state}}) \xrightarrow[L_h < L_{\text{max}}]{P_{\text{gw}}} (L_h + 1, i_{L_h}), (\text{gs}, i_{\text{state}}). \quad (13)$$

3. *Деление клеток.* Клетка способна делиться, если она является клеткой возобновительной зоны ($\text{type}=\text{rz}$), находится в состоянии покоя ($\text{state}=\text{ns}$), а ее длина L_h достигла некоторого порога L_{\max} . Помимо этого для деления клетки также необходимо выполнение еще двух условий: концентрация $\text{con}C$ вещества C в клетке больше некоторого минимального порога $\text{con}C_{\min}$, и скорость синтеза $\text{syn}W$ вещества W больше либо равна минимальному порогу $\text{syn}W_{\min}$. Концентрация вещества C вычисляется на соответствующем данной клетке (\bar{v}, k) подмножестве $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$ из ДКА \mathfrak{B} , т. е.

$$\text{con}C = \langle sC \rangle = \frac{1}{|\Omega_{\mathfrak{B}}^k|} \sum_{(sC, i_{sC} \in \Omega_{\mathfrak{B}}^k)} sC. \quad (14)$$

Скорость синтеза вещества W вычисляется как разность концентраций этого вещества на текущей и предыдущей итерациях: $\text{syn}W = \langle sW(t) \rangle - \langle sW(t-1) \rangle$. Таким образом, если все вышеперечисленные условия выполняются, то клетка с некоторой вероятностью P_{div} делиться на две дочерние клетки:

$$\theta_{\text{div}}(i) : (L_h, i_{L_h}), (\text{rz}, i_{\text{type}}), (\text{ns}, i_{\text{state}}) \xrightarrow{\frac{P_{\text{div}}}{C}} \left[\begin{array}{l} (L'_h, i'_{L_h}), (\text{rz}, i'_{\text{type}}), (\text{ds}, i'_{\text{state}}) \\ (L''_h, i''_{L_h}), (\text{rz}, i''_{\text{type}}), (\text{ds}, i''_{\text{state}}) \end{array} \right], \quad (15)$$

где $C = L_h \geq L_{\max} \ \& \ \text{syn}W \geq \text{syn}W_{\min} \ \& \ \text{con}C > \text{con}C_{\min}$ — условия деления, $L'_h = r_{\text{div}} \times L_h$ — размер дочерней клетки i' , $L''_h = (1 - r_{\text{div}}) \times L_h$ — размер дочерней клетки i'' , r_{div} — коэффициент отношения размеров дочерних клеток.

4.3. Рост и деление клеток в ДКА \mathfrak{B}

1. *Рост клеток.* Если клетка $(\bar{v}, k) \in \Omega_{\mathfrak{A}}$ находится в процессе роста ($\text{state}=\text{gs}$), то считывая это состояние, ДКА \mathfrak{B} инициирует вставку клеток в соответствующее подмножество $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$, которое соответствует (\bar{v}, k) . Вставка клеток производится при помощи оператора однонаправленной вставки

$$\theta_{\text{ins}}(i, \phi_E(i)) : \Omega_{\mathfrak{B}}^k \cup \Omega^{\text{ins}} \xrightarrow{(gs, k_{\text{state}})} \Omega_{\mathfrak{B}}^{k'}. \quad (16)$$

2. *Деление клеток.* Если клетка $(v, k) \in \Omega_{\mathfrak{A}}$ находится в процессе деления ($\text{state}=\text{ds}$), то ДКА \mathfrak{B} инициирует разбиение клеточного подмножества $\Omega_{\mathfrak{B}}^k$, соответствующего (\bar{v}, k) . Разбиение производится при помощи оператора однонаправленного разбиения

$$\theta_{\text{part}}(i, \phi_E(i)) : \Omega_{\mathfrak{B}}^k \xrightarrow{(ds, k_{\text{state}})} \Omega_{\mathfrak{B}}^{k'} \cup \Omega_{\mathfrak{B}}^{k''}. \quad (17)$$

5. Результаты моделирования

Для вычислительного эксперимента была разработана программа на языке C++ с использованием среды разработки RAD Studio XE3 и библиотеки OpenGL. Параметры модели были подобраны таким образом, чтобы соответствовать эксперименту из [7].

Параметры моделирования для ДКА \mathfrak{B} : $\text{width}=20$, $\text{height}_k^{\max}=20$, $P_{\text{dec}Y}=0.035$, $P_{\text{dec}W}=0.15$, $P_{\text{dec}C}=0.035$, $P_{\text{diff}Y}=0.99$, $P_{\text{diff}W}=0.99$, коэффициент автоматной диффузии² для W равен 50, для Y равен 80, $E_{CY}=0.03$, $E_{WY}=0.07$, $E_{WC}=-0.5$, $E_{YW}=0.5$, $H_C=-0.5$, $H_W=-0.5$, $H_Y=-0.2$. Параметры для ДКА \mathfrak{A} : $L_{\max}=20$,

²количество итераций диффузии на одну итерацию остальных правил КА.

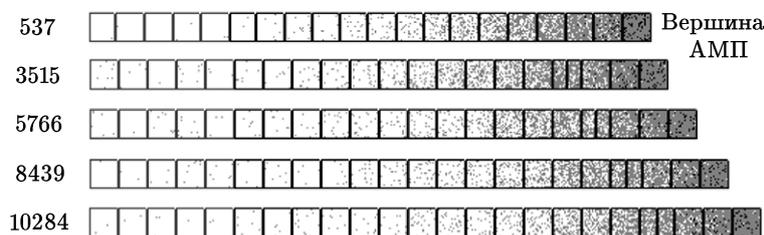


Рис. 8. Результаты компьютерного моделирования роста и деления столбца клеток АМП. Сверху вниз изображены снимки пяти итераций (номер итерации указан слева, рисунок повернут на 90° для удобства восприятия). Серыми точками обозначены вещества Y , C , W

$P_{\text{gw}} = 0.5$, $P_{\text{div}} = 0.5$, $\text{syn}W_{\text{min}} = 0.2$, $\text{con}C_{\text{min}} = 0.001$, $r_{\text{div}} = 0.5$ со стандартным отклонением 0.1. В качестве начальных условий был выбран столбец из 20 биоклеток, в которых концентрации веществ равны нулю, кроме самой верхней клетки. На рис. 8 результаты моделирования представлены графически при помощи визуализации клеток АМП и веществ Y , C , W в них. Следует отметить, что основным местом деления клеток оказались 4–5 клетки столбца, что соответствует организационному центру АМП. На рис. 9(а) представлено распределение концентраций веществ в виде графика, и, в качестве сравнения, на рис. 9(б) приведен аналогичный график из [7]. Пик концентрации вещества W на графиках также соответствует организационному центру и месту деления биологических клеток (4–5 клетки).

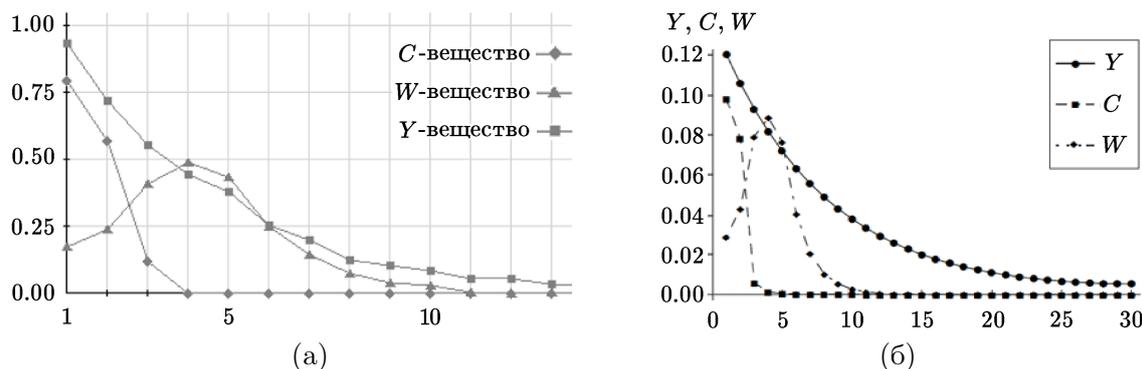


Рис. 9. Распределение концентраций веществ в клетках АМП (ось y — концентрация, ось x — номер клетки): (а) ДКА-модель (график обрезан по оси x); (б) модель из [6]

Изменением коэффициентов чувствительности регуляции E_{IJ} и величин сдвига порога экспрессии H_I можно сдвинуть положение ОЦ. На рис. 10 показано распределение концентраций веществ в клетках при сдвинутом ОЦ.

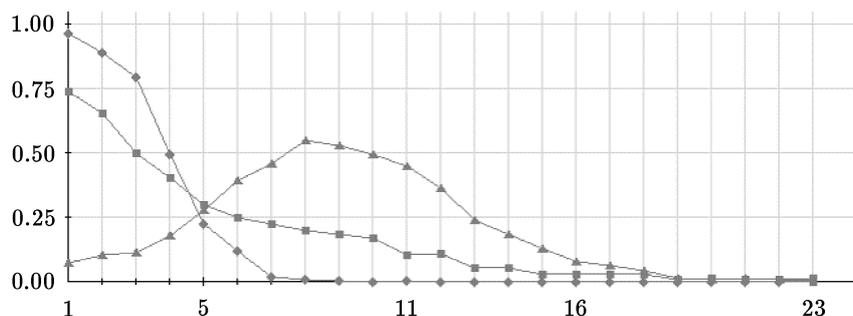


Рис. 10. Распределение концентраций веществ в клетках АМП со сдвинутым ОЦ

6. Заключение

Введено понятие клеточного автомата с динамической структурой клеточного пространства (ДКА), а также введены оператор вставки и оператор разбиения клеточного массива, позволяющие применять ДКА к задачам, связанным с динамикой структуры пространства. Предложена ДКА-модель роста апикальной меристемы побега растения *Arabidopsis Thaliana*, состоящая из композиции двух ДКА.

Результаты компьютерного моделирования показали, что поведение предложенной модели соответствует модели из [7], где для моделирования использовалась композиция дифференциальных уравнений и L-систем Линденмайера. К преимуществам ДКА-модели можно отнести возможность имитационного моделирования роста клеток АМП, от которого в [7] по причине сложности было решено отказаться. Кроме того, предложенная ДКА-модель обладает всеми преимуществами классических КА, а именно: вычислительной устойчивостью, отсутствием ошибок округления, естественным параллелизмом.

Дальнейшее развитие ДКА позволит по-новому взглянуть на задачи роста биологических тканей, и, возможно, смоделировать те механизмы роста живых организмов, для которых применение существующих методов было ограниченным, либо вовсе невозможным в связи с огромной сложностью таких моделей.

Литература

1. Николаев С.В., Зубаирова У.С., Фадеев С.И., Мьолснесс Э., Колчанов Н.А. Исследование одномерной модели регуляции размеров возобновительной зоны в биологической ткани с учетом деления клеток // Сиб. журн. индустр. математики. — 2010. — Т. 13, № 4. — С. 70–82.
2. Swat M., Belmonte J., Heiland R., Zaitlen B., Glazier J., and Shirinifard A. CompuCell3D Reference Manual — <http://www.compuCell3d.org/Manual/>.
3. Лазарева Г.Г., Миронова В.В., Омельянчук Н.А., Шваб И.В., Вшивков В.А., Горпинченко Д.Н., Николаев С.В., Колчанов Н.А. Математическое моделирование морфогенеза растений // Сиб. журн. вычисл. математики. / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2008. — Т. 11, № 2. — С. 151–166.
4. Wolfram S. A New Kind of Science. — Champaign, Ill., USA: Wolfram Media Inc., 2002.
5. Бандман О.Л. Клеточно-автоматные модели пространственной динамики // Системная информатика. — 2005. — Вып. 10. — С. 57–113.
6. Бандман О.Л. Параллельная реализация клеточно-автоматных алгоритмов моделирования пространственной динамики // Сиб. журн. вычисл. математики. / РАН. Сиб. отд-ние. — Новосибирск, 2007. — Т. 10, № 4. — С. 335–348.
7. Зубаирова У.С., Пененко А.В., Николаев С.В. Моделирование роста и развития растительных тканей в формализме L-систем // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2012. — Т. 16, № 4/1. — С. 816–824.
8. Toffoli T. Computation and construction universality of reversible automata // J. of Computer and System Science. — 1977. — Vol. 15, iss. 2. — P. 213–231.

Поступила в редакцию 26 июля 2013 г.,
в окончательном варианте 16 декабря 2013 г.

