

ДИСКРЕТНЫЕ МОДЕЛИ РЕАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

УДК 004.942

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВИЖЕНИЯ ОДНОКЛЕТОЧНОГО
МИКРООРГАНИЗМА «АМОЕБА PROTEUS»
МЕТОДОМ ПОДВИЖНЫХ КЛЕТОЧНЫХ АВТОМАТОВ

Е. П. Газдюк*, В. В. Жихаревич*, О. М. Никитина**, С. Э. Остапов*

* Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, г. Черновцы, Украина

** Черновицкий факультет Национального технического университета
«Харьковский политехнический институт», г. Черновцы, Украина

Работа посвящена моделированию амебоидной подвижности. В качестве объекта выбран одноклеточный микроорганизм «Amoeba Proteus», рассмотрены основные принципы локомоции, на основании которых построена модель. В качестве метода моделирования задействован аппарат подвижных клеточных автоматов. Получена компьютерная модель, имитирующая амебоидную локомоцию.

Ключевые слова: подвижные клеточные автоматы, амебоидная подвижность, компьютерное моделирование, принцип соседства.

DOI 10.17223/20710410/42/8

THE UNICELLULAR MICROORGANISMS “АМОЕБА PROTEUS”
LOCOMOTION SIMULATION WITH THE USE OF MOVABLE
CELLULAR AUTOMATA METHOD

Ye. P. Hazdiuk*, V. V. Zhikharevich*, O. M. Nikitina**, S. E. Ostapov*

* Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

** Chernivtsi Department of National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute”,
Chernivtsi, Ukraine**E-mail:** kateryna.gazdyik@gmail.com

In this work, the method of movable cellular automata is applied to the modeling of amoeba-like locomotion. A significant advantage of this method is the possibility of transition from a static grid to the concept of neighbors. A unicellular biological organism “Amoeba Proteus” was chosen as an object. The basic principles of locomotion, namely the movement of the amoeba on the basis of cytoskeletal transformations inside the cell, are considered. This approach most accurately describes the process of locomotion in the living cell. The rules of cellular automata interactions were found for the constructed model according to the concept of neighbors. As a result, a computer model imitating amoeboid locomotion was obtained.

Keywords: movable cellular automata, amoeba-like movement, computer simulation, neighborhood principle.

Введение

По мере накопления знаний о жизнедеятельности организмов становится очевидным, сколько ещё не изученных вопросов содержит данная предметная область. Поведение, анатомия, клеточные функции, нейронные системы, последовательности генов — все эти компоненты, составляющие живое существо, являются субъектами массовых исследований, над которыми работают тысячи людей во всем мире, чтобы разгадать сложные тайны, установленные природой.

Одна из неотъемлемых особенностей всего живого на Земле — способность двигаться. Коллективное движение возникает в живых клетках, играя важную функциональную роль. Все движения, на которые способны биологические системы, основываются на биологической активности клеток или их совокупности. Подвижность на клеточном уровне проявляется в самых разнообразных конфигурациях — начиная от сокращений различных типов мышечных клеток, приводящих к перемещению биологических организмов, и заканчивая внутриклеточным движением, играющим важную роль в осуществлении обмена и распределении веществ внутри клетки.

В основе перемещения в пространстве, необходимого как отдельным свободноживущим клеткам, так и клеткам, составляющим живой организм, лежит непрерывный процесс самоорганизации движения и самого двигательного аппарата. В основе процесса самоорганизации лежит отсутствие единого управляющего центра. В отличие от подхода централизованного управления, каждый элемент самоорганизующихся систем действует сам по себе, взаимодействуя только с небольшим количеством соседних элементов. Этого оказывается достаточно для того, чтобы упорядочить хаотические структуры.

В перспективе изучение и решение поставленных проблем самоорганизации биологических организмов даст ключ к основополагающим принципам, лежащим в основе всей жизни на Земле, вплоть до остановки движения и роста раковых клеток и замедления процессов старения.

Целью работы является поиск методов моделирования амебоидной подвижности, поскольку многие тканевые клетки животных (например, лейкоциты крови) имеют амебоидный тип подвижности и исследование закономерностей их локомоции является важной как теоретической, так и практической задачей.

1. Принципы амебоидной подвижности

Амебоидная локомоция — это общий термин, описывающий подвижность, которая присуща адгезивным эукариотическим клеткам, движущимся путём распространения псевдоподий, потоковой передачи цитоплазмы и изменения их формы. Амебоидная локомоция проявляется многими типами клеток, включая свободноживущие амёбы и клетки млекопитающих. В последнем случае амебоидная локомоция имеет жизненно важное значение для развития эмбриона, заживления ран, работы иммунной системы и т. д. Она также отвечает за распространение опухолей. Физические теории амебоидной локомоции развивались с середины XIX века [1]. Новые методы позволили измерить силы, действующие и испытываемые клетками, а также силы и динамику отдельных молекул цитоскелета [2]. Крупные свободноживущие амёбы, такие как *Amoeba Proteus* и *Chaos*, демонстрируют псевдоподии с четким различием между слоями эктоплазматического геля и эндоплазматического золя, которые свободно перетекают по мере движения амёбы (рис. 1).

Важную роль в процессе локомоции выполняет цитоскелет [3]. Общим для элементов цитоскелета является то, что все они представляют собой белковые неветвящиеся

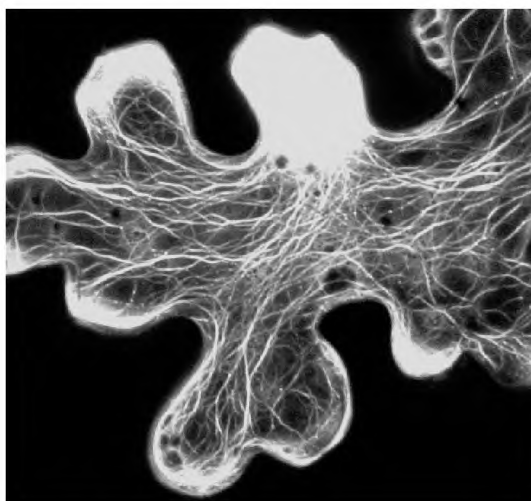


Рис. 1. *Amoeba Proteus* — вид с цитоскелетом

фибрилярные полимеры, нестабильные, способные к полимеризации и деполимеризации. При взаимодействии с другими специальными белками-транслокаторами (или моторными белками) они могут участвовать в разнообразных клеточных движениях. Прежде всего, цитоскелет придает клетке форму и механическую устойчивость к деформации, а также обеспечивает связь между мембраной и органеллами. Он, как каркас, представляет собой динамичную структуру, которая постоянно обновляется по мере изменения внешних условий и состояния клетки.

Цитоскелет также может сокращаться, тем самым деформируя клетку и её среду и позволяя ей двигаться. Он организует движение органоидов в цитоплазме (т. н. течение протоплазмы), лежащее в основе амёбоидного движения. Компоненты цитоскелета определяют направление и координируют движение, деление, изменение формы клеток в процессе роста, перемещение органелл, движение цитоплазмы. Он служит в качестве «рельсов» для транспортировки органелл и других крупных комплексов внутри клетки.

2. Обзор существующих исследований

На сегодняшний день достаточно активно создаются и исследуются компьютерные модели развития и поведения различных элементарных микроорганизмов (вольвоксов, нематод, гидр, амёб и т. д.). Основной целью таких исследований является определение общих механизмов и принципов самоорганизации потоков сигналов, управляющих ими. Исследования в данной отрасли начались во второй половине XX столетия [2, 4] с изучения эффектов самоорганизации в физических системах и родственных им явлений в более сложных биологических системах, а также конкретных механизмов возникновения и совершенствования организации [5].

В работе [6] разработан агентный подход для моделирования поведения и процессов в клетках. Он представляет собой программное обеспечение высокого уровня, которое обеспечивает удобный и мощный способ описания абстрактной модели с точки зрения её поведения в контекстной вычислительной среде. Преимуществом этого метода является то, что возникающие явления могут быть смоделированы с помощью простых правил, регулирующих поведение каждого агента. Кроме того, динамические структуры биологических систем могут быть интуитивно представлены и эффективно реализованы в агентно-ориентированных симуляторах. Авторами разработана струк-

тура, которая может быть использована для моделирования различных типов клеток и клеточных процессов, обучения и адаптивного поведения открытых систем.

В [7] исследована роль автоколебаний в биологической подвижности, разработана модель автоколебательных движений плазмодия *Physarum Polycerphalum*. Разработанная математическая модель в некотором приближении может описать периоды колебаний скорости протоплазмы как реакцию на лазерное освещение, а также стимулировать новые опыты по исследованию фотореакции амебоидных клеток.

Цель сборника научных трудов [8], которые касаются построения теоретических моделей и разработки нелинейных аналитических методов, заключается в том, чтобы предоставить достаточно информации, позволяющей не только специалисту, но и технически ориентированному читателю следовать основным теоретическим рассуждениям. Использование концепций нелинейной биологической динамики, или, вкратце, биодинамики, для постановки и решения критических исследовательских вопросов быстро расширяется по многим биологическим дисциплинам от клеточной и молекулярной биологии до неврологии. Этот обзор демонстрирует, что концепции нелинейной динамики в целом и активных возбуждающих колебаний в частности являются незаменимыми для описания и анализа биологических ритмов.

Математическая модель амебоидных клеток разработана японскими учёными [9]. Эта модель описывает одностороннее движение клеточных и внутриклеточных реакций активатора, ингибитора и актиновых филаментов. Показано, что скорость производства активатора является ключевым фактором для определения того, станет ли форма ячейки типом нейтрофилов или кератоцитарным типом. В дальнейших работах [10, 11] для выяснения физического механизма амебоидной динамики разработана вычислительная модель, которая выделяет группу ингибирующих молекул для полимеризации актина. Основываясь на этой модели, авторы предлагают гипотезу о том, что тормозящие молекулы отправляются в заднюю часть движущейся клетки, чтобы там накапливаться. Последовательность переключения режимов между персистентными движениями и случайными поворотами приводит к супердиффузионной миграции при отсутствии внешнего наводящего сигнала.

Отдельное внимание стоит уделить проектам по реализации реальных механических прототипов, принцип движения которых основан на амебоидной подвижности. Целью исследования японских учёных [12, 13] является понимание основополагающего механизма поведенческого разнообразия живых организмов, а затем использование результатов для построения адаптивных роботов. Одним из организмов, которые привлекли их внимание, является плазмодий (*Physarum Polycerphalum*), демонстрирующий принципы амебоидной подвижности. Разработана математическая модель и настоящий физический робот, в который включены два децентрализованных контроллера. Численные и экспериментальные результаты показывают, что, объединяя контроллеры с разными временными константами, робот может использовать предложенную модель для успешного согласования «узкого прохода» путём деформирования его формы тела динамически.

Вдохновленные простой амебой, исследователи из Virginia Tech разработали новую форму локомоции для робототехники [14], основанную на способе передвижения одноклеточной амебы. В отличие от любых других роботов, технология Virginia Tech предназначена для использования всей своей внешней кожи как средства движения. Тороидальные по форме, немного похожие на удлиненные цилиндрические пончики, роботы этой новой породы отличаются от колесных, гусеничных или ножных ботов тем, что они перемещаются, постоянно поворачиваясь изнутри. Сжимая кольца в зад-

ней части робота и расширяя их по направлению к фронту, они могут генерировать движение. Это очень похоже на принцип псевдоподий, используемый одноклеточными организмами, такими как амёбы.

Стоит отметить, что, несмотря на широкий диапазон исследований в этой отрасли биоинженерии, подход к моделированию локомоции одноклеточного организма под воздействием цитоскелетных преобразований до сих пор не был рассмотрен. Новизна наших исследований заключается в использовании этого существенно нового подхода к моделированию локомоции одноклеточного организма «Amoeba Proteus», который максимально точно имитирует процесс локомоции в живой клетке. Это даёт возможность прогнозировать перемещение клеток амёбоидного типа для дальнейшего изучения их взаимодействий.

3. Подход и метод исследования

Классические инженерные системы состоят из ряда уникальных гетерогенных компонентов, собранных очень тонкими и сложными способами. Ожидается, что они будут работать определённо и предсказуемо, следуя спецификациям, заданным их разработчиками. Напротив, самоорганизация в естественных системах (физическая, биологическая, экологическая, социальная) часто опирается на мириады идентичных агентов и, по существу, подчиняется стохастической динамике. Здесь нетривиальные шаблоны и коллективное поведение могут возникать из относительно простых правил для отдельных агентов — факт, который характеризует сложные системы. В работе [15] предложен детальный обзор подходов и методов исследования процессов самоорганизации, в котором основное внимание уделяется строгим архитектурным и сложным функциональным свойствам систем и тому, как эти свойства могут быть реализованы или запрограммированы на микроуровне.

Учитывая вышеизложенное, мы предлагаем метод подвижных клеточных автоматов (ПКА) для исследования модельного микроорганизма одного из видов наипростейших — амёбы (лат. *Amoeba Proteus*). Это одноклеточный микроорганизм, передвигающийся за счёт роста мембраны в виде так называемых псевдоножек. При этом некоторые другие части мембраны уменьшаются. Изменения в мембране обусловлены обратимыми преобразованиями «золь» ↔ «гель». Руководит этими процессами цитоскелет, структура которого постоянно меняется аналогично динамике активных нейронных сетей в нервных системах высших организмов. Результатом сложных мембранно-цитоскелетных взаимодействий является гармоничная динамика движения микроорганизма.

Модель амёбы построена на основе ПКА. Согласно классификации, предложенной в [16], модель является асинхронным стохастическим ПКА с символьным алфавитом, что соответствует множеству состояний ПКА. Заметим, что, в отличие от классического подхода, метод ПКА позволяет перейти от статической сеточной концепции к концепции соседей [17–19]. Описанные в рассмотренных работах модели ПКА являются детерминированными синхронными и используются для моделирования физикомеханических процессов в твёрдых деформируемых телах. Предложенный в данной работе вариант подвижных клеточных автоматов является дальнейшим развитием вышеупомянутых моделей и воплощает такие основные идеи ПКА, как подвижность элементов и многочастичность их взаимодействия. Автоматы имеют возможность менять своих соседей путём переключения состояния пар. Как известно, основное отличие ПКА от классических клеточных автоматов состоит в способности ПКА принимать произвольные непрерывные значения координат в пространстве. В связи с этим

возникает необходимость выделения дополнительных параметров в структурах данных, хранящих информацию о состоянии всего множества ПКА. Мы использовали динамический индексный массив, позволяющий не только идентифицировать любой ПКА в системе, но и содержащий индексы его ближайших соседей (рис. 2).



Рис. 2. Схематическое представление индексного массива ПКА[N, P]:
 N — количество ПКА; P — количество параметров

В качестве параметров выберем: тип ПКА, определяющий его свойства; координаты (для простоты и наглядности остановимся на двумерной модели); индексы ближайших соседей. При моделировании использована гексагональная схема соседства ($M = 6$), предусматривающая слабую и жёсткую связность пар. Кроме того, для уменьшения количества соседей будем вносить в ячейки индексных соседей нулевые значения.

Метод поиска ближайших соседей в условиях их фиксированной величины описан в [20]. В этой работе критерием поиска соседних ячеек является минимальное расстояние между ними, а поиск осуществляется путём введения вспомогательного индексного массива. Предлагаемый алгоритм показал хорошие результаты как для равномерного, так и для случайного распределения ячеек в пространстве. Существенным преимуществом является скорость и низкая потребность в вычислительных ресурсах, что важно для разработки и функционирования процессов, связанных с эволюцией динамических автономных систем. Пренебрежение инерционными свойствами тела амёбы позволяет отказаться от содержания в индексном массиве компонент векторов скорости ПКА (рис. 3).

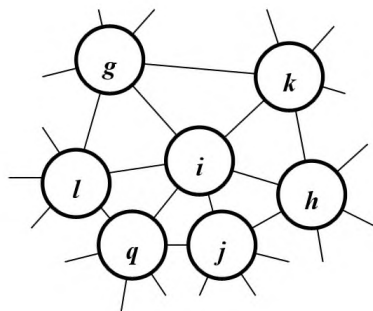


Рис. 3. Фрагмент множества ПКА

Основная суть работы алгоритма — итерационная модификация содержимого индексного массива. Для этого реализован асинхронный подход, при котором равновероятным образом выбираются один из N ПКА и один из M его ближайших соседей:

```
for i = random(1...N)
j = MCA[i, P - random(1...M) + 1]
endfor
```

Здесь i — индекс выбранного ПКА; j — индекс его соседа; MCA (Movable Cellular Automata) — индексный массив, схематически изображённый на рис. 3. По индексам двух выбранных ПКА определяются их типы: $a_s^i = \text{MCA}[i, 1]$, $a_s^j = \text{MCA}[j, 1]$, где s — тип (состояние) i -го и j -го ПКА. Выбор асинхронного подхода при разработке алгоритма ПКА обусловлен тем, что позволяет избежать коллизий, то есть удовлетворить критерию корректности (не будет ни одной попытки изменить состояние одной и той же клетки более одного раза в один и тот же момент времени t).

Клеточно-автоматная модель допускает шесть возможных состояний подвижных клеточных автоматов, которые описываются при помощи алфавита $A = \{a_1, a_2, \dots, a_6\}$ и имеют разное назначение и функционал, для различия которых используются круги радиусов r_i , $i = 1, 2, 3$, $r_1 < r_2 < r_3$.

Примем следующие соответствия. ПКА типа a_1 , моделирующие центральную вытянутую часть жидкости («золь»), обозначены кругами зелёного цвета радиуса r_2 . Они могут вступать во взаимодействие с такими же ПКА и ПКА мембраны (типа a_2) — «геля» — более жёсткого слоя, окружающего организм. Эти ПКА обозначены красными кругами радиуса r_2 .

ПКА радиуса r_3 типа a_3 — аналог centrosомы. Он также является неким управляющим центром, из которого растут нити цитоскелета и периодически спонтанно саморазрушаются.

ПКА, которые отвечают за нити цитоскелета (типов a_4, a_5, a_6), обозначены соответственно синими, лиловыми и бирюзовыми кругами радиуса r_1 в зависимости от функций, которые они определяют. Так, синим кругом радиуса r_1 обозначены нити цитоскелета, которые задают направление роста псевдоподий (побуждают переход клетки типа «золь» в тип «гель»). Направление роста нити может отвечать градиенту наибольшей концентрации полезных веществ, а сам рост нити происходит из «центросомы». Лиловым кругом радиуса r_1 обозначены нити цитоскелета, катализирующие перенос «геля» в «золь». Этот процесс является обратным предыдущему и моделирует рост уроподий на другой стороне амёбы, противоположной к градиенту движения. Бирюзовым кругом радиуса r_1 маркированы клетки, соответствующие фрагментам цитоскелета, которые предназначены для образования тела амёбы.

Описанная типизация — следствие стремления построить, для начала, довольно простую модель амёбы. Как известно, процесс формообразования тела амёбы управляется цитоскелетом. При этом постоянно происходит самосборка и разрушение фрагментов цитоскелета. Самосборка обычно осуществляется в «центросоме». Можно выделить разные типы нитей цитоскелета (филаментов или микротрубочек), которые по-разному влияют на превращение в мембране (актиновые и миозиновые филаменты). В одних местах при взаимодействии с соответствующими типами окончаний нитей филаментов происходит переход из состояния «гель» в состояние «золь» и мембрана стягивается, в других протекает обратный процесс и мембрана растёт в виде ложноножек. После выбора двух соседних ПКА реализуется функция взаимодействий. Данная

функция зависит от типов взаимодействующих ПКА, что удобно представить в матричном виде (рис. 4). Естественно, матрица должна быть симметричной. При этом в некоторых случаях, описанных ниже, взаимодействия осуществляются с участием более двух ПКА.

		Соседний ПКА j					
		a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6
Выбранный ПКА i	a_1	F_2	F_2	F_0	F_0	F_0	F_0
	a_2	F_2	F_3	F_1	F_4	F_5	F_1
	a_3	F_0	F_1	F_1	F_7	F_7	F_7
	a_4	F_0	F_4	F_7	F_6	F_0	F_0
	a_5	F_0	F_5	F_7	F_0	F_6	F_0
	a_6	F_0	F_1	F_7	F_0	F_0	F_6

Рис. 4. Матричное представление функции взаимодействий ПКА

Каждая из функций F — композиция отдельных элементарных операций, осуществляемых при взаимодействиях соответствующих типов. Опишем их:

$$F_0 = \{f_0\};$$

$$F_1 = \{f_0, f_1\};$$

$$F_2 = \{f_0, f_1, f_2\};$$

$$F_3 = \{f_0, f_1, f_2, f_3\};$$

$$F_4 = \{f_4, f_7, f_9\}, \text{ если есть терминальный ПКА, } F_4 = F_1 \text{ в противном случае;}$$

$$F_5 = \{f_5, f_6, f_9\}, \text{ если есть терминальный ПКА, } F_5 = F_1 \text{ в противном случае;}$$

$$F_6 = F_1, \text{ если есть терминальный ПКА, } F_6 = F_3 \text{ в противном случае;}$$

$$F_7 = \{f_0, f_1, f_2, f_8\}.$$

Предназначения функций следующие: F_0 — имитация тепловых колебаний; F_1 — отталкивание двух ПКА при их взаимопроникновении; F_2 — отталкивание при сближении и притягивание при удалении (имитация конденсированного состояния среды); F_3 — выравнивание ПКА (для моделирования «упругих» свойств нитей цитоскелета и поверхности мембраны); F_4 — катализ преобразования «золь» \leftrightarrow «гель», при котором ПКА внутренней среды a_1 преобразуются в ПКА мембраны a_2 ; F_5 — катализ обратного преобразования «гель» \leftrightarrow «золь»; F_6 — аналог F_3 , но если ПКА является окончанием нити цитоскелета (терминальным), то ведёт себя как F_1 при взаимодействии с однотипными ПКА; F_7 — имитация роста нитей из центросомы. При этом действуют следующие ограничения, учитываемые при взаимодействиях:

- 1) ПКА мембраны a_2 не могут иметь более двух соседей такого же типа a_2 . Таким образом обеспечивается целостность мембраны и предотвращается её «слипание». В дальнейшем при моделировании процессов захвата и переваривания пищи, а также деления амёб это ограничение будет модифицировано.
- 2) ПКА нитей цитоскелета a_4 , a_5 и a_6 , если они не терминальные, вообще не могут иметь более двух соседей, что обеспечивается путём занесения четырёх нулевых значений в поле индексов соседей массива МСА.
- 3) ПКА, соседствующие с a_3 (клеткой центросомы), считаются с ней связанными. Таким образом, ПКА центросомы может иметь произвольное количество связанных с ней нитей цитоскелета. В дальнейшем при моделировании процесса деления амёб будет предусмотрена возможность деления ПКА центросомы,

что, в свою очередь, будет инициировать процесс разделения тела амёбы на два отдельных одноклеточных организма.

На рис. 5–9 схематически показаны основные клеточно-автоматные взаимодействия, которые приводят к амёбоидной подвижности и являются следствием композиции соответствующих элементарных операций.

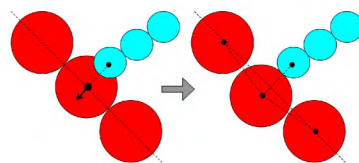


Рис. 5. ПКА, соответствующие фрагментам цитоскелета, предназначенным для образования тела амёбы, при взаимодействии с ПКА «геля» удерживают их на определённом расстоянии

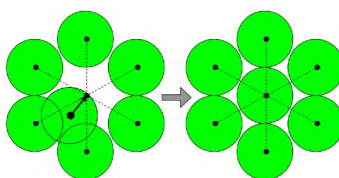


Рис. 6. ПКА типа «золь» и «гель», стремящиеся расположиться равномерно относительно своих ближайших соседей

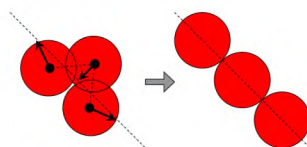


Рис. 7. Клетки, отвечающие мембране амёбы (слой «геля»), а также клетки фрагментов цитоскелета, стремящиеся выровняться по одной линии

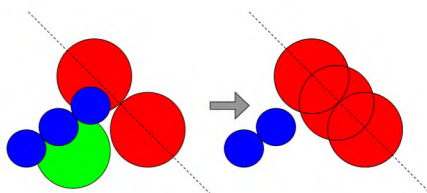


Рис. 8. ПКА, отвечающие фрагментам цитоскелета, инициирующим процесс превращения «золь» → «гель», при взаимодействии с ПКА «геля» добавляют новый элемент к мембране и удаляют ближайший элемент «золя»

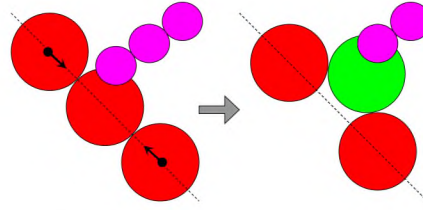


Рис. 9. ПКА, отвечающие фрагментам цитоскелета, инициирующим процесс превращения «гель» \rightarrow «золь», при взаимодействии с ПКА «геля» удаляют ближайший элемент мембраны и добавляют новый элемент «золя»

Распишем реализацию отдельных элементарных операций, из которых состоят приведённые функции ПКА-взаимодействий.

- f_0 — простейшая операция, осуществляющая имитацию тепловых колебаний ПКА, то есть случайное смещение координат ПКА в произвольном направлении:

```
alpha = 2*pi*random(360)/360
r = rmax*random(100)/100
xi = MCA[i, 2]
yi = MCA[i, 3]
xi = xi + r*cos(alpha)
yi = yi + r*sin(alpha)
```

Здесь α — угол смещения; r — величина смещения; r_{\max} — максимально возможное расстояние смещения при тепловых колебаниях; x_i и y_i — координаты i -го ПКА.

- f_1 — операция, осуществляющая отталкивание двух ПКА при их перекрытии. При этом имитируется несжимаемость среды. Каждому типу a_i поставлен в соответствие радиус r_i , и при сближении на расстояние, меньшее $(r_i + r_j)$, ПКА необходимо оттолкнуть:

```
d = sqrt((xi - xj)^2 + (yi - yj)^2)
delta = (ri + rj) - d
if delta > 0 then
    cos(alpha) = (xi - xj)/d
    sin(alpha) = (yi - yj)/d
    xi = xi + delta*rj/(ri + rj)*cos(alpha)
    yi = yi + delta*rj/(ri + rj)*sin(alpha)
    xj = xj - delta*ri/(ri + rj)*cos(alpha)
    yj = yj - delta*ri/(ri + rj)*sin(alpha)
endif
```

- f_2 — операция, осуществляющая притягивание двух ПКА. При этом имитируется конденсированное состояние среды и предотвращается появление пустот. Таким образом, вместе с операцией f_1 обеспечивается постоянство объёма текучей внутренней среды тела амёбы. Кроме того, операция f_2 используется в мембранных и цитоскелетных взаимодействиях для обеспечения их целостности. При отдалении на расстояние, большее $(r_i + r_j) + \delta_{\max}$, где $\delta_{\max} \geq 0$ — максимально возможное отдаление двух ПКА, их необходимо сблизить:

```
d = sqrt((xi - xj)^2 + (yi - yj)^2)
```

```

delta = d - (ri + rj + deltamax)
if delta>0 then
    cos(alpha) = (xi - xj)/d
    sin(alpha) = (yi - yj)/d
    xi = xi - delta*rj/(ri + rj)*cos(alpha)
    yi = yi - delta*rj/(ri + rj)*sin(alpha)
    xj = xj + delta*ri/(ri + rj)*cos(alpha)
    yj = yj + delta*ri/(ri + rj)*sin(alpha)
endif

```

• f_3 — операция, осуществляющая выравнивание некоторого ПКА относительно однотипных соседей. При этом имитируется локальное формообразование фрагментов нитей цитоскелета и поверхности мембраны. Без такого выравнивания нити и мембрана хаотически скручивались бы в произвольную случайную структуру. Выравнивание некоторого i -го ПКА относительно двух соседей с индексами j и k происходит следующим образом:

```

xi = (xj + xk)/2
yi = (yj + yk)/2

```

• f_4 — операция деления ПКА мембраны. При этом происходит поиск двух ближайших соседних ПКА типа a_2 (j и k) и создаётся новый i -й ПКА типа a_2 с соответствующими координатами:

```

xi = (xj + xk)/2
yi = (yj + yk)/2

```

Индексный массив МСА увеличивается ($N_{(t+1)} = N_{(t)} + 1 = i$), а поля массива заполняются соответствующими значениями. Корректируются также индексы соседей для j -го и k -го ПКА, поскольку появляется новый сосед.

• f_5 — операция удаления ПКА мембраны. При этом выбранный для удаления i -й ПКА заменяется N -м. Индексный массив МСА уменьшается ($N_{(t+1)} = N_{(t)} - 1$), а поля корректируются соответственно новым значениям индексов (вместо N -го соседа — i -й). Для ПКА, у которых был i -й сосед, производится поиск нового ближайшего соседа.

• f_6 — операция деления ПКА внутренней среды (цитоплазмы) — аналогична операции f_4 , но координаты вновь созданного ПКА могут генерироваться случайным образом, как это осуществлялось для f_0 .

• f_7 — операция удаления ПКА внутренней среды (цитоплазмы) — аналогична операции f_5 .

• f_8 — операция деления ПКА нити цитоскелета при взаимодействии с центросомой — аналогична операции f_4 .

• f_9 — операция удаления терминального ПКА нити цитоскелета — аналогична операции f_5 , но при этом происходит переопределение соседнего связанного ПКА нити в состояние терминального путём замены нулевых значений индексов соседей индексами ближайших ПКА.

На фоне описанных операций реализовано также два вероятностных процесса: зарождение новой нити цитоскелета и спонтанное её саморазрушение. При имитации зарождения и разрушения нитей выбирается некое среднее количество итерационных циклов, в течение которых происходят соответствующие процессы. Естественно, это количество должно быть пропорционально полному количеству ПКА, моделирующих

тело амёбы. Коэффициент пропорциональности подбирается эмпирическим путём исходя из наблюдений за динамикой модели амёбы. В нашем случае

$c = \text{random}(1000 \cdot N)$

Если $c = 1$, то зарождается нить типа a_4 ; $c = 2$ — зарождается нить типа a_5 ; $c = 3$ — зарождается нить типа a_6 ; $c = 4$ — разрушается нить типа a_4 ; $c = 5$ — разрушается нить типа a_5 ; $c = 6$ — разрушается нить типа a_6 .

Процесс зарождения нити имитируется путём создания нового ПКА соответствующего типа и размещения его в окрестности центрисомы a_3 в произвольном направлении. Далее запоминаются в отдельной структуре данных направления нитей разных типов, что даёт возможность порождать нити типов a_4 и a_5 в противоположных направлениях. В таком случае амёба начинает двигаться направленно, иначе деформации мембраны приводят лишь к колебаниям на одном месте. В дальнейшем при моделировании процесса хемотаксиса (движения амёбы вдоль градиента химических веществ) алгоритм выбора направления роста нитей будет соответствующим образом модифицирован.

Процесс разрушения нити имитируется путём цепного удаления всех ПКА, связанных в единую нить. Описанные процессы сопровождаются соответствующей коррекцией содержимого индексного массива МСА.

4. Результаты моделирования

Согласно сформулированным правилам клеточно-автоматных взаимодействий, разработан алгоритм, позволяющий визуализировать амёбоидное движение, а также его программная реализация, предназначенная для исследования закономерностей и механизмов амёбоидной локомоции. В результате программного эксперимента наблюдается хаотический рост нитей цитоскелета, который задаёт разнородную динамику движения модели. Фрагменты этого движения приведены на рис. 10.

На верхнем рисунке наблюдается форма модели при усиленном росте нитей цитоскелета, катализирующих процесс роста двух псевдоподий. Форма модели на среднем рисунке определяется разницей в длине нитей цитоскелета, катализирующих рост уropодий, и нитей цитоскелета, отвечающих за образование формы тела. На нижнем рисунке наблюдается фрагмент движения модели «Amoeba Proteus» при одновременном усиленном росте псевдоподий и замедленном росте уropодий.

Входными параметрами модели является количество ПКА (N) и соотношение радиусов ПКА, моделирующих «золь» и «гель» (r_2), и радиусов ПКА, моделирующих нити цитоскелета (r_1). При $N < 100$ процент корректной работы модели составляет $\approx 10\%$. При $N \geq 300$ результаты моделирования позволяют наблюдать амёбоидную локомоцию примерно в 90% случаев. При $N > 700$ скорость вычислительного процесса стремительно снижается по причине медленного роста нитей цитоскелета и примерно в 50% случаев не выдаёт ожидаемого результата, поскольку нити исчезают раньше, чем происходит взаимодействие с мембраной. Выбор $N = 300$ сделан эмпирическим путём.

На корректность модели влияет также соотношение радиусов r_2 и r_1 . Результат моделирования корректен при $1 < r_2/r_1 < 4$. При $r_2/r_1 \geq 4$ нити цитоскелета начинают образовывать витки, что приводит к некорректной работе модели. Случай $r_2/r_1 \leq 1$ не рассматривался ввиду того, что он не естественен с точки зрения соотношения соответствующих фрагментов в живой клетке. В нашей модели выбор $r_2/r_1 = 2$ сделан эмпирическим путём.

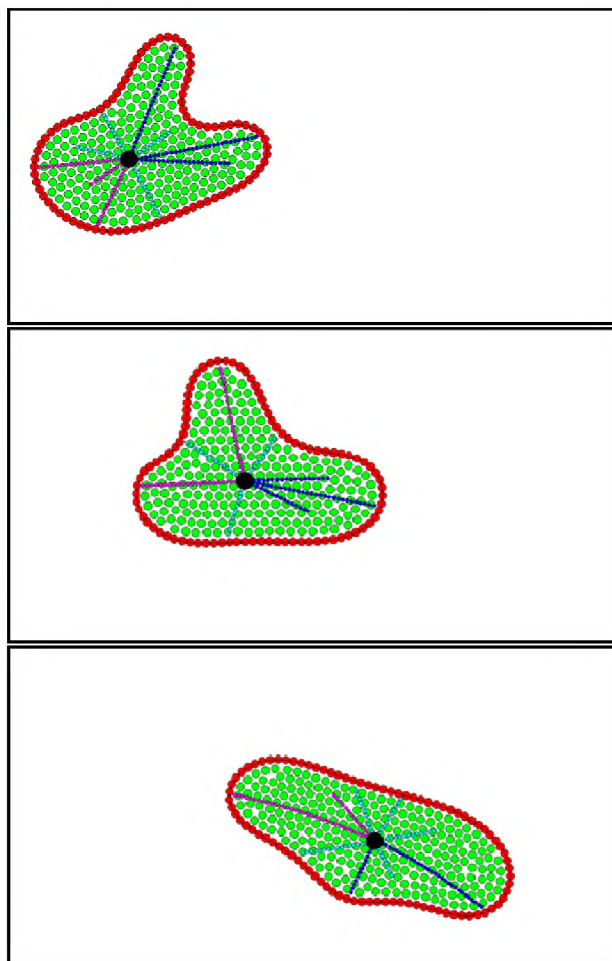


Рис. 10. Фрагменты движения модели «Amoeba Proteus»

Отметим, что число ПКА N и соотношение радиусов ПКА r_2/r_1 взаимосвязаны. При изменении одного из параметров следует повторно подбирать другой.

Заключение

В работе применён метод подвижных клеточных автоматов к моделированию амёбной подвижности, существенным преимуществом которого является возможность перехода от статической сетки к концепции соседей. В качестве объекта выбран одноклеточный биологический организм «Amoeba Proteus», рассмотрены базовые принципы локомоции, на основании которых построена модель. Найдены правила клеточно-автоматных взаимодействий согласно концепции соседства. В результате получена компьютерная модель, имитирующая амёбную локомоцию. Следует отметить, что модель является качественной, а не количественной, и позволяет продемонстрировать принципиальную возможность ПКА для моделирования амёбной локомоции.

Новизна исследований заключается в использовании существенно нового подхода к моделированию локомоции одноклеточного организма «Amoeba Proteus» — моделирования передвижения амёбы на основе цитоскелетных преобразований внутри клетки. Этот подход наиболее точно описывает процесс локомоции в живой клетке.

В дальнейшем планируется моделировать как простые, так и более сложные многоклеточные организмы, собирать данные и изучать их поведение, эмбриогенез, самоорганизацию, саморепликацию, их нервную систему, мышечную систему и т. д. Конечно,

это возможно только при более подробном биологическом анализе предметной области и с развитием программной инженерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *De Bruyn P. P. H.* Theories of amoeboid movement // Quarterly Rev. Biology. 1947. V.22. No.1. P.1–24.
2. *Howard J.* Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton. Massachusetts: Sinauer Associates, 2001. 384 p.
3. *Shih Y.-L. and Rothfield L.* The bacterial cytoskeleton // Microbiology and Molecular Biology Rev. 2006. V.70. No.3. P.729–754.
4. *Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.* Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975. 344 с.
5. *Чернавский Д. С.* Проблема происхождения жизни и мышления с точки зрения современной физики // УФН. 2000. Т.170. №2. С.157–183. <http://ufn.ru/ru/articles/2000/2/c/>
6. *De Cerqueira Gatti M.A. and de Lucena C. J. P.* Cell Simulation: an Agent-based Software Engineering Approach. Rio de Janeiro: Monografias em Ciencia da Computacao, 2008. No.18/08. 17 p.
7. *Романовский Ю. М., Теплов В. А.* Физические основы клеточного движения. Механизмы самоорганизации амебоидной подвижности // УФН. 1995. Т.165. №5. С.555–578.
8. *Schlick T.* Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide. Ed.2. N.Y.: Springer Science and Business Media, 2010. 723 p.
9. *Nishimura S. I. and Sasai M.* Modulation of the reaction rate of regulating protein induces large morphological and motional change of amoebic cell // J. Theor. Biol. 2007. No.245. P.230–237.
10. *Nishimura S. I., Ueda M., and Sasai M.* Non-Brownian dynamics and strategy of amoeboid cell locomotion // Phys. Rev. E. 2012. V.85. <http://www.biomedsearch.com/nih/Non-Brownian-dynamics-strategy-amoeboid/22680500.html>
11. *Nishimura S. I., Ueda M., and Sasai M.* Cortical factor feedback model for cellular locomotion and cytofission // PLoS Comput Biol. 2009. No.5(3): e1000310.
12. *Umedachi T., Ito K., and Ishiguro A.* Soft-bodied amoeba-inspired robot that switches between qualitatively different behaviors with decentralized stiffness control // Adaptive Behavior. 2015. V.23. P.97–108.
13. *Umedachi T., Horikiri S., Kobayashi R., and Ishiguro A.* Enhancing adaptability of amoeboid robot by synergetically coupling two decentralized controllers inspired by true slime mold // Adaptive Behavior. 2015. V.23. P.109–21.
14. *Graham-Rowe D.* Amoebalike robots for search and rescue // MIT Technology Rev. March 29, 2007. www.technologyreview.com/s/407603/amoebalike-robots-for-search-and-rescue/
15. *Doursat R., Sayama H., and Michel O.* A review of morphogenetic engineering // Natural Computing. 2013. V.12. P.517–535.
16. *Бандман О. Л.* Клеточно-автоматные модели естественных процессов и их реализация на современных компьютерах // Прикладная дискретная математика. 2017. №35. С.102–121.
17. *Psakhie S. G., Ostermeyer G. P., Dmitriev A. I., et al.* Method of movable cellular automata as a new trend of discrete computational mechanics. I. Theoretical description // Phys. Mesomechanics. 2000. No.3(2). P.5–12.

18. *Psakhie S. G., Horie Y., Ostermeyer G. P., et al.* Movable cellular automata method for simulating materials with mesostructure // *Theor. Appl. Fracture Mechanics*. 2001. V.37. No.1–3. P. 311–334.
19. *Shilko E. V., Psakhie S. G., Schmauder S., et al.* Overcoming the limitations of distinct element method for multiscale modeling of materials with multimodal internal structure // *Comput. Mater. Sci.* 2015. V. 102. P. 267–285.
20. *Жихаревич В. В., Газдюк К. П.* Алгоритм определения соседних элементов множества подвижных клеточных автоматов при условии фиксированного количества соседей // *Вестник Национального технического университета Харьковский политехнический институт. Сер. Информатика и моделирование*. 2015. № 33. С.75–82.

REFERENCES

1. *De Bruyn P. P. H.* Theories of amoeboid movement. *Quarterly Rev. Biology*, 1947, vol.22, no. 1, pp. 1–24.
2. BibAuthorHoward J. *Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton*. Massachusetts, Sinauer Associates, 2001. 384 c.
3. *Shih Y.-L. and Rothfield L.* The bacterial cytoskeleton. *Microbiology and Molecular Biology Rev.*, 2006, vol. 70, no. 3, pp. 729–754.
4. *Romanovskiy Yu. M., Stepanova N. V., and Chernavskiy D. S.* Matematicheskoye modelirovaniye v biofizike [Mathematical Modeling in Biophysics]. Moscow, Nauka Publ., 1975. 344 p. (in Russian)
5. *Chernavskiy D. S.* Problema proiskhozhdeniya zhizni i myshleniya s tochki zreniya sovremennoy fiziki [The problem of origin of life and thinking from the point of view of modern physics]. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk*, 2000, vol.170, no.2, pp.157–183. <http://ufn.ru/ru/articles/2000/2/c/> (in Russian)
6. *De Cerqueira Gatti MA. and de Lucena C. J. P.* Cell Simulation: an Agent-based Software Engineering Approach. Rio de Janeiro, Monografias em Ciencia da Computacao, 2008, no.18/08. 17 p.
7. *Romanovskiy Yu. M. and Teplov V. A.* Fizicheskiye osnovy kletochnogo dvizheniya. Mekhanizmy samoorganizatsii ameboidnoy podvizhnosti [The physical basis of cell movement. Mechanisms of amoeboid locomotion self-organization]. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk*, 1995, vol. 165, no. 5, pp. 555–578. (in Russian)
8. *Schlick T.* *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*. Ed 2. N.Y., Springer Science and Business Media, 2010. 723 p.
9. *Nishimura S. I. and Sasai M.* Modulation of the reaction rate of regulating protein induces large morphological and motional change of amoebic cell. *J. Theor. Biol.*, 2007, no.245, pp. 230–237.
10. *Nishimura S. I., Ueda M., and Sasai M.* Non-Brownian dynamics and strategy of amoeboid cell locomotion. *Phys. Rev. E*, 2012, vol.85. <http://www.biomedsearch.com/nih/Non-Brownian-dynamics-strategy-amoeboid/22680500.html>
11. *Nishimura S. I., Ueda M., and Sasai M.* Cortical factor feedback model for cellular locomotion and cytofission. *PLoS Comput Biol.*, 2009, no. 5(3): e1000310.
12. *Umedachi T., Ito K., and Ishiguro A.* Soft-bodied amoeba-inspired robot that switches between qualitatively different behaviors with decentralized stiffness control. *Adaptive Behavior*, 2015, vol. 23, pp. 97–108.
13. *Umedachi T., Horikiri S., Kobayashi R., and Ishiguro A.* Enhancing adaptability of amoeboid robot by synergetically coupling two decentralized controllers inspired by true slime mold. *Adaptive Behavior*, 2015, vol. 23, pp. 109–21.

14. *Graham-Rowe D.* Amoebalike robots for search and rescue. MIT Technology Rev., March 29, 2007. www.technologyreview.com/s/407603/amoebalike-robots-for-search-and-rescue/
15. *Doursat R., Sayama H., and Michel O.* A review of morphogenetic engineering. Natural Computing, 2013, vol. 12, pp. 517–535.
16. *Bandman O. L.* Kletочно-автоматные модели естественных процессов и их реализация на современных компьютерах [Cellular-Automata models of natural processes, implementation on supercomputers]. Prikladnaya Diskretnaya Matematika, 2017, no. 35, pp. 102–121. (in Russian)
17. *Psakhie S. G., Ostermeyer G. P., Dmitriev A. I., et al.* Method of movable cellular automata as a new trend of discrete computational mechanics. I. Theoretical description. Phys. Mesomechanics, 2000, no. 3(2), pp. 5–12.
18. *Psakhie S. G., Horie Y., Ostermeyer G. P., et al.* Movable cellular automata method for simulating materials with mesostructure. Theor. Appl. Fracture Mechanics, 2001, vol. 37, no. 1–3, pp. 311–334.
19. *Shilko E. V., Psakhie S. G., Schmauder S., et al.* Overcoming the limitations of distinct element method for multiscale modeling of materials with multimodal internal structure. Comput. Mater. Sci., 2015, vol. 102, pp. 267–285.
20. *Zhykharevych V. V. and Hazdiuk K. P.* Algoritм определения соседей элементов множества подвижных клеточных автоматов при условии фиксированного количества соседей [Algorithm for determining the neighboring elements of a set of movable cellular automata under the condition of a fixed number of neighbors]. Bull. National Technical University Kharkov Polytechnic Institute. Ser. Computer Science and Modeling, 2015, no. 33, pp. 75–82. (in Russian)