

ДИСКРЕТНЫЕ МОДЕЛИ РЕАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

УДК 519.6:576.3

ПОСТРОЕНИЕ НЕОДНОРОДНОГО МАССИВА ЯЧЕЕК
ДЛЯ ЗАДАЧ КЛЕТОЧНО-АВТОМАТНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
РОСТА И ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК БАКТЕРИЙ¹

А. А. Витвицкий

*Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН,
г. Новосибирск, Россия*

Представлен метод организации массива ячеек клеточного автомата, который позволяет моделировать динамику поверхности клеток бактерий различных форм. Основная идея метода заключается в том, что поверхность разбивается на слои ячеек, что даёт возможность изменять отдельные части структуры моделируемой поверхности, не перестраивая всю поверхность целиком. Кроме того, такая организация ячеек позволила реализовать быстрый алгоритм определения соседства ячеек, также представленный в этой работе. На основе предложенных алгоритмов реализован программный комплекс и проведены вычислительные эксперименты, которые показали эффективность предложенного подхода в задачах, где необходимо изучение двусторонней связи между процессами, приводящими к динамике поверхности, и непосредственно самой динамикой.

Ключевые слова: клеточные автоматы, самоорганизация, динамика поверхности, компьютерное моделирование, рост и деление клеток, *E.coli*.

DOI 10.17223/20710410/29/9

CONSTRUCTION OF INHOMOGENEOUS 3D MESH FOR SIMULATION
OF BACTERIAL CELL GROWTH AND DIVISION BY CELLULAR
AUTOMATA

A. A. Vitvitsky

*Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics SB RAS, Novosibirsk,
Russia***E-mail:** vitvit@ssd.sccc.ru

A method for constructing a 3D mesh for computer simulating the dynamics of a bacterial cells surface by cellular automata is presented. The idea of the proposed method is based on the dividing the cell surface into layers having the form of rings of nodes. This enables to change separate parts of the mesh structure without rebuilding the entire surface. Moreover, a fast algorithm for determining the neighbourhood of nodes on the spheroidal parts of the cell surface has been developed. The proposed algorithms have been implemented as a software package. A series of computational

¹Работа поддержана грантом РФФИ № 14-01-31425 mol_a.

experiments showed the effectiveness of the proposed method for simulation of the interactions between the complex processes inside bacterial cells, leading to dynamical change of their surface.

Keywords: *cellular automata, self-organization, surface dynamics, computer simulation, cell growth and division, E.coli.*

Введение

Механизмы, управляющие ростом и делением бактериальных клеток, до сих пор мало изучены. Доподлинно известно, что деление клетки бактерии начинается с образования Z -кольца в геометрической середине клетки (рис. 1). Z -кольцо представляет собой сложный белковый комплекс, который стягивает клетку, образуя разделительную септу, и, в конечном итоге, делит бактерию на две дочерних [1, 2]. Выбор места сборки Z -кольца (а значит, и места деления) является критически важным для жизни бактерии, так как деление в неправильном месте приводит к большой вероятности смерти дочерних клеток. Как установлено в [3], за координацию позиции сборки Z -кольца отвечают некоторые самоорганизационные механизмы, белковый состав которых известен, но точный принцип действия не до конца изучен. Последнее обстоятельство обусловлено трудностями, которые возникают при попытке отследить динамику отдельных белков, участвующих в этих механизмах, в лабораторных условиях. По этой причине исследователи интенсивно применяют компьютерное моделирование, которое помогает проверить различные теоретические модели [4–6].

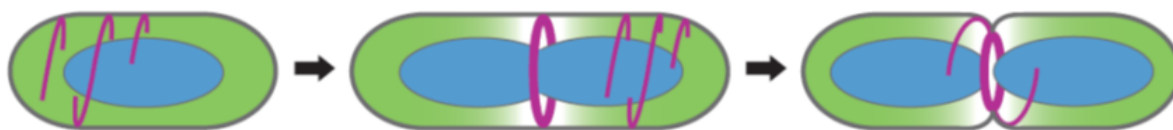


Рис. 1. Z -кольцо собирается в середине клетки, где концентрация негативных регуляторов сборки достаточно мала. Рисунок адаптирован из [1]

Однако большинство существующих моделей, которые применяются для изучения вышеупомянутых самоорганизационных механизмов, отображают процессы, происходящие в статичных структурах, имитирующих форму поверхности клетки бактерии, не изменяемую во времени. Последнее исключает прямое изучение обратной связи между самоорганизационными механизмами, приводящими к росту и делению, и самими процессами роста и деления. Данная сложность объясняется тем, что классические инструменты моделирования, используемые в таких моделях, обладают слабой эффективностью в задачах с динамикой структуры моделируемой поверхности. Например, в [7] успешно смоделирована самоорганизация системы белков MinCDE, которая контролирует выбор места сборки Z -кольца в бактериях *E.coli*. В качестве инструмента моделирования использована система дифференциальных уравнений, решаемая при помощи метода конечных элементов. Однако моделирование производилось на статичной трёхмерной сетке, которая имитировала поверхность клетки *E.coli*. В [7] смоделирован также рост клетки во время самоорганизации белков MinDE, но только в одномерном случае, что объясняется сложностью моделирования динамики поверхности в больших размерностях (при помощи выбранного инструмента моделирования).

Клеточные автоматы (КА) показали свою эффективность при моделировании многих самоорганизационных механизмов [8–10], что делает их весьма привлекательны-

ми для задач моделирования процессов, происходящих в клетках бактерий. КА является дискретной математической моделью, состоящей из:

- 1) массива ячеек, где каждая ячейка имеет координату и обладает состоянием;
- 2) правил переходов, при помощи которых ячейки изменяют свои состояния.

Кроме того, КА обладают такими неоспоримыми преимуществами, как простота составления модельных правил и естественный мелкозернистый параллелизм [11, 12]. Однако в классическом КА массив ячеек представляется в виде однородной регулярной структуры. Такая организация затрудняет моделирование структур, изменяемых во времени (например, рост и деление). Таким образом, в этой работе поставлена задача разработать метод организации неоднородного массива ячеек КА, позволяющий:

- 1) имитировать различные 3D-поверхности бактериальных клеток;
- 2) изменять структуру поверхности во времени (т. е. моделировать процессы роста и деления бактериальных клеток);
- 3) КА, использующий такой массив ячеек, должен иметь возможность моделировать какие-либо дополнительные процессы, происходящие во время роста и деления бактериальной клетки (например, самоорганизацию белков MinCDE).

1. Организация массива ячеек с неоднородной структурой

Организацию массива ячеек, предлагаемую в этой работе, можно представить в виде иерархии структур (рис. 2). На верхнем уровне располагается моделируемая поверхность (в данном случае поверхность клетки бактерии). Далее поверхность разбивается на слои (кольца), которые, в свою очередь, состоят из ячеек. Такая организация в виде колец удобна в задачах с динамикой моделируемой поверхности, так как позволяет изменять структуру поверхности, не изменяя всю поверхность целиком. Таким образом, осуществляется редукция измерений: из трёхмерного пространства поверхности (XYZ , где ось Z направлена вдоль поверхности) к двумерной плоскости кольца (XY) и далее к одномерному вектору ячеек (X).

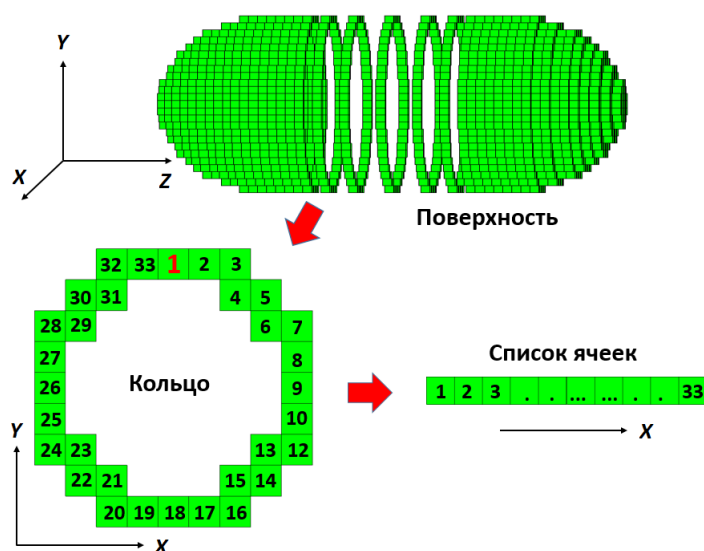


Рис. 2. Иерархия организации массива ячеек клеточного автомата

Основной структурной единицей поверхности является кольцо. Каждое кольцо характеризуется тремя параметрами: радиусом, 3D-координатой относительно поверхности и списком ячеек. Каждая ячейка из списка, в свою очередь, обладает состоянием и

2D-координатой относительно центра кольца. Относительная 2D-координата выбрана для того, чтобы при смене положения кольца в пространстве не нужно было переписывать координату каждой отдельной ячейки этого кольца. Следует отметить, что обход ячеек в кольце начинается с ячейки, имеющей максимальную по оси Y координату (позиция $\pi/2$ кольца). Этот факт важен при определении соседства ячеек и будет объяснён в п. 2.

1.1. Алгоритм построения колец

Алгоритм построения кольца ячеек на плоскости XY (рис. 3):

- 1) Плоскость разбивается на ячейки с шагом h (размер ячейки) так, что центр одной из ячеек лежит в начале координат (т.е. имеет координаты $x_i = 0$ и $y_i = 0$).
- 2) Ячейки (x_i, y_i) , для которых выполняется условие $r - h \leq d_i < r + h$, где r — заданный радиус кольца, $d_i = \sqrt{x_i^2 + y_i^2}$, образуют список ячеек данного кольца.

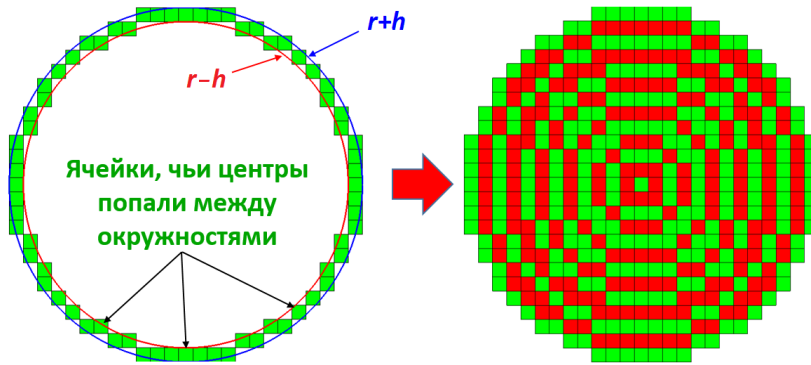


Рис. 3. Графическое представление алгоритма генерации колец ячеек и результат его работы (соседние кольца представлены чередующимися цветами)

Таким способом можно построить кольца различного радиуса, которые располагаются плотно друг к другу, не оставляя промежутков и не пересекаясь между собой (рис. 3).

Утверждение 1. Плоскость может быть плотно и без пересечений заполнена кольцами ячеек, если выполняются условия:

- 1) $r_i = a_i h$, где r_i — радиус i -го кольца, $a_i \in \mathbb{N}$, $h > 0$ — размер ячейки;
- 2) $\forall a_i \exists a_j (|a_i - a_j| = 1)$, т.е. для каждого кольца существует по крайней мере одно соседнее кольцо с радиусом, отличным на величину h , что гарантирует плотность заполнения;
- 3) $\forall i \neq j (a_i \neq a_j)$, т.е. не существует колец с одинаковыми радиусами, что гарантирует отсутствие пересечений.

Утверждение 2. Пространство может быть плотно и без пересечений заполнено кольцами ячеек, если для колец с одинаковой координатой z_i выполняется утверждение 1 и условия этого утверждения распространяются на координату z_i так, что $z_i = b_i h$, где $b_i \in \mathbb{R}$.

1.2. Алгоритм построения поверхности клетки бактерии

Клетку бактерии можно условно разделить на тело клетки и её полюсы. Тело удобно представить в виде цилиндра, а полюсы — в виде двух половин одного сфероиды (рис. 4). Таким образом, задача организации структуры, имитирующей поверхность

клетки бактерии, сводится к построению из ячеек цилиндра и двух сфероидов. Цилиндр легко составляется из колец ячеек (рис. 5, слева) и может быть определён высотой, которая задаёт число колец в цилиндре, и радиусом основания, задающим радиус всех колец цилиндра. Сфероид, в свою очередь, определяется полуосью a , которая параллельна оси координат Z , и двумя равными полуосями b и c , параллельными осям X и Y соответственно (рис. 5, справа). Построение сфероида из ячеек является более сложной задачей, чем построение цилиндра, так как дополнительно требуется определить радиус для каждого кольца.

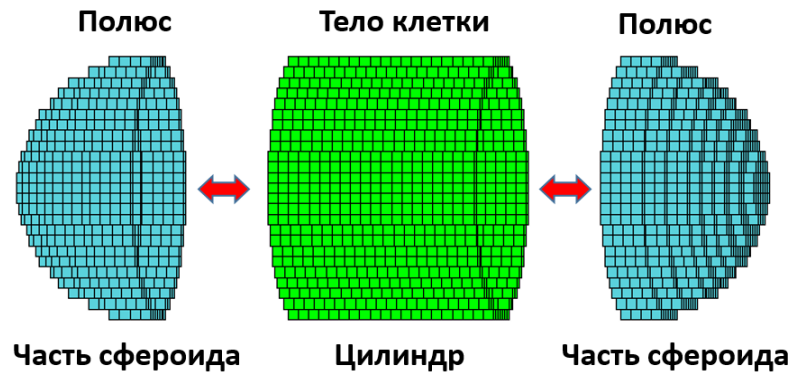


Рис. 4. Представление поверхности клетки в виде цилиндра и двух половин сфероида

Рассмотрим *алгоритм построения сфероида* (рис. 6):

- 1) В плоскости YOZ строятся два вспомогательных эллипса (вернее, только их первая четверть) с центрами в начале координат и осями $(a - h, b - h)$ и $(a + h, b + h)$, где h — размер ячейки.
- 2) На плоскость YOZ накладывается сетка с шагом h так, что один из узлов лежит в начале координат, а координаты остальных узлов больше либо равны 0.
- 3) Узлы, попавшие между вспомогательными эллипсами, определяют радиусы r_i и координаты z_i каждого из колец сфероида.

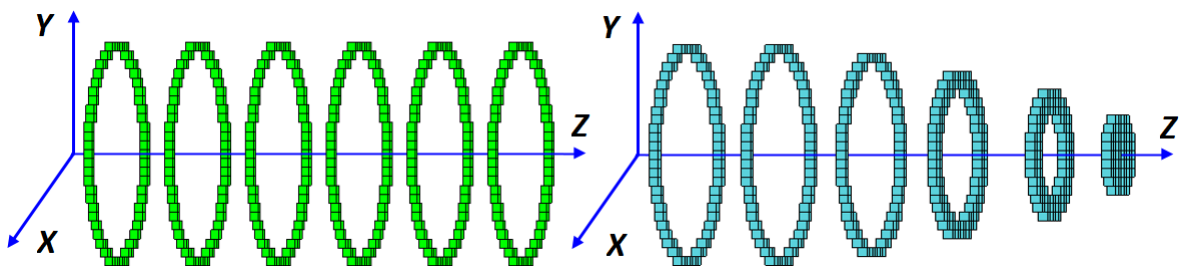


Рис. 5. Построение цилиндра (слева) и половины сфероида (справа)

Стоит отметить, что алгоритм построения сфероида идейно схож с алгоритмом построения колец, однако имеет решающее отличие: в алгоритме построения колец мы работаем в плоскости XY и по заданным параметрам определяем ячейки, составляющие кольцо, в то время как в алгоритме построения сфероида мы работаем в плоскости YZ и только определяем радиусы и координаты колец; далее по найденным параметрам уже строятся сами кольца. На рис. 6 также можно увидеть, что алгоритм построения сфероида допускает вложенные кольца (т. е. кольца с одной координатой z , но разными радиусами r_i).

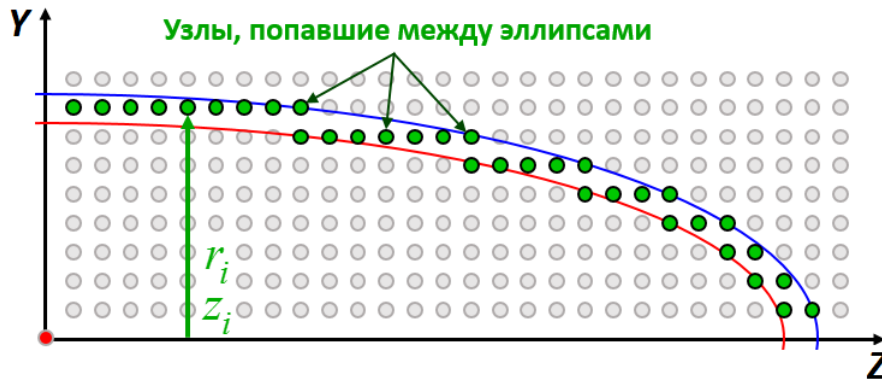


Рис. 6. Графическое представление алгоритма определения параметров колец сфероида

1.3. Примеры различных вариантов поверхностей

На рис. 7 представлены три поверхности, которые имитируют различные формы бактериальной клетки. Эти поверхности получены в результате варьирования параметров при построении цилиндра и сфероида. В правом нижнем углу изображена увеличенная поверхность, на которой можно видеть, что она состоит из отдельных ячеек. Клеточный автомат, работающий на этих массивах ячеек, моделирует процесс самоорганизации белков MinDE.

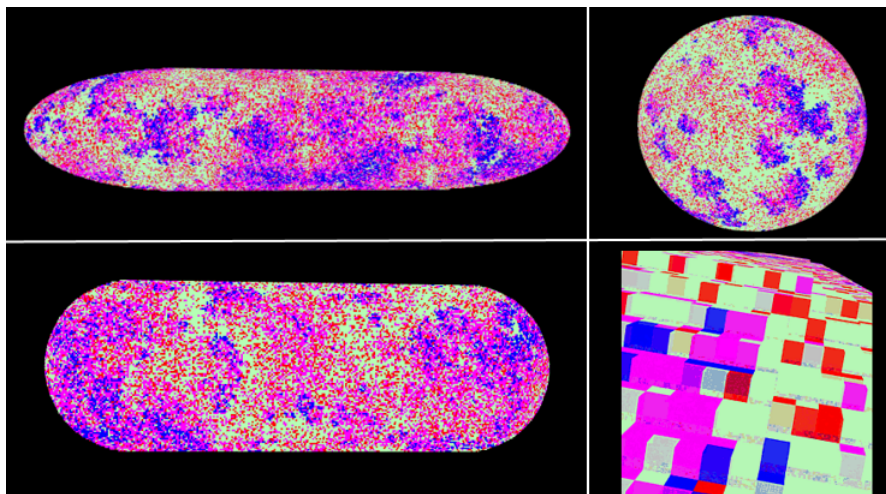


Рис. 7. Различные варианты поверхностей, моделирующих клетку

2. Алгоритм определения соседства ячеек

Задача определения соседства ячеек играет одну из ключевых ролей при составлении правил КА-модели. Вычисление соседства на регулярной решётке требует лишь расчёта смещений по индексам (особое внимание уделяется только граничным случаям). Однако ситуация кардинально меняется на неоднородной решётке, моделирующей какую-либо поверхность. Функция соседства в этом случае весьма нетривиальна, а вычисление соседства с достаточно большим радиусом может быть очень ресурсоёмкой операцией, выполнение которой, в большинстве случаев, может потребоваться на каждой итерации для каждой ячейки. Одним из способов решения этой проблемы является однократный расчёт соседства для каждой ячейки и занесение этого результата в таблицу. Однако с ростом числа ячеек и величины радиуса соседства может

потребуется громадное количество памяти, требуемое для хранения таких таблиц. К примеру, кубическая решётка со стороной в 1000 клеток и радиусом соседства 10 клеток требует $1000^3 \cdot 10^3 \cdot 8$ байт памяти (в случае 64-разрядных систем).

Кроме того, в задачах с динамикой структуры может потребоваться производить перерасчёт этих таблиц после каждого изменения структуры пространства. Поэтому одним из основных критериев, который принят при выборе метода организации неоднородного массива ячеек в этой работе, является возможность реализовать на таком массиве простой и эффективный алгоритм определения соседства.

Самый очевидный способ вычислить на трёхмерной поверхности соседство для конкретной ячейки заключается в поиске пересечения этой поверхности со сферой заданного радиуса соседства и с центром в заданной ячейке. Все ячейки поверхности, которые попали в сферу, и составляют соседство для этой ячейки. Ввиду того, что поверхность состоит из колец ячеек, задача поиска пересечения поверхности со сферой сводится к нахождению пересечения сферы с кольцами, которые являются соседними для кольца заданной ячейки. Кроме того, кольцо является симметричной фигурой, а центры всех колец, составляющих поверхность, лежат на оси Z . Поэтому все сферы, чьи центры расположены в ячейках исходного кольца, в результате пересечения с одним и тем же кольцом-соседом образуют сегменты равной длины. Таким образом, достаточно вычислить пересечения лишь одной такой сферы с кольцом-соседом, найти число ячеек, попадающих в соседство, и при помощи смещений вычислить соседство для каждой ячейки исходного кольца.

Каждое кольцо может быть рассмотрено как множество центров ячеек, лежащих на окружности (с координатой z_r^c центра своего кольца). Поэтому точки пересечения кольца-соседа и сферы могут быть найдены при помощи системы уравнений

$$\begin{cases} (x - x_s)^2 + (y - y_s)^2 + (z - z_s)^2 = r_s^2, \\ (x - x_r)^2 + (y - y_r)^2 + z_r^c = r_r^2, \end{cases} \quad (1)$$

где первое уравнение — уравнение сферы в прямоугольной системе координат; второе — уравнение окружности (кольца) в пространстве; (x_s, y_s, z_s) и r_s — координаты сферы и её радиус; (x_r, y_r, z_r^c) и r_r — координаты кольца-соседа (z_r^c — константа) и его радиус; (x, y, z) — искомые точки пересечения (или единственная точка, в случае касания).

Чтобы упростить эту систему уравнений, начало системы координат сдвигается в центр кольца-соседа, что приводит к обнулению координат $x_r = y_r = z_r^c = 0$. Координаты z точек пересечения сферы и кольца-соседа (если они существуют) имеют ту же координату z , что и кольцо-сосед. Отсюда третье слагаемое первого уравнения принимает вид $(z - z_s)^2 = z_s^2$. Если в качестве ячейки, для которой вычисляется её соседство, взять ячейку, находящуюся на позиции $\pi/2$ кольца, то координата $x_s = 0$, так как центр сферы лежит в центре этой ячейки. Таким образом, уравнение (1) принимает вид

$$\begin{cases} y = (y_s^2 + z_s^2 + r_r^2 - r_s^2)/2y_s, \\ x = \sqrt{r_r^2 - y^2}. \end{cases} \quad (2)$$

Решение системы уравнений (2) может привести к следующим результатам:

- 1) *Точки пересечения отсутствуют*: либо сфера и кольцо-сосед не пересекаются (т. е. в кольце отсутствуют соседи для заданной ячейки), либо кольцо вписано в сферу (тогда все ячейки входят в соседство).

- 2) *Одна точка пересечения*: соседом заданной ячейки является ячейка, находящаяся в кольце-соседе ближе других к точке пересечения.
- 3) *Две точки пересечения*: все ячейки, лежащие выше точек пересечения (по координате y), являются соседями заданной ячейки.

Обобщая всё вышесказанное, сформулируем алгоритм определения соседства для ячеек кольца i в кольце j :

- 1) решить уравнение (2) для ячейки, лежащей на позиции $\pi/2$ исходного кольца i ; найти длину сегмента $l = 2 \arccos(y/r_r)r_r$, полученного в результате пересечения;
- 2) при помощи полученной длины l вычислить количество n ячеек, попадающих в соседство: $n = l/L_j \cdot N_j$, где L_j — длина кольца j ; N_j — число ячеек в кольце j ;
- 3) для ячейки с индексом k исходного кольца i соседями являются n последовательно расположенных ячеек кольца j , начиная с индекса $index = (k-1)N_j/N_i - n/2$, где N_i — число ячеек в кольце i .

Последний пункт алгоритма объясняется тем, что ячейки в кольце располагаются упорядоченным образом, начиная с индекса 1 (на позиции $\pi/2$ кольца) и далее по часовой стрелке. Следует отметить, что при вычислении индексов может быть получен $index < 1$ либо $index + n > N_j$. В этом случае необходимо сделать нормализацию индексов с учётом того, что индексы замкнуты в круг, т. е. после максимального индекса N идут индексы $1, 2, \dots$ и наоборот — перед 1 идут $N, N-1, \dots$ и т. д.

Предложенный алгоритм обладает большой скоростью выполнения и не требует значительных затрат памяти, но допускает некоторую аппроксимацию при вычислении соседств маленького радиуса ($r < 3$). Однако с увеличением радиуса эта погрешность становится незначительной для большинства задач КА-моделирования (например, при вычислении концентрации вещества в некоторой точке могут быть использованы состояния сотни смежных ячеек, где ошибка из-за попадания в соседство лишних ячеек, расположенных на краю соседства, минимальна).

3. Моделирование роста и деления

Моделирование роста бактериальной клетки осуществляется вставкой новых колец в цилиндр. При этом состояния ячеек нового кольца устанавливаются в зависимости от решаемой задачи. Например, состояния могут быть установлены случайным образом с вероятностью, которая зависит от осреднённой концентрации некоторого вещества в соседних кольцах; или после вставки нового кольца может быть произведена дополнительная операция диффузии, которая сгладит концентрацию вещества в этой области. На рис. 8 (слева) изображено три последовательных кадра, которые отображают процесс роста моделируемой бактерии *E.coli* во время самоорганизации белков MinDE. В этом примере после каждой вставки нового кольца в цилиндр сразу выполнялось несколько операций диффузии.

При делении происходит сужение центральной части клетки. Сужение имитируется последовательным уменьшением радиуса колец, находящихся в центральной части цилиндра. Как и в случае со вставкой нового кольца, необходимо решить, каким способом установить состояния ячеек кольца с новым радиусом, так как в большинстве случаев после операции сужения количество ячеек в кольце уменьшается. Какие именно кольца сужать и в какой последовательности, определяется некоторой заранее заданной функцией с условием, что после всех последовательных операций сужения центральная часть поверхности моделируемой клетки примет отражённый вид её по-

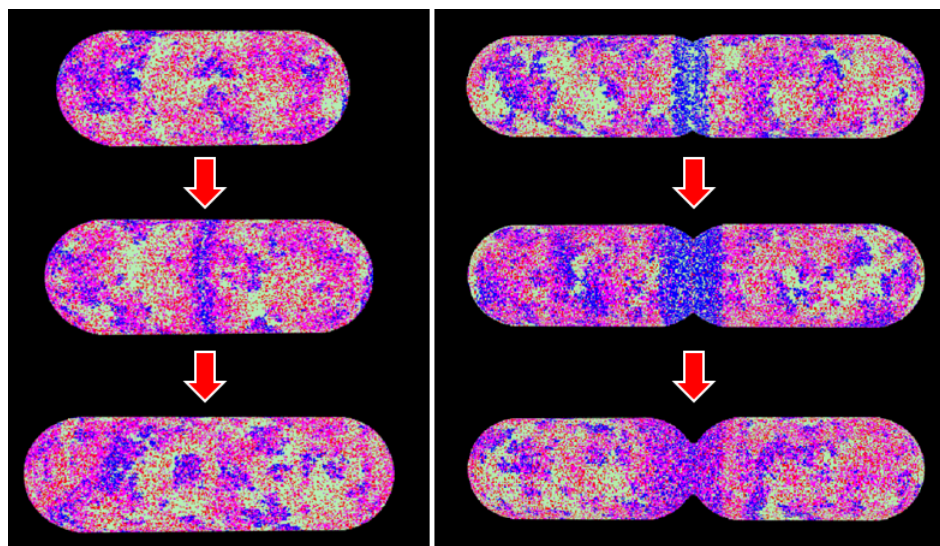


Рис. 8. Моделирование клеточного роста (слева) и деления (справа)

люсов (т. е. форму половин сфероида, обращённых друг к другу). На рис. 8 (справа) приведён пример процесса деления моделируемой клетки *E. coli*.

Заключение

Предложен метод организации массива ячеек клеточного автомата в виде иерархии (поверхность $\rightarrow$ кольца $\rightarrow$ списки ячеек), который позволяет генерировать поверхности бактериальных клеток различных форм. Основная идея метода заключается в том, что вся поверхность разбивается на кольца, состоящие из ячеек. Массив, организованный таким образом, позволяет изменять структуру моделируемой поверхности во времени (т. е. моделировать рост и деление клеток), не перестраивая при этом всю поверхность целиком. Кроме того, данный способ организации позволяет реализовать эффективный алгоритм определения соседства ячеек, не требующий значительных затрат вычислительных ресурсов, что является критически важным в задачах компьютерного моделирования.

На основе предложенного метода разработан программный комплекс на языке C++ с использованием библиотек Qt и OpenGL. При помощи этого комплекса проведены вычислительные эксперименты, которые показали, что массив ячеек, организованный таким образом, позволяет эффективно исследовать двустороннюю связь между процессами, приводящими к росту и делению бактериальных клеток, и непосредственно самими процессами роста и деления.

Следующим шагом развития метода является адаптация предложенных алгоритмов для задач моделирования поверхностей других объектов живых систем [13], например, моделирование роста и деления эукариотических клеток, моделирование динамики апикальной меристемы побега, морфогенез цианобактерий и т. п.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lutkenhaus J.* Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring // *Annu. Rev. Biochem.* 2007. No. 76. P. 539–562.
2. *Ivanov V. and Mizuuchi K.* Multiple modes of interconverting dynamic pattern formation by bacterial cell division proteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 8071–8078.

3. *Hu Z. and Lutkenhaus J.* Topological regulation of cell division in *Escherichia coli* involves rapid pole to pole oscillation of the division inhibitor MinC under the control of MinD and MinE // *Mol. Microbiol.* 1999. No. 34. P. 82–90.
4. *Витвицкий А. А.* Компьютерное моделирование процесса самоорганизации бактериальной системы белков MinCDE // *Мат. биол. и биоинф.* 2014. Т. 9. № 2. С. 453–463.
5. *Loose M.* Spatial regulators for bacterial cell division self-organize into surface waves in vitro // *Science.* 2008. V. 320. P. 789–792.
6. *Vitvitsky A.* Cellular automata simulation of self-organization in the bacterial MinCDE system // *Bull. Nov. Comp. Center, Comp. Sci.* 2014. V. 36. P. 103–113.
7. *Bonny M., Fischer-Friedrich E., Loose M., et al.* Membrane binding of MinE allows for a comprehensive description of min-protein pattern formation // *PLOS Comput. Biol.* 2013. V. 9. No. 12. P. 1–12.
8. *Бандман О. Л., Киреева А. Е.* Стохастическое клеточно-автоматное моделирование колебаний и автоволн в реакционно-диффузионных системах // *СибЖБМ.* 2015. Т. 18. № 3. С. 251–269.
9. *Kireeva A.* Parallel implementation of totalistic Cellular Automata model of stable patterns formation // *LNCS.* 2013. V. 7979. P. 347–360.
10. *Simulating Complex Systems by Cellular Automata. Understanding Complex Systems* / eds. A. G. Hoekstra, J. Kroc., P. M. A. Sloot. Berlin: Springer, 2010. 385 p.
11. *Бандман О. Л.* Мелкозернистый параллелизм в вычислительной математике // *Программирование.* 2001. № 4. С. 1–18.
12. *Bandman O.* Cellular automata diffusion models for multicomputer implementation // *Bull. Nov. Comp. Center, Computer Sci.* 2014. V. 36. P. 21–31.
13. *Витвицкий А. А.* Клеточные автоматы с динамической структурой для моделирования роста биологических тканей // *СибЖБМ.* 2014. Т. 17. № 4. С. 315–328.

REFERENCES

1. *Lutkenhaus J.* Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring. *Annu. Rev. Biochem.*, 2007, no. 76, pp. 539–562.
2. *Ivanov V. and Mizuuchi K.* Multiple modes of interconverting dynamic pattern formation by bacterial cell division proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, pp. 8071–8078.
3. *Hu Z. and Lutkenhaus J.* Topological regulation of cell division in *Escherichia coli* involves rapid pole to pole oscillation of the division inhibitor MinC under the control of MinD and MinE. *Mol. Microbiol.*, 1999, no. 34, pp. 82–90.
4. *Vitvitsky A. A.* Komp'yuternoe modelirovanie protsessa samoorganizatsii bakterial'noy sistemy belkov MinCDE [Computer simulation of self-organization in the bacterial MinCDE system]. *Math. biol. i bioinf.*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 453–463. (in Russian)
5. *Loose M.* Spatial regulators for bacterial cell division self-organize into surface waves in vitro. *Science*, 2008, vol. 320, pp. 789–792.
6. *Vitvitsky A.* Cellular automata simulation of self-organization in the bacterial MinCDE system. *Bull. Nov. Comp. Center, Comp. Sci.*, 2014, vol. 36, pp. 103–113.
7. *Bonny M., Fischer-Friedrich E., Loose M., et al.* Membrane binding of MinE allows for a comprehensive description of min-protein pattern formation. *PLOS Comput. Biol.*, 2013, vol. 9, no. 12, pp. 1–12.
8. *Bandman O. L., Kireeva A. E.* Stokhasticheskoe kletочно-avtomatnoe modelirovanie kolebaniy i avtovoln v reaktsionno-diffuzionnykh sistemakh [Stochastic cellular automata modeling of vibrations and autowaves in reaction-diffusion systems]. *Sibirskii Zhurnal Vychislitel'noi Matematiki*, 2015, vol. 18, no. 3, pp. 251–269. (in Russian)

9. *Kireeva A.* Parallel implementation of totalistic Cellular Automata model of stable patterns formation. LNCS, 2013, vol. 7979, pp. 347–360.
10. Simulating Complex Systems by Cellular Automata. Understanding Complex Systems / eds. A. G. Hoekstra, J. Kroc., P. M. A. Sloot. Berlin, Springer, 2010. 385 p.
11. *Bandman O. L.* Melkozernistyy paralelizm v vychislitel'noy matematike [Fine-grained parallelism in computational mathematics]. Programmirovaniye, 2001, no. 4, pp. 1–18.
12. *Bandman O.* Cellular automata diffusion models for multicomputer implementation. Bull. Nov. Comp. Center, Computer Sci., 2014, vol. 36, pp. 21–31.
13. *Vitvitsky A. A.* Kletochnye avtomaty s dinamicheskoy strukturoy dlya modelirovaniya rosta biologicheskikh tkaney [Cellular automata with a dynamic structure for simulating the biological tissues growth]. Sibirskii Zhurnal Vychislitel'noi Matematiki, 2014, vol. 17, no. 4, pp. 315–328. (in Russian)