



С.А. Лашин*, В.В. Суслов*,
Ю.Г. Матушкин*, Н.А. Колчанов*

Компьютерное моделирование эволюции прокариотических сообществ

«Эволюционный конструктор» (ЭК) – программный комплекс, позволяющий проводить теоретические исследования эволюции бактериальных сообществ с учетом высокой мутабельности клеток, потерь и горизонтального переноса генетического материала, видообразования, а также с учетом экологических взаимоотношений между клетками и средой обитания. В ЭК модель обладает многослойной архитектурой, каждый слой представляет собой подмодель, ответственную за описание определенного уровня биоразнообразия: генетического, метаболического, популяционного и, наконец, экоценоотического (рис. 1). Взаимодействия между моделями разных слоев четко специфицированы, при этом сами модели сохраняют относительную самостоятельность и могут различаться.

Ввиду того что количество организмов в прокариотическом сообществе и даже в отдельной популяции сообщества достаточно велико (10^9 – 10^{20}), мы не рассматриваем клетки в виде отдельных объектов¹. Элементарным объектом в нашей модели является *полиморфная популяция*, которая характеризуется *размером, обобщенным геномом и субстрат-продуктными отношениями со средой*. Слой генетического разнообразия задается как обобщенный геном популяции: набор генов, единый для всех клеток этой популяции: т. е. в одной популяции все клетки имеют одни и те же гены, различаются только аллели. Слой метаболического разнообразия задается множеством констант трех типов метаболических реакций, катализируемых клетками: утилизация субстратов, синтез продуктов и их секреция. Набор генов определяет набор констант для данной популяции, но конкретное значение константы однозначно определяется аллелем данного гена.

Метаболизм популяции определяет скорость ее роста в зависимости от количества субстратов, потреб-

¹ За редким исключением, когда понятия клетка и популяция совпадают, например, клетка – основатель новой популяции.

ленных клетками из среды и/или синтезированных самостоятельно. Для описания прироста популяции в ЭК используются модели трофических стратегий – уравнений, в которых помимо поглощенных субстратов учитываются значения констант утилизации, описываемые соответствующими генами, а также другие параметры, такие, как коэффициент смертности и скорость протока. Формулы трофических стратегий строились нами исходя из опыта построения моделей ферментативных реакций и регуляции экспрессии генов. Пример формулы трофической стратегии приведен ниже:

$$\Delta P = F_1(\vec{N}, \vec{S}, \vec{C}, P) = \sqrt{r_0 n_0(P) \cdot \sum_{i \in I_{consumed}} c_i s_i(P) - k_{flow} \cdot P - k_{death} \cdot P^2},$$

где $I_{consumed}$ – индексы специфических субстратов, утилизируемых клетками популяции; \vec{S} – вектор специфических субстратов, поглощенных клетками популяции из среды; n_0 – количество неспецифического субстрата, поглощенного клетками; r_0 – скорости утилизации единственного неспецифического субстрата (определяется соответствующим геном); \vec{C} – вектор скоростей утилизации специфических субстратов (определяются генами); P – размер популяции; k_{flow} – скорость протока; k_{death} – константа смертности.

Генетическое разнообразие описывается с помощью векторов *генетических спектров*: каждый генетический спектр описывает распределение аллелей соответствующего гена в популяции. Специальный набор операций – *арифметика генетических спектров* – описывает изменение как генетического, так и экоценоотического разнообразия. В первом случае с ее помощью моделируется появление и исчезновение новых аллелей и изменение набора генов (точечные мутации, делеции целых генов). Во втором случае путем операций объединения/разъединения спектров разных (не обязательно родственных) полиморфных популяций формируются экоценоотические группировки. С помощью арифметики генетических спектров моделируются



Рис. 1. Многослойная схема модели ЭК.

также случаи, охватывающие оба уровня биоразнообразия: выделение новых видов и горизонтальный перенос (ГП) генов. Взаимодействие популяционного и экоценоотического слоев биоразнообразия задается также через процессы *транспорта* субстратов из среды в клетку для утилизации и *транспорта* синтезированных клетками продуктов обратно в среду (где эти продукты могут быть использованы в качестве субстратов клетками других популяций).

Наконец, в экоценоотический слой входит модель среды обитания (биотопа), характеризующаяся объемом, концентрациями субстратов и скоростью протока. Эта модель описывает процессы поступления субстратов в среду, их вывод из среды и их накопление в среде. Субстраты поступают в среду двумя способами: либо извне с притоком (*неспецифические субстраты*), либо благодаря синтезирующей и секретирующей деятельности клеток, обитающих в этой среде (*специфические субстраты*). Выведение субстратов из среды происходит под действием, во-первых, оттока, во-вторых, потребления клетками. В случае если скорость пополнения субстрата превышает скорость его вывода, такой субстрат накапливается в среде.

Процесс расчета модели итеративен: на каждой итерации последовательно моделируются процессы поглощения субстратов популяциями, их утилизации и изменения численности полиморфных популяций, синтеза и секреции субстратов, обновления состояния среды. Кроме того, добавочные шаги включают моделирование мутаций,

горизонтального переноса или потери генов, а также объединение/разъединение полиморфных популяций. В ходе мутаций могут возникать новые аллели, носители которых могут обладать приспособленностью, существенно отличающейся от приспособленности родительских клеток. Менее приспособленные аллели могут элиминироваться в процессе отбора, что приводит к снижению генетического разнообразия популяции. Наконец, структура модели может перестраиваться за счет объединения/разъединения полиморфных популяций, вымирания полиморфных популяций, а также после появления популяций с новыми генетическими спектрами – как за счет появления ранее не существовавших аллелей, выполняющих новые метаболические функции, так и за счет комбинаторики аллелей при горизонтальном переносе – добавления в систему новых популяций.

Программный комплекс «Эволюционный конструктор» (evol-constructor.bionet.nsc.ru) позволяет строить и исследовать модели в двух режимах: в интерактивном, когда модель конструируется, а потом исследуется в программе с помощью GUI, и в пакетном, когда все описание начального состояния и последующих событий задается в сценарии, написанном на специально разработанном языке. События, такие, как мутации, горизонтальный перенос или потеря генов, изменение параметров окружающей среды, могут прописываться в модели как явным образом – с указанием конкретной итерации возникновения события, так и случайно – с указанием вероятности каждого события.