

Математическое моделирование морфогенеза растений*

Г.Г. Лазарева, В.В. Миронова, Н.А. Омелянчук, И.В. Шваб, В.А. Вшивков,
Д.Н. Горпинченко, С.В. Николаев, Н.А. Колчанов

УДК 519.6 573.2

Лазарева Г.Г., Миронова В.В., Омелянчук 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. , № . — С. 101–116.

Современные тенденции в биологии требуют анализа огромного массива уже накопленной информации с помощью математического моделирования биологических процессов с целью выяснения некоторых закономерностей, доказательства гипотез и предсказаний. Развитие организмов представляется особенно интересным для математического моделирования потому, что объединяет большое количество процессов разного типа, изменяющихся во времени и пространстве. В данной статье авторы проводят обзор существующих моделей процессов, происходящих во время развития растения. Произведена классификация моделей и дано описание подходов и математических методов к наиболее трудным с точки зрения моделирования задачам.

Ключевые слова: морфогенез, развитие растения, математическая модель, генетическая регуляция, деление клеток, классификация моделей, обзор.

Lazareva G.G., Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Shvab I.V., Vshivkov V.A., Gorpichenko D.N., Nikolaev S.V., Kolchanov N.A. Mathematical modeling of vegetation morphogenesis // Siberian J. of Numer. Mathematics / Sib. Branch of Russ. Acad. of Sci. — Novosibirsk, 2008. — Vol. , № . — P. 101–116.

The state-of-the-arts in biology needs the analysis of a bulk of experimental data. Mathematical modeling of biological processes is one of the ways to do it, with a purpose of revealing regularities, proving hypotheses and reasonable predictions. Evolution of organisms is especially attractive for mathematical modeling because it integrates a large number of different types of processes, whose state varies depending on time and location. In the present paper, the authors review the models of biological processes as related to plants evolution. The models have been classified and the approaches and mathematical techniques of modeling complicated problems are described.

Key words: morphogenesis, plants evolution, mathematical model, genetic regulation, cell division, model classification, review.

1. Введение

Развитие многоклеточного организма — морфогенез — представляет собой одну из наиболее сложных для моделирования задач биологии ввиду комплексности и неоднородности этого процесса. Живой организм, как динамическая система, состоит из четырех полуавтономных уровней: молекулярного, клеточного, тканевого, организменного (см. рис.).

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 007-01-00221).

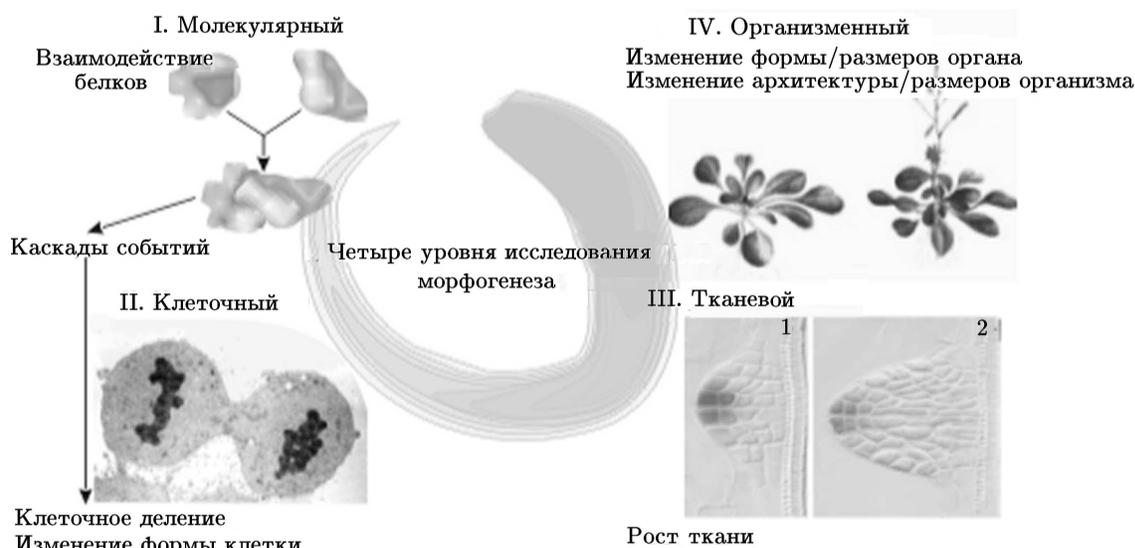


Рис. Полуавтономные уровни, на которых происходит изучение развития организмов

В основе функционирования отдельно взятой клетки лежат изменения активности генов, взаимодействия между продуктами этой активности, белками и обратное воздействие белковых продуктов на активность различных генов (регуляторные контуры в генных сетях). События на молекулярном уровне приводят к дифференцировке клеток (приобретению клеткой специфической формы и функции), их делению, а также интеграции клеточных функций, результатом которой является формирование тканей и органов, т.е. морфогенез. Взаимосвязь между клетками тканей, органов и организма в целом осуществляется с помощью транспорта и диффузии сигнальных молекул. Таким образом, моделирование морфогенеза заключается в моделировании процессов каждого уровня и последовательно переходов между ними. Для разработки подходов к моделированию морфогенеза, алгоритмов и методов математического анализа растения, по сравнению с животными, представляют собой более удобный объект ввиду меньшего количества клеточных типов и отсутствия клеточных перемещений. Несмотря на то, что в настоящее время имеется большое количество методов моделирования разных аспектов морфогенеза, разработаны отдельные программные продукты и даже языки программирования, математическое моделирование морфогенеза все еще находится в стадии становления. Каждая из существующих на сегодняшний день моделей отражает лишь фрагмент широкого диапазона процессов, происходящих во время развития организма растения. Моделирование осуществляется, как правило, в одномерной или двумерной постановке. Математические модели морфогенеза основаны на дискретных по пространству уравнениях, описывающих непрерывные во времени межклеточные потоки и процессы генетической регуляции для каждой клетки. Характерной особенностью задач морфогенеза растений является сложная геометрия, существование множественности решений, нелинейная зависимость от входных данных и параметров модели. В настоящее время существует несколько подходов к решению таких систем уравнений. Математическое моделирование в этой области знания на данный момент находится на этапе создания непрерывных моделей. Поэтому наиболее распространенным подходом является переход от пространственно-дискретной модели к ее непрерывному аналогу. В ряде случаев линеаризация полученной системы дифференциальных уравнений в частных производных позволяет получать приближенные и точные решения, исследовать влияние типов краевых условий и начальных данных на решение. При этом часто уже

при переходе к непрерывной модели изменяется описание качественного характера процесса [1]. Последующая линеаризация не позволяет точно учитывать данные экспериментов. Получаемое решение либо описывает процесс в общем виде, либо соответствует одному набору параметров задачи.

Вторым способом является сведение модели к ограниченному числу процессов. При этом традиционно процессы рассматриваются без учета их внутренней взаимосвязи друг с другом. Такое упрощение дает возможность проанализировать поведение решения в зависимости от малого числа параметров, изучить влияние отдельных факторов в отрыве от остальных, получить актуальные на данном этапе данные. Такие математические модели позволяют проанализировать динамику отдельных процессов на основе несложных алгоритмов, реализованных с помощью готовых пакетов программ, без привлечения сложной вычислительной техники.

Переход к более подробным моделям либо позволит получить более правильную качественную картину явления и изучить взаимное влияние процессов, либо обосновать правомерность использования упрощенных моделей.

Целью данного обзора был анализ накопленных к настоящему времени подходов к моделированию морфогенеза растений, классификация моделей морфогенеза растений по типам, описываемых ими биологических процессов, и описание подходов к наиболее трудным с точки зрения моделирования задачам (моделирование межклеточных взаимодействий, роста и деления клеток и определение коэффициентов модели).

2. Классификация моделей морфогенеза растения

В соответствии с уровнями, на которых происходит изучение морфогенеза организмов (см. рис.), можно выделить три класса математических моделей растения:

1. Модели, описывающие внутриклеточные процессы (1 уровень);
2. Модели, описывающие процессы, происходящие в ткани или органе (2, 3 уровни);
3. Модели архитектуры растения в целом (4 уровень).

Общие принципы описания биологических процессов в дифференциальных уравнениях различных моделей собраны в таблице и более подробно будут рассмотрены ниже. Наиболее интересными как в содержательной части, так и по методам реализации представляются обобщающие модели, описывающие процессы внутри отдельно взятой клетки и их последующее влияния на развитие целой ткани или органа.

Таблица. Описание основных биологических процессов в математических моделях

Биологический процесс	Описание в моделях	Примеры в работах
Синтез вещества	Синтез вещества под генетической регуляцией описывается при помощи обобщенной функции Хилла (6)*	[38]
	Синтез вещества под генетической регуляцией описывается при помощи сигмоидной функции (3)	[12, 10]
	Синтез вещества в биохимических реакциях описывается по закону действующих масс или рассчитывается по формуле Михаэлиса–Ментен (1)	[2, 3]
Дегградация вещества	Дегградация вещества описывается реакцией первого порядка	[2, 3, 9]
Диффузия вещества (пассивный транспорт)	Диффузия вещества описывается по закону Фика (4)	[10, 20]
Активный транспорт вещества	Поток вещества из клетки в клетку задается с учетом активного транспорта (4)	[19, 20, 23, 26]

* означает, что данный подход не был пока использован при моделировании развития растения.

2.1. Модели, описывающие внутриклеточные процессы

Модели, описывающие процессы генетической регуляции и метаболизма внутри отдельно взятой клетки, по сути, не являются моделями морфогенеза, так как в них исследуется не развитие организма как такового, а локальные внутриклеточные процессы, приводящие к изменению клетки. Молекулярные процессы, которые изучаются в таких моделях, имеют непосредственное отношение к функционированию и развитию растения и являются основой и необходимым элементом для более сложных моделей морфогенеза. К таким моделям относятся, например модели клеточного цикла или биосинтеза гормонов. Гормон растения, синтезирующийся в специализированных клетках, может с различной скоростью перемещаться по ткани и в зависимости от различных факторов (например, концентрации) по-разному влиять на другие клетки. В работе [2] описан биосинтез гормона растений, цитокинина в одномерной непрерывной модели, включающей в себя описание химических процессов для 15-ти веществ. Модель построена на основе простой химической кинетики и не учитывает какого-либо влияния внеклеточных событий. Динамика изменения концентраций веществ в биохимических реакциях описывается по закону действующих масс, следовательно, скорость протекания реакции рассчитывается по формуле Михаэлиса–Ментен:

$$g(n) = g_{\max} \frac{n}{1 + M \cdot n}, \quad (1)$$

где g — скорость реакции, g_{\max} — максимальная скорость реакции, характерная для данного вещества, n — концентрация субстрата, M — константа Михаэлиса–Ментен.

Для расчета модели [2] используется авторский пакет программ. Основной задачей данной работы был подбор параметров для описания серии экспериментальных данных. Результаты расчета модели согласуются с экспериментальными данными.

Модель сигнального пути другого гормона этилена описывает химические реакции и генетическую регуляцию в ответ на внешний (внеклеточный) источник этилена [3]. Математическая модель представлена системой из 20-ти обыкновенных дифференциальных уравнений. Проведен анализ устойчивости линеаризованной модели. Целью работы было исследовать характер изменения концентрации ключевого белка сигнального пути, ERF1, зависимой от дозы этилена. Моделирование показало, что сигнальный путь этилена обеспечивает фильтр стохастических и быстрых хаотических флуктуаций концентрации этилена, что является важным для функционирования тканей растения.

Существующий недостаток количественных данных о концентрациях веществ в тканях и, тем более в отдельных клетках, привел к развитию разнообразных методов моделирования молекулярных событий под генетической регуляцией, дающих качественную картину. Моделирование функционирования генной сети регуляции перехода к цветению при помощи нейронных сетей [4] и логической модели генной сети развития цветка [5] является примером таких методов.

2.2. Модели развития ткани растения

В отличие от моделей внутриклеточных событий, модели развития ткани растений помимо изучения динамики изменения концентрации веществ во времени также изучают динамику изменения в пространстве. Для преодоления сложностей описания процессов на разных уровнях в рамках одной математической модели разработаны следующие подходы.

Модели без учета внутриклеточных процессов. Ткань рассматривается как однородная непрерывная среда, которая функционирует по определенным законам [6, 7],

либо ткань моделируется как ансамбль клеток с определенными характеристиками. Во втором случае в модели воспроизводится рост ткани как результат увеличения размеров клеток с учетом изменения их геометрии [8].

Модели типа реакция–диффузия вещества в ткани. Определенные клетки ткани синтезируют активные вещества, морфогены. Морфогены распространяются по ткани, как изначально однородному пространству, и формируют ее неоднородность в скоростях синтеза веществ, которая интерпретируется в терминах различных клеточных типов [9]. В моделях такого вида изучается динамика концентраций морфогенов в пространстве с учетом их синтеза, регулируемого другими морфогенами, деградации и диффузии. Модели типа реакция–диффузия берут свое начало от модели Тьюринга [9], классическая модель Тьюринга с двумя веществами: активатором и ингибитором основана на системе уравнений:

$$\begin{aligned}\frac{\partial a}{\partial t} &= \frac{q_a a^2}{h} - K_a^d a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial l^2}, \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= \frac{q_h h^2}{a} - K_h^d h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial l^2},\end{aligned}\tag{2}$$

где a — концентрация активатора, h — концентрация ингибитора, D_a , D_h — коэффициенты диффузии, K_a^d , K_h^d — коэффициенты деградации, q_a , q_h — коэффициенты синтеза, l — расстояние.

С небольшими дополнениями система уравнений (2) используется для теоретического описания реальных биологических систем [9]. Модель, основанная на автокатализе активатора a и более быстро распространяющемся в пространстве ингибиторе h , дает стационарные решения с максимумами концентраций a и h , определенным образом расположенными в пространстве друг относительно друга. На границе, как правило, задается нулевой поток веществ a и h , в этом случае размеры расчетной области будут определять степень влияния граничных условий на решение модели.

Одной из современных моделей типа реакция–диффузия является модель регуляции размеров меристемы побега растения [10], в которой анализируется регуляция расположения некоторого компартмента (зоны) относительно границы ткани с учетом трех морфогенов. Распределение концентраций морфогенов взаимно регулируют их синтез, который и определяет принадлежность клеток к различным компартментам. Модель основана на гипотезе о характере взаимодействия трех морфогенов и их влияния на формирование компартментов. Стационарные решения модели согласуются с экспериментальными данными. Синтез вещества под генетической регуляцией в модели описывается при помощи сигмоидной функции

$$G(X) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{X}{\sqrt{1 + X^2}} \right),\tag{3}$$

где в качестве аргумента выступает $X = h + E_{n_1} \cdot n_1 + \dots + E_{n_n} \cdot n_n$, h — базовый уровень синтеза вещества, E_{n_i} — степень генетического воздействия регулятора i с концентрацией n_i , $i = 1, \dots, N$, где N — количество регуляторов вещества. В таком виде сигмоидная функция была определена для описания генетической регуляции экспрессии генов в работах Мелснеса [11, 12]. Функция задает комбинацию нулевого (экспрессии нет) и единичного (экспрессия есть) решения и определяет темпы изменения в экспрессии.

Пространственно-дискретные модели. В настоящее время не существует модели, достаточно полно описывающей влияние процессов генетической и гормональной регуляции на рост и развитие целого органа. В наиболее сложных моделях развития ткани

с использованием разнообразных высокотехнологичных методик удается имитировать одновременно два уровня исследуемого объекта: клеточный и молекулярный. Ткань в моделях такого типа представлена не в виде сплошной среды, а в виде области, разбитой на неделимые элементы. Каждому элементу расчетной области приписываются достаточно простые функции, описывающие определенные молекулярные процессы. Основным механизмом, определяющим развитие анализируемой ткани в таких моделях, является перемещение активных веществ с учетом правил, позволяющих имитировать реальные биологические события. Такие модели наиболее полно описывают основные биологические процессы, поэтому представляют особый интерес для специалистов различных отраслей науки и будут рассмотрены подробнее ниже (пункты 3 и 4).

2.3. Модели архитектуры растения

Существует большая группа дискретных по пространству моделей развития растений, использующих в качестве основы формализм L-систем [13]. Детерминированная контекстно-свободная L-система (D0L-система) — это упорядоченная тройка: $\langle V, \omega, P \rangle$, где V — алфавит системы; $\omega \in V^+$ — непустое слово, называемое аксиомой, V^+ — множество непустых слов над алфавитом V ; $P \subset V \times V^*$ — конечный набор правил переписывания, где V^* — множество всех слов над алфавитом V .

Параллельное применение правил оказывает определяющее влияние на формальные свойства систем переписывания и языки, генерируемые этими системами.

Введение в алфавит скобок позволяет описывать древовидные структуры. Каждая структура с помощью дополнительных правил (правил интерпретации) может интерпретироваться как пространственная.

Хотя в формализме L-систем естественным образом описываются линейные структуры (в том числе с разветвлением), в литературе имеются примеры приложений L-систем к описанию динамики структуры двумерного клеточного ансамбля [14].

Снабжение символов алфавита L-системы параметрами с дополнительными правилами приводит к параметризованным L-системам. В качестве правил для изменения параметров могут использоваться динамические модели, что приводит к гибридным L-системам.

Такие модели достаточно хорошо описывают архитектуру растения: структуру корневой системы, ветвление деревьев или филлотаксис. Развитие растения исследуется с учетом таких биологических процессов как ассимиляция углерода, транспорт (перемещение) питательных веществ и воды [15–17].

3. Описание межклеточных взаимодействий в моделях морфогенеза

Из накопленных к настоящему моменту биологических знаний следует, что для описания процессов морфогенеза необходимы специальные дискретные по пространству и непрерывные по времени модели. Именно к таким моделям относятся модели морфогенеза растений (см. п. 2.2). Причем дискретные по пространству уравнения, входящие в математическую модель, не могут быть перенесены на их непрерывный аналог без потери существенных биологических свойств.

Способ дискретизации пространства особенно важен в биологических задачах. Это обусловлено свойствами клетки: клетка имеет сложную индивидуальную геометрию, она растет и делится. В настоящее время в двумерной постановке клеточное пространство

зачастую задается однородным, а клетки — в виде квадратов или окружностей. Например, модель [18] рассматривает дискретизацию расчетной области в виде однородных квадратных клеток. Такой способ дискретизации пространства позволяет значительно упростить алгоритм поиска решения: наличие у каждой клетки (кроме клеток на границе ткани) четырех соседей исключает проблему поиска соседей, возникает возможность сквозного счета. Иногда в качестве исходного клеточного пространства выбирается поверхность органа, восстановленная на основе обработки изображений со сканирующего микроскопа с помощью специального пакета программ [12, 19].

Расчет межклеточных взаимодействий в пространственно-дискретной модели включает в себя определение потока вещества из клетки в клетку. Поток состоит из диффузионного потока и активного транспорта вещества. Как правило, диффузия задается в соответствии с законом Фика, а активный транспорт через линейную зависимость от концентрации вещества. Общий поток из i -й в j -ю клетку задается в виде [20]:

$$J_{i \rightarrow j} = D \frac{n_i - n_j}{L} + K_i^a n_i - K_j^a n_j, \quad (4)$$

где n_i , n_j — концентрации вещества, D — коэффициент диффузии, L — расстояние между центрами клеток. Расстояние между центрами масс клеток считается единичным [18]. В случае учета роста и деления клеток [21] длина клеток изменяется во времени. Рассмотрение непрерывного аналога исходной пространственно-дискретной модели позволяет получать аналитические и приближенные решения, исследовать влияние типов краевых условий и начальных данных на решение [7, 22–24].

Интересный прием сведения пространственной задачи к одномерной постановке приведен в исследовании распределения двух веществ в пшеничном зерне известной геометрии [22]. Авторы выражают площадь поперечного эллиптического сечения зерна через продольную координату. Затем записывают законы сохранения массы двух активных веществ с учетом объема клеток, межклеточного пространства и площади мембраны клетки. Полученная система непрерывных по пространству и времени уравнений аппроксимирована конечными разностями первого порядка точности. Результаты моделирования показали, что время транспорта веществ зависит от длины зерна и объема межклеточного пространства и не зависит от диаметра зерна. Созданная модель объясняет наблюдаемые явления развития зерна у разных видов злаков.

Еще одним примером сведения пространственно-дискретной модели к непрерывной модели морфогенеза является работа российских ученых под руководством академика С.В. Шестакова [25]. Математическая модель расчета расположения органов цветка в 3D цилиндрической системе координат была реализована с предположением об ингибирующем влиянии формирующегося органа на свое окружение. В ходе моделирования морфологии цветка удалось подтвердить гипотезу авторов о закономерности разметки органов в цветке. Для изучения влияния генов на расположение органов в цветке было проведено моделирование развитие цветка у некоторых мутантных растений.

Анализ существующих пространственно-дискретных и непрерывных моделей позволил вывести обобщающее дифференциальное уравнение в векторном виде для определения концентрации вещества в ткани. В случае, когда модель рассматривает наличие нескольких веществ, дифференциальное уравнение такого вида можно записать для каждого вещества. В общем, рост растений описывается с помощью закона сохранения массы и правил деления клеток. Поток рассматриваемого в моделях вещества с концентрацией n состоит из пассивной диффузии и активного транспорта: $\vec{J} = D \text{grad } n + K^a n \vec{u}$, где D — матрица коэффициентов диффузии, K^a — скорость активного транспорта вдоль направления, заданного вектором \vec{u} . Внутри клеток рассматривается

процесс деградации $K^d n$ и синтез вещества Q . Заметим, что включение в модель синтеза вещества Q позволяет учитывать регуляторные взаимодействия веществ в клетке. Полученное дифференциальное уравнение является обобщающим непрерывным аналогом исходных пространственно-дискретных моделей, рассмотренных в данном обзоре,

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\operatorname{div} \cdot \vec{J} - K^d n + Q. \quad (5)$$

Для рассматриваемых задач в основном характерны граничные условия, задающие нулевой поток на границе. При этом в качестве граничных условий обычно используются соотношения вида $\frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{\Gamma} = 0$ (см. [21]). Учет внутрисклеточного синтеза веществ должен приводить к необходимости постановки сложных нелинейных граничных условий. В работах, посвященных синтезу веществ в клетках растений, авторы ограничиваются рассмотрением клеточных ансамблей, находящихся во внутренней части растения. В некоторых постановках краевые условия зависят от свойств наблюдаемого объекта, например, с учетом определения коэффициента активного транспорта, который в каждой клетке индивидуален: $K^a(N \rightarrow j) = K_{\max}^a (1 - e^{-\alpha(\beta - n(j))})$, где α — постоянная, β — расстояние до места предполагаемого максимума вещества [19]. В работе [23] поток на границе задается как $\vec{J} \Big|_{\Gamma} = -J_0 \vec{z}$, где вектор \vec{z} определяет направление потока вещества под действием силы тяжести. Роль типа граничных условий при моделировании биологических процессов подробно изучена в статье [24], где рассмотрены как симметричные, так и асимметричные смешанные (периодические либо задающие нулевой поток на границе) граничные условия. Возможно, что процессы морфогенеза растений предполагают и другие типы граничных условий, но в опубликованных в настоящее время работах этот вопрос, как правило, не обсуждается.

Начальные данные не описываются авторами моделей морфогенеза, но из биологических представлений можно предположить, что, кроме очевидного равномерного распределения части характерных для клеток величин, необходимо некоторые свойства клеток описывать с помощью случайного распределения.

Подробнее остановимся на пространственно-дискретных моделях с учетом потока активных веществ. Как правило, такие модели не описывают взаимодействия веществ и их синтез. Примером модели с описанием двух уровней биологической системы (молекулярного и клеточного) является работа [19], в которой описаны результаты численного моделирования распределения растительного гормона ауксина в плоском слое клеток. На первом этапе на основе экспериментальных данных происходит определение границ каждой клетки. С этой целью используется авторская программа MERRYSIM, которая строит топологический граф клеток (определяются соседи каждой клетки и направление взаимодействия между ними). На втором этапе в результате численного решения системы дискретных по пространству уравнений вычислялись транспорт и деградация ауксина в ткани. Правильность решения авторы контролируют выполнением условия неотрицательности концентрации ауксина в клетках. В результате моделирования подтверждена гипотеза авторов о влиянии ауксина на морфогенез и получено хорошее качественное соответствие экспериментальным данным.

В более сложной модели изучения воздействия ауксина на ткань растения [26] исследованы перемещения ауксина с учетом локализации его транспортера (белок PIN1) в плоском слое клеток, учитывая рост и деление клеток. В модель заложено определение границ клеток с использованием периодических граничных условий. Межклеточные взаимодействия описывает система обыкновенных дифференциальных уравнений для двух веществ (гормон ауксин и белок PIN1). Модель подробно разобрана на одномерном примере. Расчетная область двумерной модели представляет собой поверхность кругового

цилиндра, на торце которого находится полусфера того же радиуса. Представленные результаты расширения модели на двумерный случай показывают хорошее качественное соответствие экспериментальным данным. В отличие от рассмотренной выше работы с фиксированным начальным распределением белка PIN1, эта модель дает хорошие результаты и при задании начального случайного распределения.

Среди двумерных моделей с учетом только межклеточных взаимодействий следует выделить плоскую модель [27]. В этой модели рассмотрены процессы диффузии ауксина и два типа белков (PIN1 и LAX), обеспечивающих его активный транспорт. На основе этой работы построена обобщенная модель с привлечением количественных данных скоростей транспорта ауксина для развития корня [20]. Расчеты с использованием этой модели подтвердили гипотезу об основополагающем значении ауксина в реакции процесса роста корня растения на силу тяготения (гравитропизм). Надо отметить, что в рассмотренных выше работах [20, 26] моделирование потока ауксина осуществляется с учетом описания транспорта сквозь мембрану клетки в зависимости от pH (показатель кислотности вещества).

Модель [28] была использована как основа для моделирования роста деревьев с учетом активного транспорта и пассивной диффузии ауксина [23]. Транспорт ауксина рассмотрен с учетом эффекта гравитропизма и сложной геометрии области. Для расчета направления активного транспорта ауксина в уравнение введено определение угла его перемещения. Предложенный подход позволил предусмотреть возможность моделирования сильно деформированных и изменяющихся во времени стволов деревьев. Результаты моделирования позволяют объяснить дифференциальный радиальный рост стволов деревьев на основе предложенного закона роста с учетом распределения ауксина.

3.1. Различные подходы к определению коэффициентов модели

Как уже говорилось, математические модели в биологии, как правило, рассматривают ограниченное количество процессов. Это обусловлено тем, что для построения более общих моделей необходимо установить значительное количество зависимостей решений задачи от параметров, найденных на основе экспериментальных данных. Несмотря на большой объем имеющихся количественных данных из экспериментов, поиск функциональных зависимостей затруднен тем, что эксперименты проводились в разных условиях и на различных объектах, соответственно результаты экспериментов не могут быть полностью сравнимы. Получение необходимых уравнений и параметров также требует использования новых нестандартных подходов к анализу данных экспериментов. В таких условиях подбор и оценка количественных данных сами по себе часто являются сложными задачами.

Практически во всех существующих моделях используются постоянные значения коэффициентов и параметров. Однако в биологических процессах параметры модели могут различаться в разных клетках, и эти различия должны выражаться с помощью функциональных зависимостей от концентрации веществ в клетках и их месторасположения в ткани растения. Все межклеточные потоки и процессы гормональной регуляции существенно неоднородны по пространству и времени, и для их описания в общем виде требуется не только задание направляющего вектора, но и определение вида функциональной зависимости от текущих значений параметров задачи. Такая неоднородность возникает как следствие соседства в расчетной области клеток с различными свойствами. Присущее биологическим процессам резкое изменение свойств от клетки к клетке невозможно описать с помощью непрерывных параметров.

В настоящее время существует ряд моделей, в которых сделана попытка введения

нелинейных по пространству и времени коэффициентов активного и пассивного транспорта. Результаты моделирования показывают, что работа в этом направлении очень плодотворна. Учет функциональных зависимостей коэффициентов межклеточных процессов позволяет с помощью моделей с упрощенной постановкой получать хорошо согласующиеся с экспериментальными данными результаты. Для частного случая, описанного в [29], разработан подход к определению коэффициента активного транспорта путем решения на каждом шаге по времени уравнения $K^a = \beta K_{\max}^a (1 - e^{-\alpha n(i)})$, где α — постоянная. На основе этого в работе [19] предложено уравнение вида $K^a(i \rightarrow j) = K_{\max}^a (1 - e^{-\alpha n(i)}) (1 - e^{-\alpha(\beta - n(j))})$ для определения коэффициента активного транспорта. Отличительной чертой рассматриваемого подхода является обобщение в описании процессов транспорта вещества с учетом относительного расстояния β до места предполагаемого максимума вещества.

Модель [18], о которой говорилось выше, рассматривает упрощенную дискретизацию расчетной области. В каждой клетке предполагается синтез ауксина и процессы диффузного обмена с соседями. Причем коэффициент диффузии нелинейно зависит от времени и потока ауксина J в клетке. В каждый момент времени для каждой клетки значение коэффициента диффузии находится из дифференциального уравнения $\partial K^p / \partial t = \alpha J^2 + \beta - \gamma K^p$, где α, β, γ — константы.

4. Моделирование роста и деления клеток

Модели морфогенеза растений и механики сплошных сред имеют много общего. Динамика внутриклеточной жидкости включает в себя активный транспорт и диффузию, имеющие непрерывный аналог в системе уравнений Навье–Стокса. Внутриклеточные процессы имеют аналог в виде уравнений химической кинетики. Тем не менее, существенным отличием задач биологии от задач механики сплошных сред является необходимость учета свойств отдельной клетки, т. е. создание специальных дискретных по пространству моделей. Каждая клетка представляет из себя многогранный объем, ограниченный жесткими стенками и заполненный гелеобразным веществом сложной структуры с переменной плотностью. Причем клетка обладает как свойствами, характерными для сплошных сред: массой, объемом, концентрацией, находящихся в клетке веществ, положением в пространстве, так и свойствами исключительно биологического характера: возрастом, генотипом, скоростью и направлением деления. Наряду с воспроизведением процессов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия модели морфогенеза должны учитывать сложную геометрию ткани растения и процессы роста и деления клеток.

В работе [26], о которой говорилось выше, подробно описана модель транспорта и деградации ауксина в плоском слое клеток, учитывающая рост и деление клетки. Клетка представляется в виде полусферы радиуса r_i . Рост клетки определяется правилом

$$\frac{dr_i}{dt} = K_{\text{growth}} r_i \left(1 - \frac{r_i}{r_{\max}} \right),$$

где параметры принимают значение $K_{\text{growth}} = 0.002$ и $r_{\max} = 2.0$. Рост клетки прекращается при достижении радиуса полусферы определенного размера. Делятся только клетки с радиусом $r_i > 0.9$. Во время деления две новые клетки сохраняют массу исходной. Клетка делится в случайном направлении и со случайным разделением по объему: $V_1 = (0.5 \pm k_{\text{diff}})V$, $V_2 = (0.5 \mp k_{\text{diff}})V$, где V — объем исходной клетки, V_1, V_2 — объемы дочерних клеток, параметр $k_{\text{diff}} \in [0, 0.2]$. После деления дочерние клетки располагаются

на расстоянии от центра материнской клетки, равном трети радиуса исходной клетки. Клетки, выходящие за границы расчетной области, исключаются из рассмотрения. Механическое межклеточное взаимодействие соседних клеток моделируется с привлечением теории упругости. Центры масс клеток считаются соединенными сжатой пружиной, растяжение которой имитирует относительное расположение клеток во время их роста. Скорость роста клеток определяется характеристиками пружины. Позиция клетки x_i определяется уравнением

$$\frac{dx_i}{dt} = K_{\text{spring}} r_i ((x_i - x_j) - d_{\text{relax}}),$$

где d_{relax} — полная длина пружины, параметры $K_{\text{spring}}^{\text{repulsive}} = 0.2$, $K_{\text{spring}}^{\text{adhesive}} = 0.0$. Длина растянутой пружины определяется с учетом перекрытия полусфер: $d_0 = f_{\text{ov}}(r_1 + r_2)$, где r_1, r_2 — радиусы дочерних клеток, $f_{\text{ov}} = 0.75$. Соседние клетки определяются на каждом временном шаге как клетки (полусферы), имеющие перекрытия, т. е. расстояние между центрами таких клеток должно быть $d_{12} < r_1 + r_2$. Предложенный способ адекватно описывает рост и деление клеток меристемы побега.

Модель [21] описывает одномерный рост меристемы корня растений. В многочисленных экспериментах показано, что скорость делений клеток корня постоянна на определенном расстоянии от специальной зоны на кончике корня, “покоящегося центра”. Таким образом, для описания скорости деления клеток можно применить кусочно-постоянную функцию

$$\theta(x(t)) = \begin{cases} \theta_0 & \text{для } 0 \leq x(t) \leq x_{\text{el}}, \\ 0 & \text{иначе,} \end{cases}$$

где $x(t)$ — позиция клетки в момент времени t , $\theta_0 > 0$ — постоянная, x_{el} — позиция точки, где клетки прекращают делиться.

Возраст клетки изменяется по закону $r(t) = \theta_0(t - t_0) + r_0$ для $t \geq t_0$, где t_0 — начальный момент времени и r_0 — постоянная. Заметим, что скорость взросления клетки постоянна: $r'(t) = \theta_0$.

Рост длины клетки определяется из дифференциального уравнения

$$\frac{dl}{dr} = g(l, r), \quad r \geq r_0, \quad l(r_0) = l_0.$$

Исходя из анализа экспериментальных данных, авторы предлагают определять скорость роста клетки кусочно-линейной функцией

$$g(l, r) = \begin{cases} g_0 l, & 0 \leq l \leq l_{\text{el}}, \\ g_1(l - l_{\text{el}}) + g_0 l, & l_{\text{el}} \leq l \leq l_{\text{sat}}, \\ (g_1(l_{\text{sat}} - l_{\text{el}}) + g_0 l) \cdot \left(1 - \frac{l - l_{\text{sat}}}{l_{\text{sat}} - l_{\text{mat}}}\right), & l_{\text{sat}} \leq l \leq l_{\text{mat}}, \\ 0 & \text{иначе,} \end{cases}$$

где $g_0, g_1, l_{\text{el}}, l_{\text{sat}}, l_{\text{mat}}$ — положительные параметры, l_{el} — длина клетки, при которой начинается удлинение, l_{sat} — длина клетки, при которой удлинение прекращается и l_{mat} — длина взрослой клетки. Замечено, что скорость деления зависит только от длины l и косвенно через значения параметров от r . В результате моделирования получены данные, соответствующие экспериментальным замерам длины корней различных видов растений при разных концентрациях двух активных веществ.

При описании развития ткани в двумерной постановке с учетом геометрии клеточных стенок [30] стенки клетки представлены в виде линейных эластичных элементов (пружин), соединенных между собой в конечных точках. Каждая пружина описывается жесткостью k и полной длиной L_n . Рост клетки на каждом шаге по времени определяется как $L_n^{t+1} = L_n^t + \lambda (L^t - L_n^t)$, где длина ограничена:

$$L_n^{t+1} = \max \{L_n^t, L_n^t + \lambda (L^t - L_n^t), (1 - \varepsilon_0) L^t\}.$$

Функция роста $\lambda \in [0, 1]$ определяется из уравнения $\lambda = R[1 - a(\hat{v} \cdot \hat{w})^2]$, где R — скорость роста, \hat{v} , \hat{w} — единичные векторы поляризации клетки и направления клеточной стенки, $a \in [0, 1]$ — степень анизотропии. При $a = 0$ клеточная стенка растет с постоянной скоростью, при $a = 1$ происходит рост стенки, расположенной вдоль вектора поляризации \hat{v} . Вектор поляризации клетки присвоен каждой клетке в начальный момент времени и определяет направление роста и деления клеток, а также распространения веществ после деления. Деление клетки осуществляется по линии, проходящей через центр масс исходной клетки в направлении вектора поляризации. Рассмотренная модель адекватно воспроизводит ключевые процессы морфогенеза: клеточное деление и координированный рост ткани в пространстве.

Работа [31] посвящена изучению процесса деления цепочки клеток в ответ на добавление большой дозы ауксина. В ходе проведенного авторами анализа экспериментальных данных было выяснено, что систему, состоящую из цепочки клеток, нельзя описать с помощью закона клеточного деления $N(t) = 2^n$, где $N(t)$ — число клеток, n — количество делений, поэтому длина цепочки клеток $N(t)$ оценивалась с помощью аппроксимации экспериментальной кривой $N(t) = N(0)e^{kt}$, где $N(0)$ — начальное количество клеток в цепочке, k — среднее время клеточного цикла. Авторам удалось построить математическую модель деления цепочки клеток, основываясь на достаточно большом количестве статистических данных. Для описания однонаправленного взаимодействия клеток возраст относительно клеточного цикла правого соседа делящейся клетки τ_{i+1} уменьшается на величину ε , определяющуюся силой сцепления $\tau_{i+1} \rightarrow \max(0, \tau_{i+1} - \varepsilon)$. Результатом этого, как ответ на сигнал делящейся клетки, будет задержка делений в соседних клетках. Таким образом, результаты анализа экспериментов и численного моделирования показали, что деление клеток в ткани зависит от величины направленного транспорта ауксина, а не от его наличия.

Заметим, что механизм деления клеток определяется не уравнениями, а совокупностью определенных правил. Такое определение модели через правила переключается с определением процесса рассеяния молекул методом Монте-Карло [32]. Одним из наиболее эффективных способов реализации моделей, построенных на правилах, определенных для каждого элемента, являются клеточные автоматы и клеточно-нейронные сети [33–36]. Сфера применения клеточных автоматов достаточно широка: задачи биологии, химии и медицины решаются этим методом с высокой степенью достоверности. Численные модели, построенные на основе клеточных автоматов, отличаются простотой алгоритмов функционирования элементов, и при их использовании не происходит накопления счетных погрешностей даже на больших временах счета. Они достаточно легко реализуются на многопроцессорных вычислительных комплексах, что обусловлено их естественным мелкозернистым параллелизмом. Среди задач морфогенеза растений хотелось бы выделить модель клеточного автомата развития меристемы побега в эмбриогенезе [37]. Развитие меристемы рассматривается под действием 4-х активных веществ: базальный сигнал, ствольной сигнал, латеральный сигнал, внешний сигнал. Правила роста (деление клеток) и развития (определение типа клетки) меристемы заданы с учетом

многочисленных экспериментальных данных генетики развития растения и напрямую связаны с профилем концентраций активных веществ в ткани. Так, период деления клетки прямопропорционален отношению концентраций стволового сигнала к латеральному и зависит от типа клетки. Направление деления квадратной клетки в двумерной модели выбирается по определенным правилам. Синтез вещества под генетической регуляцией описывается при помощи обобщенной функции Хилла:

$$H(n_i) = \frac{1 + \delta_1 \left(\frac{n_1}{k_1}\right)^{h_1} + \dots + \delta_n \left(\frac{n_n}{k_n}\right)^{h_n}}{1 + \left(\frac{n_1}{k_1}\right)^{l_1} + \dots + \left(\frac{n_n}{k_n}\right)^{l_n}}, \quad (6)$$

где n_i — концентрации веществ-регуляторов, k_i — эффективные величины концентраций регуляторов, δ_i — коэффициенты активности, h_i , l_i — параметры модели, номер регулятора в модели $i = 1, \dots, N$, где N — количество учитываемых в модели регуляторов. Модель адекватно воспроизводит стадии развития меристемы побега зародыша растения *Арабидопсис* на продольном срезе и описывает основные типы аномалий этого процесса у мутантов.

5. Выводы

Цель моделирования в биологии состоит в подтверждении или опровержении гипотезы, с помощью которой можно истолковать внутренний механизм наблюдаемых явлений. Работы в области моделирования задач морфогенеза растений в настоящее время вышли на хороший математический уровень. Параллельно развиваются как пространственно-дискретные, так и непрерывные модели. Существуют модели, дающие хорошее качественное описание процессов межклеточных потоков, роста и деления клеток, гормональной регуляции функций клеток. Отработаны механизмы учета реальной геометрии расположения клеток в ткани. Появляются математические модели в трехмерной постановке. Становлению математического моделирования в этой области биологии способствует накопление экспериментальных данных, обусловленное ростом научного интереса к изучению механизма роста растений и развитием вычислительных технологий. Работы в этой области математического моделирования имеют большие перспективы развития. Необходимо ввести в модели учет влияния различных веществ на межклеточные взаимодействия. Описание многих уже созданных моделей морфогенеза растений желательно дополнить анализом зависимости решения от параметров, например, методом продолжения по параметру [12] для более глубокого изучения свойств модели. Эта необходимость обусловлена тем, что системы уравнений, описывающие процессы морфогенеза растений, как правило, имеют несколько решений. Тем не менее, в большинстве рассмотренных в обзоре статей было получено только одно решение и не предпринято попыток получить другие решения или доказать единственность решения именно для рассматриваемого случая. Эти исследования необходимо провести для обоснования включения уже существующих апробированных моделей в будущие комплексные модели.

Кроме подтверждения гипотезы о механизме явления, математическая модель должна предсказывать новые результаты на основе этой подтвержденной гипотезы. Следовательно, построенные с использованием известных биологических данных модели должны не только воссоздавать конкретные процессы, но и описывать широкий спектр явлений. Поэтому ждет создания и реализации модель, носящая обобщенный характер с учетом всего набора протекающих в морфогенезе процессов.

Список литературы

- [1] **Яненко Н.Н.** Введение в разностные методы математической физики. Часть 1. — Новосибирск: Изд-во НГУ, 1968.
- [2] **Lexa M. et al.** Dynamics of endogenous cytokinin pools in Tobacco seedling: a modeling approach // *Annals of Botany*. — 2003. — Vol. 91. — P. 585–597.
- [3] **Diaz J. and Alvarez-Buyalla E.R.** A model of the ethylene signaling pathway and its gene response in *Arabidopsis thaliana*: Pathway cross-talk and noise-filtering properties // *Chaos*. — 2006. — Vol. 16. 023112.
- [4] **Welch S.M, Roe J. L., Dong Z.** A genetic neural network model of flowering time control in *Arabidopsis thaliana* // *Agron J.* — 2003. — Vol. 95. — P. 71–81.
- [5] **Mendoza L., Thieffry D., Alvarez-Buylla E.R.** Genetic control of flower morphogenesis in *Arabidopsis thaliana*: a logical analysis // *Bioinformatics*. — 1999. — Vol. 15, № 7–8. — P. 593–606.
- [6] **Iwamoto A., Satoh D., Furutani M., Maruyama S., Ohba H., Sugiyama M.** Insight into the basis of root growth in *Arabidopsis thaliana* provided by a simple mathematical model // *J. Plant Res.* — 2006. — Vol. 19, № 2. — P. 85–93.
- [7] **Marder M., Sharon E., Smith S. Roman B.** Theory of edges of leaves // *Europhys. Lett.* — 2003. — Vol. 62, № 4. — P. 498–504.
- [8] **Dumais J, Shaw SL, Steele CR, Long SR, Ray PM.** An anisotropic-viscoplastic model of plant cell morphogenesis by tip growth // *Int. J. Dev. Biol.* — 2006. — Vol. 50, № 2–3. — P. 209–222.
- [9] **Meinhardt H.** Models of biological pattern formation. — London: Academic Press, 1982.
- [10] **Mjolsness E., Sharp D.H. and Reinitz J.** A connectionist model of development // *J. Theor. Biol.* — 2001. — 1991. — Vol. 152. — P. 429–454.
- [11] **Jonsson H., Heisler M., Reddy G.V., Agrawal V., Gor V., Shapiro B.E., Mjolsness E., Meyerowitz E.M.** Modeling the organization of the WUSCHEL expression domain in the shoot apical meristem // *Bioinformatics*. — 2005. — Suppl. 1. — P. i232–i240.
- [12] **Николаев С.В., Колчанов Н.А., Фадеев С.И., Когай В.В., Мйолснесс Э.** Исследование одномерной модели регуляции размеров возобновительной зоны в биологической ткани // *Вычислительные технологии*. — 2006. — Т. 11, № 2. — С. 67–81.
- [13] **Prusinkiewicz P. and Lindenmayer A.** The Algorithmic Beauty of Plants. — New York, London: Springer-Verlag, 1990.
- [14] **Tuza Z. and Lindenmayer A.** Locally generated colourings of hexagonal cell division patterns: application to retinal cell differentiation // *Lindenmayer systems: Impacts on theoretical computer science, computer graphics, and developmental biology*. — Berlin: Springer-Verlag, 1992. — P. 333–350.
- [15] **Bidel L.P.R., Pages L., Riviere L.M., Pelloux G., Lorendau J.Y.** MassFlowDyn I: a carbon transport and partitioning model for root system architecture // *Ann. Bot (Lond)*. — 2000. — Vol. 85. — P. 869–886.
- [16] **Le Roux X., Lacoïnte A., Escobar-Gutierrez A., Le Dizes S.** Carbonbased models of individual tree growth: a critical appraisal // *Ann. Sci.* — 2001. — Vol. 58. — P. 469–506.
- [17] **Fruh T., Kurth W.** The hydraulic system of trees: theoretical framework and numerical simulation // *J. Theor. Biol.* — 1999. — Vol. 201. — P. 251–270.

- [18] **Rolland-Lagan A-G. and Prusinkiewicz P.** Reviewing models of auxin canalization in the context of leaf vein pattern formation in Arabidopsis // *The Plant J.* — 2005. — Vol. 44. — P. 854–865.
- [19] **de Reuille P.B., Bohn-Courseau I., Ljung K., Morin H., Carraro N., Godin C., Traas J.** Computer simulations reveal properties of the cell-cell signaling network at the shoot apex in Arabidopsis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 5. — P. 1627–1632.
- [20] **Swarup R. et al.** Root gravitropism requires lateral root cap and epidermal cells for transport and response to a mobile auxin signal // *Nat. Cell Biol.* — 2005. — Vol. 7, № 11. — P. 1057–1065.
- [21] **Chavarra-Krauser A. Schurr U.** A cellular growth model for root tips // *J. Theor. Biol.* — 2004. — Vol. 230. — P. 21–32.
- [22] **Bruggement F.J., Lebbenga K.R., Duijn B.V.** The diffusive transport of gibberellin and abscisic acid through the aleurone layer of germinating barley grain: a mathematical model // *Planta.* — 2001. — Vol. 214. — P. 89–96.
- [23] **Forest L., Padill F. Martinez S. Demongeot J. Martin J.C.** Modelling of auxin transport affected by gravity and differential radial growth // *J. Theor. Biol.* — 2005. — Vol. 241, № 2. — P. 241–251.
- [24] **Myerscough M.R.** Pattern formation in a generalized chemotactic model // *Bulletin of Mathematical biology.* — 1998. — Vol. 60. — P. 1–26.
- [25] **Алексеев Д.В. и др.** Закономерности разметки органов цветка *Arabidopsis thaliana*. Математическое моделирование // *ДАН.* — 2005. — Т. 401, № 4. — С. 570–573.
- [26] **Jonsson H., Heisler M.G., Shapiro B.E., Meyerowitz E.M., Mjolsness E.** An auxin-driven polarized transport model for phyllotaxis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, № 5. — P. 1633–1638.
- [27] **Kramer E.M.** PIN and AUX/LAX proteins: their role in auxin accumulation // *Trends Plant Sci.* — 2004. — Vol. 9, № 12. — P. 578–582.
- [28] **Kramer E.M.** A Mathematical Model of Auxin-mediated Radial Growth in Trees // *J. Theor. Biol.* — 2001. — Vol. 208. — P. 387–397.
- [29] **Mitchison G. J.** A model for vein formation in higher plants // *Proc. R. Soc. London Ser.* — 1980. — Vol. 207. — P. 79–109.
- [30] **Rudge T. and Haseloff J.** A computational model of cellular morphogenesis in plants // *ECAL.* — 2005. — LNAI 3630. — P. 78–87.
- [31] **Campanoni P., Blasius B., Nick P.** Auxin transport synchronizes the pattern of cell division in a tobacco cell line // *Plant Physiology.* — 2003. — Vol. 133. — P. 1251–1260.
- [32] **Михайлов Г.А.** Весовые методы Монте-Карло. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000.
- [33] **Бандман О.Л.** Клеточно-автоматные модели пространственной динамики // *Системная информатика.* — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2006.
- [34] **Bandman O.** Algebraic Properties of Cellular Automata: The Basis for Composition Technique // *Proc of the Intern. Conf. ACRI-2004. Lecture Notes in Computer Science.* (Eds: P.M.A. Sloot, B. Chopard, A.G. Hoekstra). — 2004. — Vol. 3305. — P. 688–697.
- [35] **Маркова В.П.** Применение модулярной арифметики для моделирования диффузии // *Автометрия.* — 2003. — Т. 39, № 3. — С. 60–71.

- [36] **Медведев Ю.Г.** Трехмерная клеточно-автоматная модель потока вязкой жидкости // Автоматрия. — 2003. — № 3. — С. 43–50.
- [37] **Akberdin I.R., Ozonov E.A., Mironova V.V., Komarov A.V., Omelyanchuk N.A., Likhoshvai V.A.** A cellular automaton to model the development of shoot apical meristem of *Arabidopsis thaliana* // Bioinformatics of Genome Regulation and Structure II. — Springer Science+Business Media, Inc. — 2006. — Vol. 2. — P. 185–189.
- [38] **Likhoshvai V.A. and Ratushny A.V.** A cellular automaton to model the development of shoot apical meristem of *Arabidopsis thaliana* // Proc. of The Fifth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. — 2006. — Vol. 2. — P. 185–189.

Институт вычислительной математики
и математической геофизики СО РАН,
просп. Акад. М.А. Лаврентьева, 6,
Новосибирск, 630090

E-mails: lazareva@ssd.sccc.ru (Г.Г. Лазарева)
vsh@ssd.sccc.ru (В.А. Вшивков)
gorpinchenko@ngs.ru (Д.Н. Горпинченко)

*Статья поступила
27 ноября 2006 г.
Переработанный вариант
10 мая 2007 г.*

Институт цитологии и генетики СО РАН,
ул. Акад. В.А. Коптюга, 10
Новосибирск, 630090,

E-mails: kviki@bionet.nsc.ru (В.В. Миронова)
nadya@bionet.nsc.ru (Н.А. Омелянчук)
nikolaev@bionet.nsc.ru (С.В. Николаев)
kol@bionet.nsc.ru (Н.А. Колчанов)

Институт вычислительных технологий СО РАН,
просп. Акад. М.А. Лаврентьева, 6,
Новосибирск, 630090,

E-mail: shva@net.ict.nsc.ru (И.В. Шваб)