

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце:

ФИО: Емельянов Сергей Геннадьевич

Должность: ректор

Дата подписания: 16.12.2021 20:49:49

Уникальный программный ключ:

9ba7d3e34c012eba476ffd2d064cf2781957ba730df3374d16f3c0ce536f0fc6

МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Юго-Западный государственный университет»

(ЮЗГУ)

Кафедра биомедицинской инженерии



МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА

Методические указания к выполнению практических занятий аспирантов направления подготовки 06.06.01. Биологические науки (Математическая биология, биоинформатика)

УДК 614.2 (076.5)

Составитель Н.М. Агарков

Рецензент

доктор технических наук, профессор *Коцарь А.Г.*

Математическая биология, биоинформатика: методические указания для выполнения практических работ аспирантов / Юго-Зап. гос. ун-т; сост. Н.М. Агарков, - Курск, 2018. - 109с.

Содержат методические указания для выполнения практических работ аспирантов. Предусматривают выполнение студентами конкретных заданий по вычислению и анализу различных показателей, заполнению статистических учетных и отчетных форм, решение типовых ситуационных задач.

Методические указания соответствуют требованиям программы, утвержденной учебно-методическим объединением по направлению подготовки 06.06.01. Биологические науки.

Предназначены для аспирантов направления подготовки 06.06.01. Биологические науки.

Текст печатается в авторской редакции

Подписано в печать 14.02.18. . Формат 60x84 1/16
Усл.печ.л. 6,34. Уч.-изд.л. 5,74. Тираж 100 экз. Заказ: 1217. Бесплатно.
Юго-Западный государственный университет.
305040. г.Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

Практическая работа №1 Решение дифференциального уравнения

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ – ЭТО ПРОСТО И ДАЖЕ УВЛЕКАТЕЛЬНО. Что нужно знать и уметь, для того чтобы научиться решать дифференциальные уравнения? Для успешного изучения диффузов вы должны хорошо уметь интегрировать и дифференцировать. Чем качественнее изучены темы **Производная функции одной переменной** и **Неопределенный интеграл**, тем будет легче разобраться в дифференциальных уравнениях. Скажу больше, если у вас более или менее приличные навыки интегрирования, то тема практически освоена! Чем больше интегралов различных типов вы умеете решать – тем лучше. Почему? Придётся много интегрировать. И дифференцировать. Также настоятельно рекомендую научиться находить **производную от функции, заданной неявно**.

В 95% случаев в контрольных работах встречаются 3 типа дифференциальных уравнений первого порядка: **уравнения с разделяющимися переменными**, которые мы рассмотрим на этом уроке; **однородные уравнения** и **линейные неоднородные уравнения**. Начиная изучать диффуры советую ознакомиться с уроками именно в такой последовательности, причём после изучения первых двух статей не помешает закрепить свои навыки на дополнительном практикуме – **уравнения, сводящихся к однородным**.

Есть еще более редкие типы дифференциальных уравнений: **уравнения в полных дифференциалах**, **уравнения Бернулли** и некоторые другие. Наиболее важными из двух последних видов являются уравнения в полных дифференциалах, поскольку помимо данного ДУ я рассматриваю новый материал – *частное интегрирование*.

Сначала вспомним обычные **алгебраические уравнения**. Они содержат переменные и числа. Простейший пример: $3x = 12$. Что значит решить обычное уравнение? Это значит, найти **множество чисел**, которые удовлетворяют данному уравнению. Легко заметить, что детское уравнение $3x = 12$ имеет единственный корень: $x = 4$. Для прикола сделаем проверку, подставим найденный корень в наше уравнение:
 $3 \cdot 4 = 12$
 $12 = 12$ – получено верное равенство, значит, решение найдено правильно.

Диффуры устроены примерно так же!

Дифференциальное уравнение первого порядка в общем случае **содержит**:

- 1) независимую переменную x ;
- 2) зависимую переменную y (функцию);
- 3) первую производную функции: y' .

В некоторых уравнениях 1-го порядка может отсутствовать «икс» или (и) «игрек», но это не существенно – **важно** чтобы в ДУ **была** первая производная y' , и **не было** производных высших порядков – y'' , y''' и т.д.

Что значит решить дифференциальное уравнение? Решить дифференциальное уравнение – это значит, найти **множество всех функций**, которые удовлетворяют данному уравнению. Такое множество функций часто имеет вид $y = f(x, C)$ (C – произвольная постоянная), который называется **общим решением дифференциального уравнения**.

Пример 1

Решить дифференциальное уравнение $xy' = y$

Полный боекомплект. С чего начать **решение**?

В первую очередь нужно переписать **производную** немного в другом виде. Вспоминаем громоздкое обозначение $y' = \frac{dy}{dx}$, которое многим из вас наверняка казалось нелепым и ненужным. В диффурах рулит именно оно!

Итак:

$$x \cdot \frac{dy}{dx} = y$$

На втором шаге смотрим, нельзя ли **разделить переменные**? Что значит разделить переменные? Грубо говоря, **в левой части** нам нужно оставить **только «игреки»**, а **в правой части** организовать **только «иксы»**. Разделение переменных выполняется с помощью «школьных» манипуляций: вынесение за скобки, перенос слагаемых из части в часть со сменой знака, перенос множителей из части в часть по правилу пропорции и т.п.

Дифференциалы dy и dx – это полноправные множители и активные участники боевых действий. В рассматриваемом примере переменные легко разделяются перекидыванием множителей по правилу пропорции:

$$\frac{dy}{y} = \frac{dx}{x}$$

Переменные разделены. В левой части – только «игреки», в правой части – только «иксы».

Следующий этап – **интегрирование дифференциального уравнения**. Всё просто, навешиваем интегралы на обе части:

$$\int \frac{dy}{y} = \int \frac{dx}{x}$$

Разумеется, интегралы нужно взять. В данном случае они табличные:

$$\ln|y| = \ln|x| + C$$

Как мы помним, к любой **первообразной** приписывается константа. Здесь два интеграла, но константу C достаточно записать один раз (*т.к. константа + константа всё равно равна другой константе*). В большинстве случаев её помещают в правую часть.

Строго говоря, после того, как взяты интегралы, дифференциальное уравнение считается решённым. Единственное, у нас «игрек» не выражен через «икс», то есть решение представлено в *неявном* виде. Решение дифференциального уравнения в неявном виде называется **общим интегралом дифференциального уравнения**. То есть, $\ln|y| = \ln|x| + C$ – это общий интеграл.

Ответ в такой форме вполне приемлем, но нет ли варианта получше? Давайте попытаемся получить **общее решение**.

Пожалуйста, **запомните первый технический приём**, он очень распространен и часто применяется в практических заданиях: *если в правой части после интегрирования появляется логарифм, то константу во многих случаях (но далеко не всегда!) тоже целесообразно записать под логарифмом*.

То есть, **ВМЕСТО** записи $\ln|y| = \ln|x| + C$ обычно пишут $\ln|y| = \ln|x| + \ln|C|$.

Зачем это нужно? А для того, чтобы легче было выразить «игрек». Используем **свойство логарифмов** $\ln a + \ln b = \ln(ab)$. В данном случае: $\ln|y| = \ln|Cx|$

Теперь логарифмы и модули можно убрать:
 $y = Cx$

Функция представлена в явном виде. Это и есть общее решение.

Ответ: общее решение: $y = Cx$, где $C = const$.

Ответы многих дифференциальных уравнений довольно легко проверить. В нашем случае это делается совсем просто, берём найденное решение $y = Cx$ и дифференцируем его:
 $y' = (Cx)' = C$

После чего подставляем $y = Cx$ и производную $y' = C$ в исходное уравнение $xy' = y$:
 $x \cdot C = Cx$

$Cx = Cx$ – получено верное равенство, значит, общее решение $y = Cx$ удовлетворяет уравнению $xy' = y$, что и требовалось проверить.

Придавая константе C различные значения, можно получить бесконечно много **частных решений** дифференциального уравнения.

Ясно, что любая из функций $y = x$, $y = -3x$, $y = \frac{x}{5}$ и т.д. удовлетворяет дифференциальному уравнению $xy' = y$.

Иногда общее решение называют *семейством функций*. В данном примере общее решение $y = Cx$, где $C = const$ – это семейство линейных функций, а точнее, семейство прямых пропорциональностей.

После обстоятельного разжевывания первого примера уместно ответить на несколько наивных вопросов о дифференциальных уравнениях:

1) *В этом примере нам удалось разделить переменные. Всегда ли это можно сделать?* Нет, не всегда. И даже чаще переменные разделить нельзя. Например, в **однородных уравнениях первого порядка**, необходимо сначала провести замену. В других типах уравнений, например, в **линейном неоднородном уравнении первого порядка**, нужно использовать различные приёмы и методы для нахождения общего решения. Уравнения с разделяющимися переменными, которые мы рассматриваем на первом уроке – простейший тип дифференциальных уравнений.

2) *Всегда ли можно проинтегрировать дифференциальное уравнение?* Нет, не всегда. Очень легко придумать «навороченное» уравнение, которое не проинтегрировать, кроме того, существуют неберущиеся интегралы. Но подобные ДУ можно решить приближенно с помощью специальных методов. Даламбер и Коши гарантируют... ..тьфу, lurkmore.to давеча начитался, чуть не добавил «с того света».

3) *В данном примере мы получили решение в виде общего интеграла $\ln|y| = \ln|x| + \ln|C|$. Всегда ли можно из общего интеграла найти общее решение, то есть, выразить «игрек» в явном виде?* Нет не всегда. Например: $y + \ln|y| = \arcsin x + xy^2 + C$. Ну и как тут выразить «игрек»?! В таких случаях ответ следует записать в виде общего интеграла. Кроме того, иногда общее решение найти можно, но оно записывается настолько громоздко и коряво, что уж лучше оставить ответ в виде общего интеграла

4) ...пожалуй, пока достаточно. В первом же примере нам встретился **ещё один важный момент**, но дабы не накрыть «чайников» лавиной новой информации, оставлю его до следующего урока.

Торопиться не будем. Еще одно простое ДУ и еще один типовой приём решения:

Пример 2

Найти частное решение дифференциального уравнения $y' = -2y$, удовлетворяющее начальному условию $y(0) = 2$

Решение: по условию требуется найти **частное решение** ДУ, удовлетворяющее заданному начальному условию. Такая постановка вопроса также называется *задачей Коши*.

Сначала находим общее решение. В уравнении нет переменной «икс», но это не должно смущать, главное, в нём есть первая производная.

Переписываем производную в нужном виде:

$$\frac{dy}{dx} = -2y$$

Очевидно, что переменные можно разделить, мальчики – налево, девочки – направо:

$$\frac{dy}{y} = -2dx$$

Интегрируем уравнение: $\int \frac{dy}{y} = -2 \int dx$

$$\ln|y| = -2x + C^*$$

Общий интеграл получен. Здесь константу я нарисовал с надстрочной звездочкой, дело в том, что очень скоро она превратится в другую константу.

Теперь пробуем общий интеграл преобразовать в общее решение (выразить «игрек» в явном виде). Вспоминаем старое, доброе, школьное: $\ln a = b \Rightarrow a = e^b$. В данном случае:

$$y = e^{-2x + C^*}$$

Константа в показателе смотрится как-то некошерно, поэтому её обычно спускают с небес на землю. Если подробно, то происходит это так. Используя свойство степеней, перепишем функцию следующим образом:

$$y = e^{C^*} \cdot e^{-2x}$$

Если C^* – это константа, то e^{C^*} – тоже некоторая константа, переобозначим её буквой C :

$$y = C e^{-2x}$$

Запомните «снос» константы – это **второй технический приём**, который часто используют в ходе решения дифференциальных уравнений.

Итак, общее решение: $y = Ce^{-2x}$, где $C = const$. Такое вот симпатичное семейство экспоненциальных функций.

На завершающем этапе нужно найти частное решение, удовлетворяющее заданному начальному условию $y(0) = 2$. Это тоже просто.

В чём состоит задача? Необходимо подобрать **такое** значение константы C , чтобы выполнялось условие $y(0) = 2$.

Оформить можно по-разному, но понятнее всего, пожалуй, будет так. В общее решение вместо «икса» подставляем ноль, а вместо «игрека» двойку:

$$2 = Ce^{-2 \cdot 0}$$

$$2 = Ce^0$$

$$2 = C \cdot 1$$

То есть, $C = 2$

Стандартная версия оформления:

$$y(0) = Ce^{-2 \cdot 0} = Ce^0 = C = 2$$

Теперь в общее решение $y = Ce^{-2x}$ подставляем найденное значение константы $C = 2$:

$y = 2e^{-2x}$ – это и есть нужное нам частное решение.

Ответ: частное решение: $y = 2e^{-2x}$

Выполним проверку. Проверка частного решения включает в себя два этапа:

Сначала необходимо проверить, а действительно ли найденное частное решение $y = 2e^{-2x}$ удовлетворяет начальному условию $y(0) = 2$? Вместо «икса» подставляем ноль и смотрим, что получится: $y(0) = 2e^{-2 \cdot 0} = 2e^0 = 2 \cdot 1 = 2$ – да, действительно получена двойка, значит, начальное условие выполняется.

Второй этап уже знаком. Берём полученное частное решение $y = 2e^{-2x}$ и находим производную: $y' = (2e^{-2x})' = 2(e^{-2x})' = 2e^{-2x} \cdot (-2x)' = -4e^{-2x}$

Подставляем $y = 2e^{-2x}$ и $y' = -4e^{-2x}$ в исходное уравнение $y' = -2y$:

$$-4e^{-2x} = -2 \cdot 2e^{-2x}$$

$-4e^{-2x} = -4e^{-2x}$ – получено верное равенство.

Вывод: частное решение найдено правильно.

Переходим к более содержательным примерам.

Пример 3

Решить дифференциальное уравнение $y' + (2y + 1)\operatorname{ctgx} = 0$

Решение: Переписываем производную в нужном нам виде:

$$\frac{dy}{dx} + (2y + 1)\operatorname{ctgx} = 0$$

Оцениваем, можно ли разделить переменные? Можно. Переносим второе слагаемое в правую часть со сменой знака:

$$\frac{dy}{dx} = -(2y + 1)\operatorname{ctgx}$$

И перекидываем множители по правилу пропорции:

$$\frac{dy}{2y + 1} = -\operatorname{ctgx} dx$$

Переменные разделены, интегрируем обе части:

$$\int \frac{dy}{2y + 1} = -\int \operatorname{ctgx} dx$$

Должен предупредить, приближается судный день. Если вы плохо изучили **неопределенные интегралы**, прорешали мало примеров, то деваться некуда – придется их осваивать сейчас.

Интеграл левой части легко найти методом подведения функции под знак дифференциала, с интегралом от котангенса справляемся стандартным приемом, который мы рассматривали на уроке **Интегрирование тригонометрических функций** в прошлом году:

$$\begin{aligned} \int \frac{dy}{2y + 1} &= -\int \frac{\cos x dx}{\sin x} \\ \frac{1}{2} \int \frac{d(2y + 1)}{2y + 1} &= -\int \frac{d(\sin x)}{\sin x} \\ \frac{1}{2} \ln |2y + 1| &= -\ln |\sin x| + \ln |C| \end{aligned}$$

В правой части у нас получился логарифм, и, согласно моей первой технической рекомендации, константу тоже следует записать под логарифмом.

Теперь пробуем упростить общий интеграл. Поскольку у нас одни логарифмы, то от них вполне можно (и нужно) избавиться. С помощью **известных свойств** максимально «упаковываем» логарифмы. Распишу очень подробно:

$$\ln |2y+1|^{\frac{1}{2}} = \ln |\sin x|^{-1} + \ln |C|$$

$$\ln \sqrt{|2y+1|} = \ln \frac{1}{|\sin x|} + \ln |C|$$

$$\ln \sqrt{|2y+1|} = \ln \left| \frac{C}{\sin x} \right|$$

Упаковка завершена, чтобы быть варварски ободранной:

$$\sqrt{|2y+1|} = \frac{C}{\sin x}$$

Можно ли выразить «игрек»? Можно. Надо возвести в квадрат обе части.

Но делать этого не нужно.

Третий технический совет: если для получения общего решения нужно возводить в степень или извлекать корни, то в *большинстве случаев* следует воздержаться от этих действий и оставить ответ в виде общего интеграла. Дело в том, что общее решение будет смотреться просто ужасно – с большими корнями, знаками \pm и прочим трэшем.

Поэтому ответ запишем в виде общего интеграла. Хорошим тоном считается представить его в виде $F(x,y) = C$, то есть, в правой части, по возможности, оставить только константу. Делать это не обязательно, но всегда же выгодно порадовать профессора ;-)

Ответ: общий интеграл: $\sqrt{|2y+1|} \cdot \sin x = C$, где $C = const$

! Примечание: *общий интеграл любого уравнения можно записать не единственным способом. Таким образом, если ваш результат не совпал с заранее известным ответом, то это еще не значит, что вы неправильно решили уравнение.*

Общий интеграл тоже проверяется довольно легко, главное, уметь находить **производную от функции, заданной неявно**. Дифференцируем ответ:

$$(\sqrt{|2y+1|} \cdot \sin x)' = (C)'$$

$$(\sqrt{|2y+1|})' \cdot \sin x + \sqrt{|2y+1|} \cdot (\sin x)' = 0$$

$$\frac{1}{2\sqrt{|2y+1|}} \cdot |2y+1|' \cdot \sin x + \sqrt{|2y+1|} \cdot \cos x = 0$$

$$\frac{1}{2\sqrt{|2y+1|}} \cdot (\pm 2y)' \cdot \sin x + \sqrt{|2y+1|} \cdot \cos x = 0$$

$$\pm \frac{y'}{\sqrt{|2y+1|}} \cdot \sin x + \sqrt{|2y+1|} \cdot \cos x = 0$$

Умножаем оба слагаемых на $\sqrt{|2y+1|}$:

$$\pm \sqrt{|2y+1|} \cdot \frac{y'}{\sqrt{|2y+1|}} \cdot \sin x + \sqrt{|2y+1|} \cdot \sqrt{|2y+1|} \cdot \cos x = 0$$

$$\pm y' \sin x + |2y+1| \cdot \cos x = 0$$

$$\pm y' \sin x \pm (2y+1) \cdot \cos x = 0$$

$$y' \sin x + (2y+1) \cdot \cos x = 0$$

И делим на $\sin x$:

$$\frac{y' \sin x}{\sin x} + \frac{(2y+1) \cdot \cos x}{\sin x} = 0$$

$$y' + (2y+1) \operatorname{ctgx} = 0$$

Получено в точности исходное дифференциальное уравнение $y' + (2y+1) \operatorname{ctgx} = 0$, значит, общий интеграл найден правильно.

Пример 4

Найти частное решение дифференциального уравнения $y \ln y + xy' = 0$, удовлетворяющее начальному условию $y(1) = e$. Выполнить проверку.

Это пример для самостоятельного решения.

Напоминаю, что алгоритм состоит из двух этапов:

- 1) нахождение общего решения;
- 2) нахождение требуемого частного решения.

Проверка тоже проводится в два шага (см. образец в Примере №2), нужно:

- 1) убедиться, что найденное частное решение удовлетворяет начальному условию;
- 2) проверить, что частное решение вообще удовлетворяет дифференциальному уравнению.

Контрольные вопросы:

1. Дифференциальные уравнения.
2. Производная функции одной переменной.
3. Неопределенный интеграл.
4. производную от функции, заданной неявно.
5. уравнения с разделяющимися переменными.
6. однородные уравнения.
7. уравнения в полных дифференциалах.

Практическая работа № 2 Логистическое уравнение

Логистическое уравнение, также известное, как **уравнение Ферхюльста** (по имени впервые сформулировавшего его бельгийского математика), изначально появилось при рассмотрении модели роста численности населения.

Исходные предположения для вывода уравнения при рассмотрении популяционной динамики выглядят следующим образом:

- скорость размножения популяции пропорциональна её текущей численности, при прочих равных условиях
- скорость размножения популяции пропорциональна количеству доступных ресурсов, при прочих равных условиях. Таким образом, второй член уравнения отражает конкуренцию за ресурсы, которая ограничивает рост популяции.

Обозначая через P численность популяции (в экологии часто используется обозначение N), а время — t , модель сводится к дифференциальному уравнению:

$$\frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{K}\right)$$

где параметр r характеризует скорость роста (размножения), а K — поддерживающую ёмкость среды (то есть, максимально возможную численность популяции). Исходя из названия коэффициентов, в экологии часто различают две стратегии поведения видов:

- r -стратегия предполагает бурное размножение и короткую продолжительность жизни особей
- а K -стратегия — низкий темп размножения и долгую жизнь.

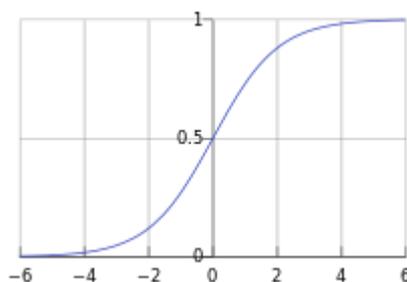


Рис.2

Логистическая кривая для $K=1$ и $P_0=0,5$

Точным решением уравнения (где P_0 — начальная численность популяции) является *логистическая функция*, S-образная кривая, (логистическая кривая):

$$P(t) = \frac{K P_0 e^{rt}}{K + P_0 (e^{rt} - 1)}$$

где

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = K.$$

Ясно, что в ситуации «достаточного объёма ресурсов», то есть пока $P(t)$ много меньше K , логистическая функция поначалу растёт приблизительно экспоненциально:

$$\frac{P(t)}{P_0 e^{rt}} = \frac{K}{K + P_0 (e^{rt} - 1)} = \frac{1}{1 + \frac{P_0}{K} (e^{rt} - 1)}$$

Аналогично, при «исчерпании ресурсов» ($t \rightarrow \infty$) разность $K - P(t)$ экспоненциально убывает с таким же показателем.

Почему Ферхюльст назвал уравнение логистическим, остается неизвестным. В 1924 году Раймонд Перл применил уравнение для описания автокаталитических реакций.

Дискретным аналогом логистического уравнения является логистическое отображение.

Логистическое отображение

[6] Логистическое отображение (также **квадратичное отображение** или **отображение Фейгенбаума**) — это полиномиальное отображение, которое описывает, как меняется численность популяции с течением времени. Его часто приводят в пример того, как из очень простых нелинейных уравнений может возникать сложное, хаотическое поведение. Логистическое отображение — дискретный аналог непрерывного логистического уравнения Ферхюльста; оно отражает тот факт, что прирост популяции происходит в дискретные моменты времени.

Математическая формулировка отображения

$$x_{n+1} = r x_n (1 - x_n)$$

где:

x_n принимает значения от 0 до 1 и отражает численность популяции в n -ом году, а x_0 обозначает начальную численность (в год номер 0);

r — положительный параметр, характеризующий скорость размножения (роста) популяции.

Иногда эта формулировка называется отображением Ферхюльста (или Ферхюльста-Пирла), а логистическим отображением называется другая, но эквивалентная по свойствам формула:

$$x_{n+1} = 1 - \lambda x_n^2$$

Это нелинейное отображение описывает два эффекта:

- с одной стороны, когда численность популяции мала, она размножается со скоростью, пропорциональной этой численности;
- с другой стороны, поскольку популяция обитает в среде с ограниченной «ёмкостью», то при росте плотности популяции скорость размножения падает, возрастает конкуренция и смертность.

Одним из недостатков использования отображения в качестве демографической модели является тот факт, что при некоторых начальных значениях и величинах параметров отображение даёт отрицательные значения численности популяции. Этому недостатка лишена дискретная модель Рикера, которая также демонстрирует хаотическое поведение.

Контрольные вопросы

1. Уравнение Ферхюльста.
2. Логистическое отображение
3. Отображение Ферхюльста
4. Логистическая функция

Практическая работа № 3 Дискретные модели популяций с неперекрывающимися поколениями

Для популяций, поколения которых можно считать неперекрывающимися (при постоянстве основных факторов среды), уравнение превращается в уравнение 1-го порядка

$$N_{t+1} = F(N_t)$$

или, в более распространенной форме,

$$N_{t+1} = N_t f(N_t).$$

Из естественных соображений на функцию F сразу же накладываются определенные ограничения. Так как по своему биологическому смыслу ясно, что для всех допустимых N F задает (однозначное) отображение полуоси в себя. Естественно считать, что и при малых значениях N численность популяции возрастает, т. е. в некоторой окрестности нуля — возрастающая функция. С другой стороны, ограниченность всякого реального ресурса популяции требует, чтобы, когда N приближается к K , численность популяции не росла. Типичный вид графика изображен на рис. 5, а.

Таким образом, функция заведомо не монотонна на всей полуоси и задаваемое ею отображение не является взаимно однозначным.

Можно предположить целый ряд конкретных видов функции $F(N)$, описывающей динамику роста. Так, формальный разностный аналог логистического уравнения

$$dN/dt = rN(1 - N/K)$$

принимает вид

$$N_{t+1} = N_t [1 + r(1 - N_t/K)],$$

где параметрам r и K придается тот же смысл, что и в логистическом уравнении.

Однако, если в какой-либо момент времени N_t превосходит величину K , то уравнение (2.3) дает отрицательное значение N_{t+1} . В непрерывном прототипе этого не происходит, т. е., с этой точки зрения, уравнение (2.3) биологически некорректно.

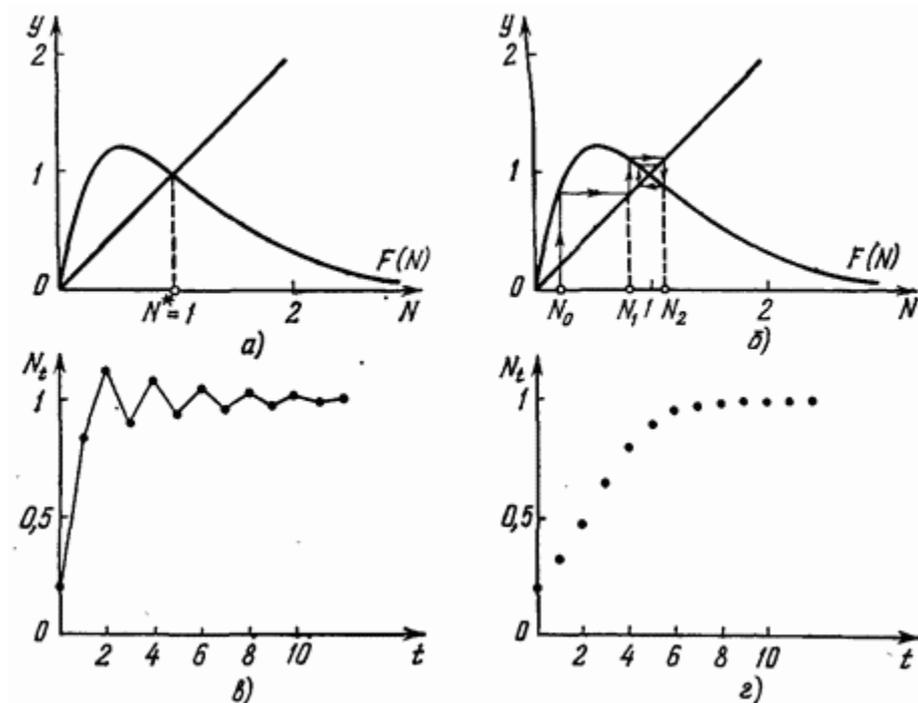


Рис. 5. Равновесная точка уравнения (2.4) с а) равновесие N отыскивается как точка пересечения кривой с прямой (диаграмма Ламерея); б) графическое определение последовательных значений (лестница Ламерея); а) затухающие колебания, сходящиеся к равновесию; г) траектория, монотонно сходящаяся к

От подобной «некорректности» избавлено уравнение

$$N_{t+1} = N_t \exp \{r(1 - N_t/K)\}, \quad (2.4)$$

которое, также можно считать разностным аналогом логистического закона роста. В последнее время имели место удачные попытки моделирования динамики некоторых лабораторных и естественных популяций насекомых посредством трехпараметрического уравнения

$$N_{t+1} = N_t \lambda [1 + aN_t]^{-b},$$

где параметры a и b отражают эффекты самолимитирования популяции по численности.

В различных работах предлагались и другие виды уравнений (2.2) применительно к анализу динамики популяций. Мы не станем их перечислять, а укажем лишь общие методы исследования устойчивости в таких уравнениях.

Решением (или траекторией) уравнения (2.2) является любая последовательность значений удовлетворяющая данному разностному соотношению при каждом t . Очевидно, различным начальным

значениям соответствуют различные решения. Устойчивость решений можно определить так же, как устойчивость по Ляпунову решений дифференциального уравнения: при достаточно малых отклонениях начального значения новое решение мало отличается от исходного. Или же, на формальном языке, решение уравнения (2.2) называется устойчивым, если для любого, сколь угодно малого найдется такое, что как только, для всех точек соответствующих траекторий при выполняется

Аналогично можно распространить на разностное уравнение и определения асимптотической устойчивости, устойчивости в некоторой области и глобальной, или абсолютной, устойчивости, однако в анализе разностных уравнений существует и несколько иная терминология, которой мы коснемся ниже. Вводимые понятия будут иллюстрироваться примерами поведения траекторий уравнения (2.4).

Если существует решение вида

$$N_t \equiv \text{const} = N^* \quad (2.6)$$

— равновесие то оно должно удовлетворять уравнению

$$N^* = F(N^*).$$

Если решение (2.6) устойчиво, его называют устойчивой точкой (рис. 5, в, г).

В общем случае равновесие возможно, если уравнение (2.7) имеет хотя бы один положительный корень N .

Чтобы исследовать поведение траектории в окрестности этого равновесия, положим $x_t = N_t - N^*$ и, как и в непрерывном случае, линеаризуем уравнение (2.2), разлагая функцию F в ряд по степеням x_t отбрасывая члены порядка и выше. Получим

$$x_{t+1} = \left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} x_t + O(x_t^2).$$

По соображениям о сходимости геометрической прогрессии отсюда немедленно следует, что или в зависимости от того, меньше или больше единицы абсолютное значение производной $\left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*}$. Таким образом, равновесие N (асимптотически) устойчиво, если

$$\left| \left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} \right| < 1,$$

— в этом случае N является предельной точкой всех достаточно близких траекторий — и неустойчиво, если

$$\left| \left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} \right| > 1.$$

Если

$$\left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} = 0,$$

то в предыдущих условиях его следует заменить на если и это значение равно нулю, то оно заменяется на и т. д.

Случай

$$\left| \left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} \right| = 1$$

также требует дополнительного исследования членов более высокого порядка в разложении (2.8).

В общем случае условия (2.9) и (2.10) могут быть уточнены; а именно, при

$$0 < \left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} < 1$$

отклонения от равновесия исчезают монотонно, а когда

$$-1 < \left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} < 0,$$

то происходят затухающие колебания возле N ; при

$$\left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} > 1 \quad (2-10a)$$

отклонение от равновесия монотонно растет, а когда

$$\left(\frac{dF}{dN} \right)_{N^*} < -1,$$

то происходят нарастающие по амплитуде колебания возле

Пример. Для уравнения (2.4) равновесие (2.6) ищется как решение

$$\exp \left\{ r \left(1 - \frac{N^*}{K} \right) \right\} = 1,$$

откуда следует, что единственное равновесное значение существует при любом r . Условия (2.10) показывают, что равновесие неустойчиво, когда $r > 1$ или $r < -1$, а из (2.9) следует, что при $r < 1$ имеет место устойчивая точка. Точнее говоря, отклонения от равновесия убывают монотонно, когда $r < 1$ (рис. 5, г), и колебательно, когда $r < -1$ (рис. 5, в).

Изложенный метод позволяет установить сходимость траекторий к равновесию N лишь при достаточно малых отклонениях от равновесия начального значения. Глобальный характер поведения траекторий — как и для обыкновенных дифференциальных уравнений — устанавливается отысканием соответствующих функций Ляпунова. В нашем примере такой функцией может служить функция

$$V_t = (N_t - K)^2.$$

Действительно, V_t обладает всеми свойствами функции Ляпунова: $V_t \geq 0$ и имеет минимум при $N_t = K$.

2) приращение ΔV_t на траектории уравнения (2.4) есть

$$\begin{aligned} \Delta V_t &= V_{t+1} - V_t = (N_{t+1} - N_t)(N_{t+1} + N_t - 2K) = \\ &= K^2 n_t [\exp \{r(1 - n_t)\} - 1][n_t \exp \{r(1 - n_t)\} + n_t - 2], \end{aligned}$$

где

$$n_t = N_t / K.$$

Контрольные вопросы

1. Дискретные модели популяций с неперекрывающимися поколениями
2. Уравнение 1-го порядка
3. Равновесная точка уравнения
4. Трехпараметрического уравнения
5. Устойчивость по Ляпунову
6. Глобальный характер поведения траекторий

откуда Полагая получаем . Таким образом, мы получили решение системы

$$x_1^{(1)} = e^t, \quad x_2^{(1)} = -e^t/2.$$

Составляем далее систему (3) для корня и определяем

$$-2\alpha_1^{(2)} + 2\alpha_2^{(2)} = 0, \quad \alpha_1^{(2)} - \alpha_2^{(2)} = 0,$$

откуда Получаем второе решение системы

$$x_1^{(2)} = e^{4t}, \quad x_2^{(2)} = e^{4t}.$$

Общее решение системы будет (см. (6))

$$x_1 = C_1 e^t + C_2 e^{4t}, \quad x_2 = -\frac{1}{2} C_1 e^t + C_2 e^{4t}.$$

II. Корни характеристического уравнения различные, но среди них есть комплексные. Пусть среди корней характеристического уравнения имеется два комплексных сопряженных корня:

$$k_1 = \alpha + i\beta, \quad k_2 = \alpha - i\beta.$$

Этим корням будут соответствовать решения

$$\begin{aligned} x_j^{(1)} &= \alpha_j^{(1)} e^{(\alpha + i\beta)t} & (j = 1, 2, \dots, n), \\ x_j^{(2)} &= \alpha_j^{(2)} e^{(\alpha - i\beta)t} & (j = 1, 2, \dots, n). \end{aligned}$$

Коэффициенты определяются из системы уравнений (3).

Так же как можно показать, что действительные и мнимые части комплексного решения тоже являются решениями. Таким образом, мы получаем два частных решения

$$\begin{aligned} \bar{x}_j^{(1)} &= e^{\alpha t} (\lambda_j^{(1)} \cos \beta x + \lambda_j^{(2)} \sin \beta x), \\ \bar{x}_j^{(2)} &= e^{\alpha t} (\bar{\lambda}_j^{(1)} \sin \beta x + \bar{\lambda}_j^{(2)} \cos \beta x), \end{aligned}$$

где — действительные числа, определяемые через Соответствующие комбинации функций (9) войдут в общее решение системы.

Пример 2. Найти общее решение системы

$$\frac{dx_1}{dt} = -7x_1 + x_2, \quad \frac{dx_2}{dt} = -2x_1 - 5x_2.$$

Решение. Составляем характеристическое уравнение

$$\begin{vmatrix} -7-k & 1 \\ -2 & -5-k \end{vmatrix} = 0$$

или и находим его корни

$$k_1 = -6 + i, \quad k_2 = -6 - i.$$

Подставляя в систему (3), находим

$$\alpha_1^{(1)} = 1, \quad \alpha_2^{(1)} = 1 + i.$$

Пишем решение (7):

$$x_1^{(1)} = e^{(-6+i)t}, \quad x_2^{(1)} = (1+i)e^{(-6+i)t}.$$

Подставляя в систему (3), находим

$$\alpha_1^{(2)} = 1, \quad \alpha_2^{(2)} = 1 - i.$$

Получим вторую систему решений (8):

$$x_1^{(2)} = e^{(-6-i)t}, \quad x_2^{(2)} = (1-i)e^{(-6-i)t}.$$

Перепишем решение (7):

$$x_1^{(1)} = e^{-6t} (\cos t + i \sin t), \quad x_2^{(1)} = (1+i)e^{-6t} (\cos t + i \sin t),$$

или

$$\begin{aligned} x_1^{(1)} &= e^{-6t} \cos t + ie^{-6t} \sin t, \\ x_2^{(1)} &= e^{-6t} (\cos t - \sin t) + ie^{-6t} (\cos t + \sin t). \end{aligned}$$

Перепишем решение (8):

$$\begin{aligned} x_1^{(2)} &= e^{-6t} \cos t - ie^{-6t} \sin t, \\ x_2^{(2)} &= e^{-6t} (\cos t - \sin t) - ie^{-6t} (\cos t + \sin t). \end{aligned}$$

За системы частных решений можно взять отдельно действительные части и отдельно мнимые части:

$$\left. \begin{aligned} \bar{x}_1^{(1)} &= e^{-6t} \cos t, & \bar{x}_2^{(1)} &= e^{-6t} (\cos t - \sin t), \\ \bar{x}_1^{(2)} &= e^{-6t} \sin t, & \bar{x}_2^{(2)} &= e^{-6t} (\cos t + \sin t). \end{aligned} \right\}$$

Общим решением системы будет

$$\begin{aligned}x_1 &= C_1 e^{-6t} \cos t + C_2 e^{-6t} \sin t, \\x_2 &= C_1 e^{-6t} (\cos t - \sin t) + C_2 e^{-6t} (\cos t + \sin t).\end{aligned}$$

Аналогичным методом можно находить решение системы линейных дифференциальных уравнений высших порядков с постоянными коэффициентами.

В механике и теории электрических цепей исследуется, например, решение системы дифференциальных уравнений второго порядка

$$\frac{d^2 x}{dt^2} = a_{11}x + a_{12}y, \quad \frac{d^2 y}{dt^2} = a_{21}x + a_{22}y.$$

Снова ищем решение в форме

$$x = \alpha e^{kt}, \quad y = \beta e^{kt}.$$

Подставляя эти выражения в систему (10) и сокращая на e^{2kt} , получаем систему уравнений для определения

$$(a_{11} - k^2)\alpha + a_{12}\beta = 0, \quad a_{21}\alpha + (a_{22} - k^2)\beta = 0.$$

Отличные от нуля определяются только в том случае, когда определитель системы будет равен нулю:

$$\begin{vmatrix} a_{11} - k^2 & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - k^2 \end{vmatrix} = 0.$$

Это есть характеристическое уравнение для системы (10); оно является уравнением 4-го порядка относительно k . Пусть k_1, k_2, k_3, k_4 — его корни (предполагаем, что корни различны). Для каждого корня из системы (11) находим значения α, β . Общее решение, аналогично (6), будет иметь вид

$$\begin{aligned}x &= C_1 \alpha^{(1)} e^{k_1 t} + C_2 \alpha^{(2)} e^{k_2 t} + C_3 \alpha^{(3)} e^{k_3 t} + C_4 \alpha^{(4)} e^{k_4 t}, \\y &= C_1 \beta^{(1)} e^{k_1 t} + C_2 \beta^{(2)} e^{k_2 t} + C_3 \beta^{(3)} e^{k_3 t} + C_4 \beta^{(4)} e^{k_4 t}.\end{aligned}$$

Если среди корней будут комплексные, то каждой паре комплексных корней в общем решении будут соответствовать выражения вида (9).

Пример 3. Найти общее решение системы дифференциальных уравнений

$$\frac{d^2 x}{dt^2} = x - 4y, \quad \frac{d^2 y}{dt^2} = -x + y.$$

Решение. Пишем характеристическое уравнение (12) и находим его корни:

$$\begin{vmatrix} 1-k^2 & -4 \\ -1 & 1-k^2 \end{vmatrix} = 0,$$

$$k_1 = i, \quad k_2 = -i, \quad k_3 = \sqrt{3}, \quad k_4 = -\sqrt{3}.$$

Решение будем искать в форме

$$\begin{aligned} x^{(1)} &= \alpha^{(1)} e^{it}, & y^{(1)} &= \beta^{(1)} e^{it}, \\ x^{(2)} &= \alpha^{(2)} e^{-it}, & y^{(2)} &= \beta^{(2)} e^{-it}, \\ x^{(3)} &= \alpha^{(3)} e^{\sqrt{3}t}, & y^{(3)} &= \beta^{(3)} e^{\sqrt{3}t}, \\ x^{(4)} &= \alpha^{(4)} e^{-\sqrt{3}t}, & y^{(4)} &= \beta^{(4)} e^{-\sqrt{3}t}. \end{aligned}$$

Из системы (11) находим

$$\begin{aligned} \alpha^{(1)} &= 1, & \beta^{(1)} &= 1/2, \\ \alpha^{(2)} &= 1, & \beta^{(2)} &= 1/2, \\ \alpha^{(3)} &= 1, & \beta^{(3)} &= -1/2, \\ \alpha^{(4)} &= 1, & \beta^{(4)} &= -1/2. \end{aligned}$$

Выпишем комплексные решения:

$$\begin{aligned} x^{(1)} &= e^{it} = \cos t + i \sin t, & y^{(1)} &= 0,5 (\cos t + i \sin t), \\ x^{(2)} &= e^{-it} = \cos t - i \sin t, & y^{(2)} &= 0,5 (\cos t - i \sin t). \end{aligned}$$

Решением будут действительные и мнимые части:

$$\begin{aligned} \bar{x}^{(1)} &= \cos t, & \bar{y}^{(1)} &= 0,5 \cos t, \\ \bar{x}^{(2)} &= \sin t, & \bar{y}^{(2)} &= 0,5 \sin t. \end{aligned}$$

Теперь можем написать общее решение

$$\begin{aligned} x &= C_1 \cos t + C_2 \sin t + C_3 e^{\sqrt{3}t} + C_4 e^{-\sqrt{3}t}, \\ y &= \frac{1}{2} C_1 \cos t + \frac{1}{2} C_2 \sin t - \frac{1}{2} C_3 e^{\sqrt{3}t} - \frac{1}{2} C_4 e^{-\sqrt{3}t}. \end{aligned}$$

Контрольные вопросы

1. Системы линейных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами
2. тривиальные решения
3. нетривиальные решения
4. Действительные корни характеристического уравнения
5. Различные корни характеристического уравнения .

Практическая работа № 5 Фазовый и кинетический портреты системы

Очень часто в ряде наук встречается ситуация, когда модель рассматриваемого процесса сводится к дифференциальному уравнению. Причём, в большинстве реальных задач это уравнение довольно сложно решить, или совсем невозможно. И вот тут в полный голос звучит извечный вопрос: как быть?

Встречайте: фазовые портреты (они же фазовые диаграммы). Простым языком, фазовый портрет — это то, как величины, описывающие состояние системы (а.к.а. динамические переменные), зависят друг от друга. В случае механического движения это координата и скорость, в электричестве это заряд и ток, в известной популяционной задаче это количество хищников и жертв и т.д.

Чем хороши фазовые портреты? А тем, что их можно построить не решая динамические уравнения системы. В некоторых случаях построение фазового портрета становится совсем простой задачей. Однако, одновременно с этим, фазовые портреты дают вдумчивому наблюдателю очень много информации о поведении системы.

Начнём с простого примера — малых колебаний (так же называемых гармоническими). Малые колебания встречаются почти в каждой сфере естественных наук. Для определённости, будем рассматривать колебания металлического стержня, подвешенного за один из концов (частный случай так называемого физического маятника). Можно показать, что его колебания описываются следующим дифференциальным уравнением:

$$\ddot{x} + \omega^2 \sin x = 0$$

Где x — угол отклонения стержня от вертикали, точка над x означает производную по времени, а коэффициент перед синусом зависит от размера и массы стержня.

Если амплитуда (размах) колебаний достаточно мала, синус можно приближенно заменить его аргументом (вы ведь помните первый замечательный предел, нет?). В таком случае, уравнение принимает следующий вид:

$$\ddot{x} + \omega^2 x = 0$$

Это уравнение легко решается регулярными методами, но, давайте, попробуем применить к нему метод фазовых портретов. Для этого, домножим уравнение на производную и проинтегрируем его один раз по времени:

$$\frac{\dot{x}^2}{2} + \frac{\omega^2 x^2}{2} = E$$

Получилось выражение, первый член которого выглядит как кинетическая энергия. Это не случайно — на самом деле мы получили именно закон сохранения энергии. Постоянная E в правой части (полная энергия системы

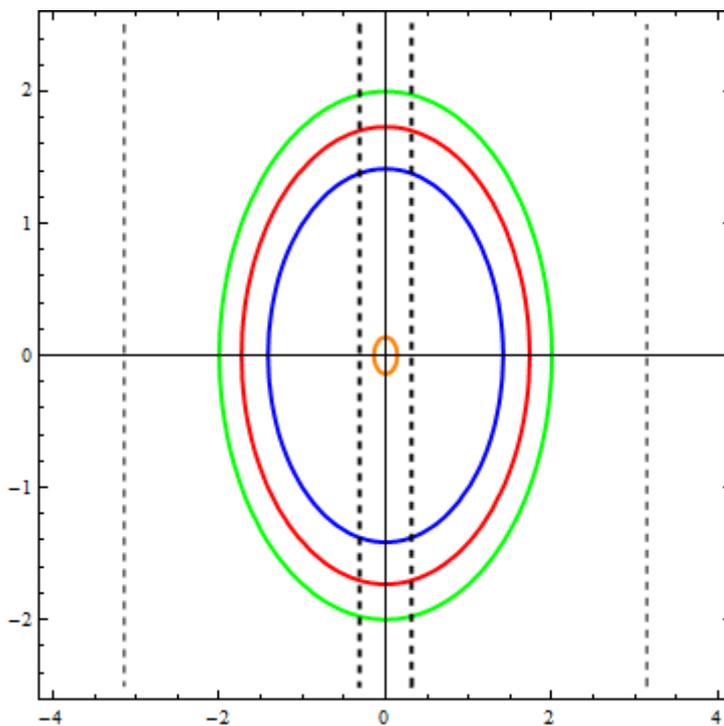
на единицу массы) может принимать различные значения, которые соответствуют разным начальным состояниям системы.

Введём обозначение:

$u = \dot{x}$ Полученный нами закон сохранения превратился в уравнение кривой на плоскости (x, u) :

$$\frac{u^2}{2} + \frac{\omega^2 x^2}{2} = E$$

Для разных значений E мы получим разные кривые. Нарисуем несколько таких линий для разных значений энергии:



По горизонтальной оси отложена величина x , по вертикальной — u

Каждая из полученных линий называется фазовой траекторией. Когда меняется состояние системы, изображающая её точка движется по одной из этих траекторий, стрелки указывают направление движения изображающей точки.

По графику видно, что значения скорости и координаты меняются циклическим образом, то есть периодически повторяются. Отсюда можно сделать вывод, что описываемая рассмотренным уравнением система будет совершать колебания. Бинго! Именно так ведёт себя маятник, и если решить уравнение, решение будет иметь вид периодических функций (а именно — комбинации синуса и косинуса).

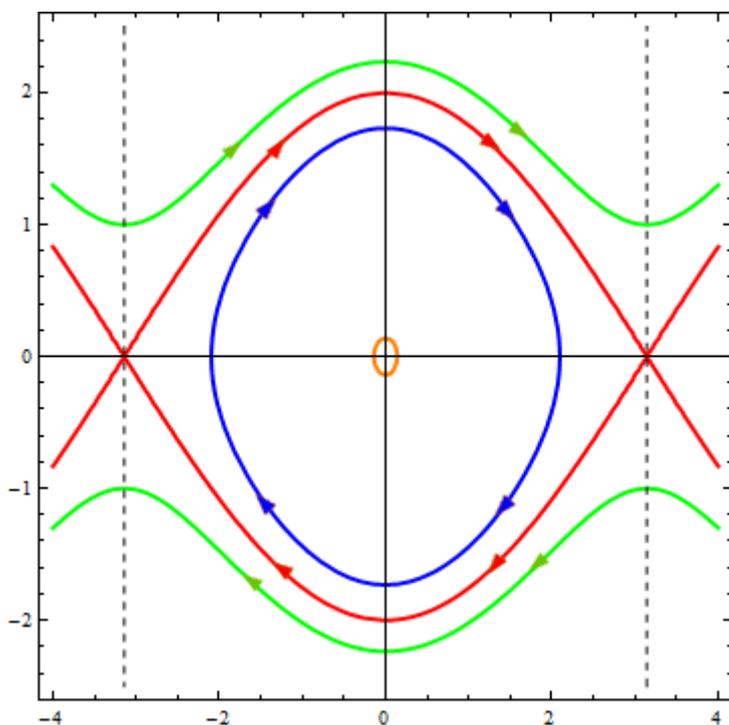
Следует однако помнить, что замена синуса его аргументом оправдана

лишь для малых углов отклонения (от 10 градусов и меньше), поэтому мы не можем доверять тем траекториям, которые выходят за границы области, ограниченной жирными пунктирными линиями, то есть из четырех приведенных траекторий лишь оранжевая достоверно отображает реальность. Кроме того, поскольку это угол, то его значения, соответствующие 180 и -180 градусам описывают одно и то же положение стержня, то есть правая и левая пунктирные линии (тонкие) на графике это на самом деле одна и та же линия.

Теперь, поскольку нам понятна суть, можно перейти к чему-то посложнее. Выше мы очень сильно упростили уравнение и при этом ограничили себя только малыми колебаниями. Математик бы сказал, что мы линеаризовали уравнение и пренебрегли нелинейными эффектами. Так давайте включим в рассмотрение нелинейность. Вернёмся к самому первому уравнению — с синусом. Если мы повторим с ним то, что проделали с линейным уравнением, мы получим следующий закон сохранения:

$$\frac{\dot{x}^2}{2} - \omega^2 \cos x = E$$

В зависимости от значения энергии, мы опять получаем разные кривые, которые приведены на следующем рисунке, причем выбраны те же значения энергии, что и на первой диаграмме, и те же цвета для линий.



По горизонтальной оси отложена величина x , по вертикальной — u

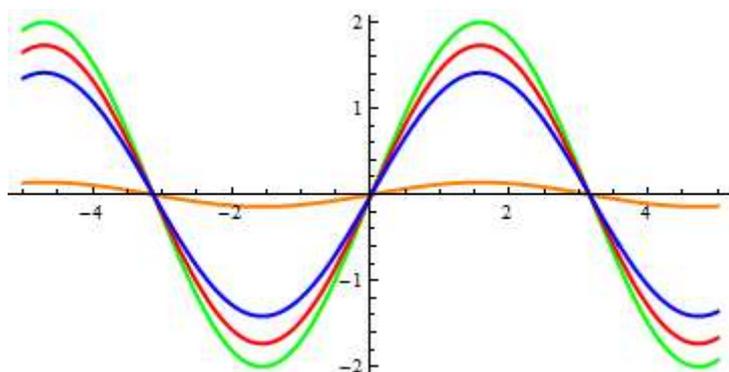
Как видите, процессы происходящие в системе стали более разнообразными:

При малых энергиях (оранжевая и синяя траектории) существует колебательный режим, но колебания уже не являются гармоническими — фазовые траектории уже не имеют форму эллипсов.

При больших энергиях (зеленая траектория) колебаний уже нет, вместо этого мы получаем вращательное движение с переменной скоростью. И действительно, если достаточно сильно «толкнуть» стержень, он будет вращаться, замедляясь при подъёме и ускоряясь при спуске.

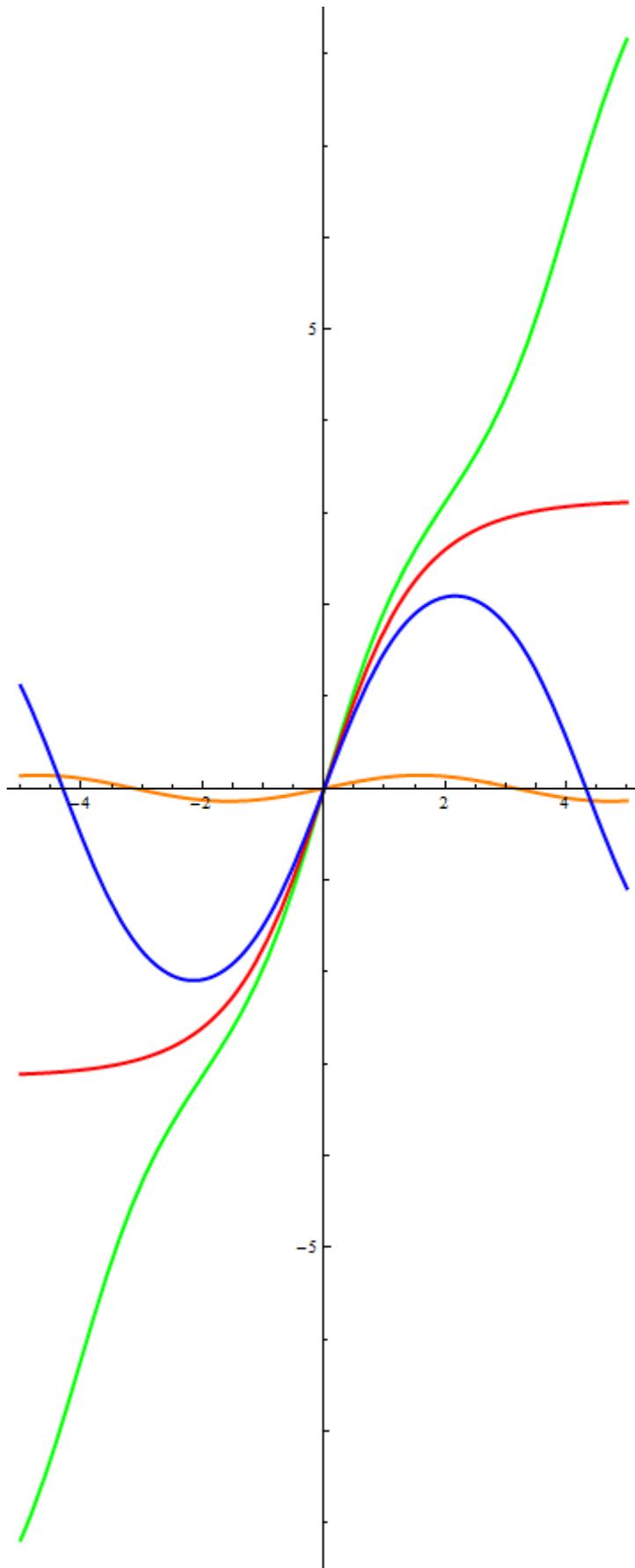
При определенном промежуточном значении энергии получается особый набор траекторий, которые отделяют друг от друга области соответствующие разным типам движения и поэтому называются *сепаратрисами*. И да, значение энергии для красной кривой было выбрано мной именно так, чтобы в нелинейном случае получилась сепаратриса. Каждая ветвь сепаратрисы это траектория, соответствующая особому типу движения. Посмотрим на диаграмму: движение начинается с очень маленькой скоростью от одного крайнего положения стержня, при приближении к положению равновесия скорость растёт, а после изображающая точка все более замедляясь уходит к крайнему положению, где и останавливается. Это соответствует тому, что мы поднимаем стержень вертикально вверх и отпускаем его, проносясь через положение равновесия он поднимается к верхней точке с другой стороны и останавливается.

А теперь давайте посмотрим насколько близки к истине наши выводы, сделанные на основе фазовых портретов. Перед вами график решения линейного уравнения:



По горизонтальной оси отложено время, по вертикальной — x

... и нелинейного:



По горизонтальной оси отложено время, по вертикальной — x
Цветовая маркировка на этих графиках такая же, как и на фазовых

портретах. Судить о том, насколько верные выводы были сделаны на основе фазовых портретов я предоставлю вам, дорогие читатели. Обращу ваше внимание только на один момент — колебания в линейном случае происходят синхронно — с одной и той же частотой. В нелинейном же случае, частота колебания с большей амплитудой (синяя линия) оказывается меньше, чем у колебания с малой амплитудой (оранжевая линия). Это служит еще одним подтверждением того, что нелинейные колебания не являются гармоническими.

Ну и напоследок: это всего лишь поверхностный экскурс в метод фазовых портретов, и словосочетание «на пальцах» попало в заголовок неспроста. Те же, кто решит углубиться в перипетии данного предмета, увидят, что за фазовыми портретами скрывается намного большее.

Контрольные вопросы

1. Фазовый портрет системы
2. Кинетический портрет системы
3. Уравнение кривой на плоскости
4. Фазовая траектория
5. Сепаратрис

Практическая работа № 6 Исследование устойчивости стационарных состояний нелинейных систем второго порядка

УСТОЙЧИВОСТЬ НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ

Основные определения.

В основе методов расчета устойчивости нелинейных систем лежит теория устойчивости движения, основанная А. М. Ляпуновым.

Рассмотрим определение устойчивости движения, данное А.М. Ляпуновым. Пусть движение САУ описывается системой дифференциальных уравнений первого порядка

$$dx_k/dt = X_k(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (k = 1, 2, \dots, n)$$

где — переменные, характеризующие поведение системы; — нелинейные функции своих аргументов.

Будем полагать, что в уравнениях (8.7) отсчет значений переменных ведется от значений этих переменных в исследуемом на устойчивость движении, где они равны нулю. Это исследуемое на устойчивость движение называется невозмущенным движением (в частном случае невозмущенное движение будет просто состоянием равновесия). При указанном отсчете переменных уравнения (8.7) принято называть уравнениями возмущенного движения (по другой терминологии - уравнениями переходного процесса).

Невозмущенное движение описывается частным решением системы (8.7)

$$x_1 = 0, \quad x_2 = 0, \dots, \quad x_n = 0,$$

соответствующим нулевым начальным условиям (так называемое очевидное решение).

Если при хотя бы часть переменных имеет отличные от нуля значения

$$x_1 = x_{01}, \quad x_2 = x_{02}, \dots, \quad x_n = x_{0n},$$

в теории устойчивости называемые возмущениями, то соответствующее этим возмущениям частное решение системы (8.7)

$$x_1 = x_1(t) \quad x_2 = x_2(t), \dots, \quad x_n = x_n(t)$$

будет описывать движение, называемое возмущенным движением.

Определение. Невозмущенное движение, описываемое решением (8.8), называется устойчивым по Ляпунову относительно переменных если для любого заданного положительного числа ε как бы мало оно ни было, можно подобрать положительное число δ такое, чтобы при возмущениях, удовлетворяющих неравенствам

$$|x_{01}| < \delta, \quad |x_{02}| < \delta, \quad \dots, \quad |x_{0n}| < \delta.$$

соответствующее этим возмущениям решение (8.10) для любого удовлетворяло бы неравенствам

$$|x_1(t)| < \varepsilon, \quad |x_2(t)| < \varepsilon, \quad \dots, \quad |x_n(t)| < \varepsilon.$$

Если дополнительно соблюдаются равенства

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_k(t) = 0 \quad (k = 1, 2, \dots, n),$$

то невозмущенное движение называется устойчивым по Ляпунову асимптотически. Если же для какого-нибудь положительного названного числа не существует, невозмущенное движение называется по Ляпунову неустойчивым.

Эти определения не меняются, если имеется в виду частный случай невозмущенного движения — состояние равновесия.

Иными словами, невозмущенное движение будет устойчивым; если при достаточно малом начальном отклонении любое возмущенное (отклоненное) движение будет достаточно близким к невозмущенному (неотклоненному). Примером устойчивого по Ляпунову движения может служить скатывание шарика по желобу, примером неустойчивого движения — скатывание того же шарика по ребру пирамиды (рис. 8.2).

Неустойчивые по Ляпунову движения и состояния равновесия могут получаться лишь при рассмотрении математических моделей, всегда идеализированных (шарик, движущийся по ребру пирамиды - абсолютно круглый, однородный по структуре и т. д.), физически же осуществимы только устойчивые по Ляпунову движения и состояния равновесия. Поэтому, если требуется, чтобы данный установившийся режим в системе фактически существовал, он должен быть рассчитан как устойчивый по Ляпунову.

Может оказаться, что при малых начальных отклонениях возмущенные движения будут приближаться к невозмущенному, а при больших начальных отклонениях — удаляться от него; в таком случае невозможно отыскать число превосходящее некоторую величину, при

котором выполнялись бы неравенства (8.11) и (8.12) для любого заданного положительного числа .

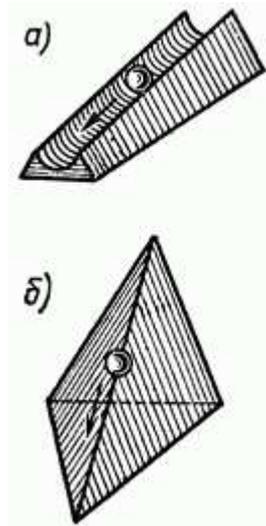


Рис. 8.2. Устойчивое (а) и неустойчивое (б) движения шарика

Наибольшее положительное число при котором невозмущенное движение остается устойчивым по Ляпунову, ограничивает некоторую область начальных отклонений — область сходимости возмущенных движений к невозмущенному. Если число ограничивающее область сходимости, сколь угодно мало, невозмущенное движение называют устойчивым в малом, если это число достаточно велико — устойчивым в большом (или устойчивым в некоторой области). Наконец, если невозмущенное движение асимптотически устойчиво по Ляпунову и область сходимости неограничена, то невозмущенное движение называют устойчивым в целом.

Метод первого приближения.

Допустим, что функции являющиеся правыми частями уравнений возмущенного движения (8.7), могут быть разложены в степенные ряды, сходящиеся при достаточно малых значениях переменных. При сделанном предположении эти функции можно линеаризовать, разложив в степенные ряды и учтя в полученных выражениях лишь линейные члены.

По формуле Маклорена для функций нескольких переменных имеем:

$$X_k(x_1, x_2, \dots, x_n) = X_k(0, \dots, 0) + (\partial X_k / \partial x_1)_0 x_1 + (\partial X_k / \partial x_2)_0 x_2 + \dots \\ \dots + (\partial X_k / \partial x_n)_0 x_n + R_k(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (k = 1, 2, \dots, n). \quad (8.14)$$

Здесь — нелинейные члены выше первой степени относительно индекс 0 указывает на то, что после дифференцирования в выражениях для частных производных следует положить [21] вследствие чего

все эти производные будут постоянными коэффициентами. Поскольку значения (8.8) — решения системы (8.7), справедливы равенства

$$X_k(0, 0, \dots, 0) = 0 \quad (k = 1, 2, \dots, n).$$

С учетом равенств (8.15) из уравнений (8.7) и (8.14) получаем

$$\begin{aligned} dx_k/dt = a_{k1} x_1 + a_{k2} x_2 + \dots + a_{kn} x_n + R_k(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ (k = 1, 2, \dots, n), \end{aligned}$$

где

$$a_{k1} = (\partial X_k / \partial x_1)_0, \quad a_{k2} = (\partial X_k / \partial x_2)_0, \quad \dots, \quad a_{kn} = (\partial X_k / \partial x_n)_0.$$

При достаточно малых величина будет малой порядка высшего, чем Отбросив в уравнениях (8.16) нелинейные члены высших порядков малости, получим систему линейных дифференциальных уравнений

$$dx_k/dt = a_{k1} x_1 + a_{k2} x_2 + \dots + a_{kn} x_n \quad (k = 1, 2, \dots, n),$$

называемых уравнениями первого приближения.

Имеют место следующие теоремы Ляпунова, называемые теоремами об устойчивости по первому приближению.

Теорема 1. Если все корни характеристического уравнения системы уравнений первого приближения имеют отрицательные вещественные части, то невозмущенное движение нелинейной системы асимптотически устойчиво в малом, каковы бы ни были члены, откидываемые при составлении уравнений первого приближения.

Теорема 2. Если в числе корней характеристического уравнения системы уравнений первого приближения имеется хотя бы один с положительной вещественной частью, то невозмущенное движение нелинейной системы неустойчиво, каковы бы ни были члены, откидываемые при составлении уравнений первого приближения.

Теорема 3. Если характеристическое уравнение системы уравнений первого приближения, не имея корней с положительной вещественной частью, имеет корни, вещественные части которых равны нулю, то нельзя решать вопрос об устойчивости невозмущенного движения нелинейной системы, не учитывая откидываемых при составлении уравнений первого приближения нелинейных членов.

Доказательство этих теорем выходит за пределы данной книги.

Случаи, когда среди корней характеристического уравнения имеются корни с равной нулю вещественной частью, называются критическими. В критических случаях невозмущенное движение может быть устойчивым или неустойчивым в зависимости от правых частей исходных нелинейных уравнений.

Метод анализа устойчивости нелинейных систем, называемый методом первого приближения, состоит в следующем. Сначала линеаризуют уравнения движения всех звеньев системы указанным выше способом. Затем определяют знаки вещественных частей корней характеристического уравнения линейной системы. По этим знакам на основе приведенных выше теорем Ляпунова судят об устойчивости исходной нелинейной системы.

Пример 8.1. Пусть уравнения нелинейной системы имеют вид

$$\left. \begin{aligned} dx_1/dt &= 2x_1 - 3x_2 + x_1^5; \\ dx_2/dt &= x_1 + x_2 - x_2^2. \end{aligned} \right\}$$

Откинув нелинейные члены получим линеаризованную систему, характеристическое уравнение которой

$$\begin{vmatrix} 2-s & -3 \\ 1 & 1-s \end{vmatrix} = 0$$

имеет корни с положительными вещественными частями. Следовательно, состояние равновесия системы (8.18) по Ляпунову неустойчиво.

Значение теорем Ляпунова об устойчивости по первому приближению заключается в том, что они дают строгое обоснование применению линеаризованных уравнений для суждения об устойчивости. Тем самым сложная задача анализа решений нелинейных дифференциальных уравнений в вопросах устойчивости в большинстве случаев сводится к сравнительно простой алгебраической задаче определения знаков корней характеристического уравнения, решаемой с помощью критериев устойчивости линейных систем (см. гл. 5).

Названные теоремы Ляпунова указывают также, что в критических случаях использование линеаризованных уравнений для суждения об устойчивости нелинейной системы может привести к ошибке. В таких случаях анализ устойчивости сильно усложняется. Однако критические случаи представляют интерес лишь в специальных задачах, когда по какой-

либо причине нельзя изменить коэффициенты уравнений движения так, чтобы все корни характеристического уравнения располагались в плоскости корней слева от мнимой оси.

Метод первого приближения позволяет установить устойчивость невозмущенного движения нелинейной системы только в малом, при этом остается открытым вопрос об устойчивости в большом. Нелинейная система, устойчивая в малом, может оказаться в большом как устойчивой, так и неустойчивой.

Контрольные вопросы

1. Исследование устойчивости стационарных состояний нелинейных систем второго порядка
2. теория устойчивости движения
3. невозмущенным движением
4. уравнениями возмущенного движения

Практическая работа № 7 Триггерные и колебательные системы

Триггер. Примеры систем с двумя устойчивыми стационарными состояниями. Конкуренция. Силовое и параметрическое переключение триггера. Эволюция. Отбор одного из двух и нескольких равноправных видов. Генетический триггер Жакоба и Моно.

Важная особенность биологических систем – переключение из одного режима функционирования в другой. Приведем простые примеры переключения процессов в живых системах:

□ Сон и бодрствование – это разные типы метаболизма. Переключение происходит периодически и синхронизируется геофизическим ритмом.

□ У большинства насекомых один и тот же организм может существовать в виде гусеницы, куколки, бабочки. Переключение происходит последовательно в соответствии с генетической программой.

□ Дифференцировка тканей – клетки получают путем деления из одного типа клеток, но впоследствии каждая выполняет свои функции.

На фазовой плоскости триггерной системе в простейшем случае соответствует два или несколько устойчивых стационарных решений, разделенных сепаратрисами. Напомним, что все особые точки (устойчивые и седло) лежат на пересечении главных изоклин – изоклин вертикальных и горизонтальных касательных (см. Лекция 4).

На рис. 7.1 представлен относительно простой фазовый портрет триггерной системы, описывающей явление конкуренции двух одинаковых видов:

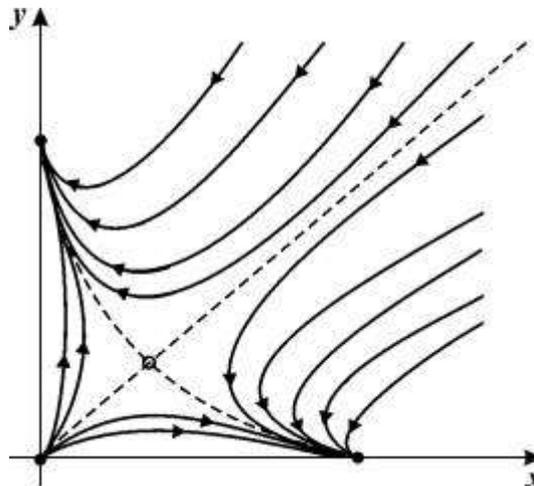


Рис. 7.1. Фазовый портрет триггерной системы, описывающей явление конкуренции между двумя одинаковыми видами.

Соответствующая система уравнений имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= x_1 - x_1 x_2 - a x_1^2, \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_2 - x_1 x_2 - a x_2^2.\end{aligned}\tag{7.1}$$

Такая система имеет четыре стационарных решения:

1. $x_1=x_2=0$ – неустойчивый узел;

2. $x_1 = x_2 = \frac{1}{1+\alpha}$ – седло;

3. $x_1 = \frac{1}{\alpha}, x_2 = 0$ – устойчивый узел;

4. $x_1 = 0, x_2 = \frac{1}{\alpha}$ – устойчивый узел.

Бистабильная система может иметь гораздо более сложную структуру фазового портрета. Пример такой системы - движение шарика в ложбине с двумя лунками в присутствии трения (Д.С. Чернавский).

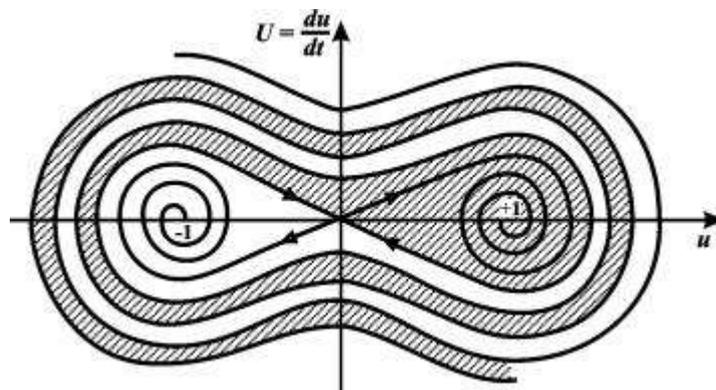


Рис. 7.2. Фазовый портрет системы 7.2 (шарик в ложбине с двумя лунками). Темным обозначена область притяжения стационарного состояния (+1)

Система описывается уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= y, \\ \frac{dy}{dt} &= -\alpha y + b(x - x^3) \end{aligned} \quad (7.2)$$

В такой системе три стационарных состояния. Состояние $x=y=0$ – седло. Два других стационарных состояния – устойчивые *фокусы*. Вблизи этих стационарных состояний траектории представляют собой закручивающиеся спирали. Вдали от стационарных состояний области притяжения имеют слоистую структуру. Толщина слоев уменьшается при уменьшении параметра a .

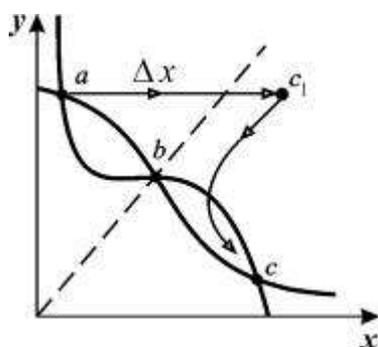
Как видно из приведенных выше примеров, в *триггерных системах и поведении во времени и стационарное решение зависит не только от параметров, но и от начальных условий.*

Способы переключения триггера

Слово *триггер* означает *переключатель*. Встает вопрос, как можно переключить триггер из одного в другое стационарное состояние?

Рассмотрим фазовый портрет системы, обладающей двумя устойчивыми стационарными состояниями (рис. 7.3). Здесь a, c – устойчивые стационарные состояния, b – седло.

Рис. 7.3. Триггерная система. Жирными линиями показаны главные изоклины. Пунктирной линией обозначена сепаратриса, отделяющая области влияния двух устойчивых стационарных состояний a и c . Двойная стрелка показывает процесс силового переключения триггера.

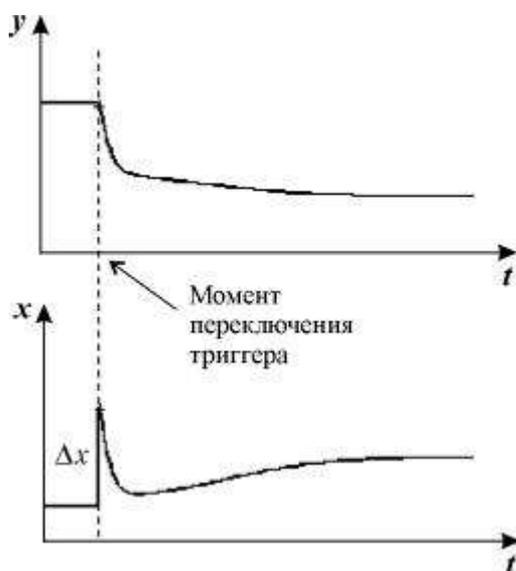


Если начальное положение изображающей точки расположено левее *сепаратрисы седла* (пунктирная линия), система находится в области притяжения особой точки a и со временем стремится к этому устойчивому стационарному состоянию. Из точек, лежащих правее сепаратрисы, система будет двигаться к особой точке c . Рассмотрим возможные способы переключения системы из режима a в режим c .

1. Силовое переключение. Можно изменить значения концентраций (например, добавить определенное количество вещества x_1 , так что система «перепрыгнет» через сепаратрису, например в некоторую точку c_1 , которая находится по правую сторону сепаратрисы в области влияния устойчивого стационарного состояния c , к которому система перейдет сама с течением времени. На фазовом портрете рис. 7.3 силовое (специфическое)

переключение показано двойной стрелкой. Кинетика переменных при таком переключении показана на рис. 7.4.

Рис. 7.4. Поведение переменных во времени при силовом переключении после добавления в систему вещества x в количестве, достаточном для переключения системы из режима a в режим c (смотри рис. 7.3).



2. Параметрическое переключение.

Другой – неспецифический способ переключения показан на рис. 7.5, 7.6.

При таком способе переключения непосредственному воздействию подвергаются не переменные, а параметры системы. Это может быть достигнуто разными способами, например, изменением скорости поступления субстрата, температуры, pH .

Сущность такого способа переключения состоит в использовании зависимости фазового портрета системы от некоторого управляющего параметра. Пусть с изменением этого параметра фазовый портрет претерпевает последовательность превращений, показанных на рис. 7.5 ($a - z$). На стадии (e) устойчивый узел (a) и седло (b) сливаются в одну полуустойчивую точку седло-узел. На стадии (c) в системе остается лишь одно устойчивое стационарное состояние, к которому и сходятся все фазовые траектории.

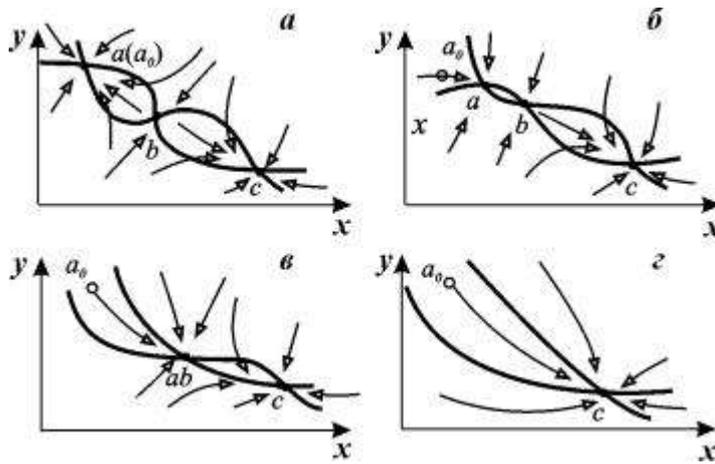
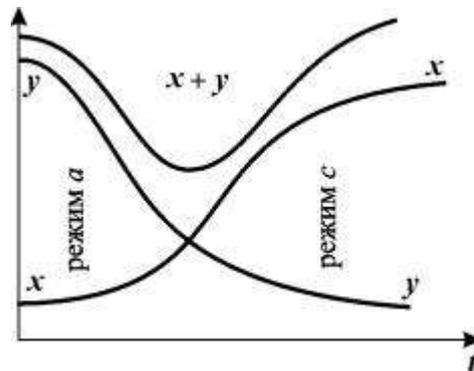


Рис. 7.5. Параметрическое переключение триггера. Последовательные стадии трансформации фазового портрета. Стрелками обозначено направление фазовых траекторий.

Рис. 7.6. Кинетика изменения переменных в процессе параметрического переключения триггера.



Тогда система, находившаяся в начале процесса переключения в стационарном режиме *a*, в результате параметрического переключения окажется в области притяжения единственного устойчивого стационарного режима *c*, куда с течением времени и перейдет (рис. 7.6).

Параметрический способ переключения реализуется при изменении любой генетической программы, он может также иметь место при изменении внешних условий, приводящих к изменению управляющего параметра системы.

Модели отбора

Как мы видели выше, в триггерной системе изображающая точка “выбирает” (в зависимости от параметров и начальных условий) стационарный режим функционирования. Триггерные модели могут быть использованы при описании процесса отбора, и потому применимы к процессам эволюции.

Геохронологическая таблица

1000 тыс. лет	КАЙН ОЗОЙ	Эволюция человека
------------------	--------------	----------------------

	МЕЗО ЗОЙ	Появление млекопитающих
	ПАЛЕ ОЗОЙ	Первые многоклеточные
2000 – 3000 тыс. лет	ПРОТ ЕОЗОЙ	Биологическая эволюция
4000 тыс. лет	АРХЕ Й	Микроископаемые
5000 тыс. лет		Образование земли
6000 тыс. лет		Возникновение солнечной системы

Изучая приведенную выше геохронологическую таблицу, можно выделить два класса процессов эволюции:

1) Системы: где новые элементы не появляются, а старые не исчезают – происходит их перераспределение в пространстве и во времени.

2) Возможен самопроизвольный отбор немногих элементов (и их размножение) из очень большого числа различных уже существующих или тех, которые могут возникнуть.

К первому типу относятся процессы эволюции галактик, упорядоченных вихрей в гидродинамике, автоколебаний и автоволн в активных средах. Сюда же относятся процессы образования неомогенных стационарных распределений вещества в пространстве – диссипативных структур. Более подробно эти процессы будут рассмотрены во второй части лекций.

Ко второму типу относится образование изотопов химических элементов, макромолекул в химической эволюции и видов в биологической эволюции, а также образование человеческих языков. Все эти процессы идут в результате размножения и конкурентного отбора.

Структурирование в пространстве (тип 1) обычно предшествует конкурентному отбору (тип 2). До образования изотопов химических элементов (водород и гелий) должны были возникнуть "сгустки материи" - зародыши галактик и звезд. До возникновения макромолекул должна была образоваться планетная структура и атмосфера Земли, доступная для солнечных лучей. Человеческие языки возникают в замкнутых коллективах и проч.

Наоборот, процессы отбора ведут к возможности образования новых, более сложных структур. На базе разнообразия макромолекул идет становление живого организма. Биогеоценозы формируются из разных видов живых существ и т.д.

Главный вопрос эволюции: «как появилось свойство авторепродукции?» включает в себя несколько вопросов. Вот основные из них:

- Как возникли комплексы белка и полинуклеотидов?
- Как образовался единый генетический код? (т.е. соответствие между последовательностями нуклеотидов в ДНК и аминокислот в белках?)
- Почему именно эти три нуклеотида кодируют данную аминокислоту (кодон).

Действительно, существующий генетический код не связан с физико-химическими свойствами аминокислот и кодонов. Число равноправных кодов - $20!$ а реализован только один. Вероятность случайного возникновения именно существующего кода крайне мала.

На вопрос «*Как же произошел отбор*»? возможно несколько ответов:

Кастлер: начальный код возник случайно, другие комбинации не успели возникнуть.

Эйген: возникло несколько разных кодов, но *отобрались наилучшие*.

Чернавский: произошел отбор одного из равноправных.

Модель образования единого кода.

Можно выделить четыре стадии эволюции формирования единого генетического кода.

1. Образование первичного бульона.
2. Образование белково-нуклеотидных комплексов, способных к авторепродукции.
3. Образование единого кода в результате отбора.
4. Образование разных видов на основе единого кода.

Рассмотрим 3-й этап. Мы уже говорили, что существует три возможных механизма:

- а) Один объект возникает раньше других и развивается так быстро, что другие не успевают возникнуть.
- б) В результате конкуренции между объектами с различными свойствами выжили и отобрались наилучшие, обеспечив наибольшую скорость репликации.
- в) В результате антагонистического взаимодействия между равноправными объектами (с одинаковой скоростью репликации), но разными последовательностями нуклеотидов, выживает один вид объектов.

Действие каждого из этих механизмов может привести к возникновению совокупности полностью одинаковых объектов, в которой одной последовательности нуклеотидов соответствует одна последовательность аминокислот - *однозначный код*.

Отбор одного из равноправных

Общая модель такого отбора имеет вид:

$$\frac{dx_i}{dt} = aX_i - \gamma \sum_{j=1, j \neq i}^N X_i X_j; \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (7.3)$$

Здесь a - эффективный коэффициент репродукции, \square - вероятность гибели в результате встречи.

Пусть $N=2$, $X_1 = x$, $X_2 = y$. Система уравнений имеет вид:

$$\frac{dx}{dt} = ax - \gamma xy; \quad \frac{dy}{dt} = ay - \gamma xy. \quad (7.4)$$

Стационарные решения находятся из алгебраических уравнений, полученных приравнением правых частей нулю.

$$ax - \gamma xy = 0; \quad ay - \gamma xy = 0. \quad (7.5)$$

Система имеет два стационарных решения:

$$\begin{aligned} 1) \quad & x = 0, \quad y = 0; \\ 2) \quad & x = \frac{a}{\gamma}; \quad y = \frac{a}{\gamma}. \end{aligned} \quad (7.6)$$

Для второго - нетривиального симметричного стационарного состояния характеристический определитель системы имеет вид:

$$\begin{vmatrix} a - \gamma y - \lambda & -\gamma x \\ -\gamma y & a - \gamma x - \lambda \end{vmatrix} = 0; \quad (7.7)$$

Характеристическое уравнение:

$$\lambda^2 - \lambda(2a - \gamma x - \gamma y) + (a - \gamma y)(a - \gamma x) - \gamma^2 xy = 0;$$

или

$$\lambda^2 + a^2 - 2a = 0;$$

Выражения для характеристических чисел находятся из уравнения:

$$\begin{aligned} \lambda^2 - a^2 &= 0; \\ \lambda_{1,2} &= \pm a. \end{aligned} \quad (7.8)$$

Корни положительны и разных знаков. Это означает, что симметричное стационарное состояние представляет собой седло.

Аналогичный анализ показывает, что нулевая особая точка представляет собой неустойчивый узел.

Изоклины горизонтальных касательных: $y=0$ – ось абсцисс и вертикальная прямая $x=a/\square$; изоклины вертикальных касательных: $x=0$ – ось ординат – и горизонтальная прямая $y=a/\square$.

Все траектории уходят на бесконечность, так как самоограничение роста популяции в данной модели не учитывается.

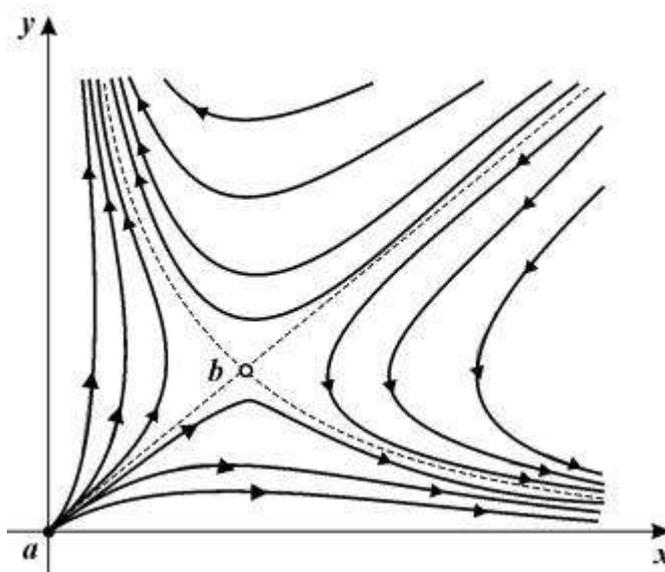


Рис. 7.7. Фазовый портрет системы (7.4), описывающей отбор одного из двух равноправных видов в отсутствие ограничений роста. a (начало координат) – неустойчивый узел, b – седло

Биологический смысл модели.

Модель (7.4) демонстрирует принципиальную возможность отбора в системе равноправных видов, где симметричное состояние сосуществования является неустойчивым. Вот один из примеров такой системы.

Известно, что сахара и аминокислоты являются оптически активными соединениями, причем сахара – левовращающие плоскость поляризации света, аминокислоты – правовращающие. Противоположные изомеры не только не встречаются в живых организмах и не усваиваются ими, но являются ядами. В этом заключается одна из сложностей искусственного синтеза.

Ясно, что «зеркальные» организмы не лучше и не хуже. В неживой природе распространены рацемические смеси, содержащие равное количество зеркальных изомеров. То же – при небиологическим синтезе. По-видимому, и первичный бульон был рацемической смесью.

Рассмотренная модель описывает выживание одних и уничтожение других. Условие, которое обеспечивает при этом отбор одного вида, заключается в том, что при встрече они взаимно отравляются и гибнут. *Причина отбора здесь – не преимущество одного из видов, а их взаимный антагонизм.*

Однако модель (7.4) не может описывать реальную систему, так как описывает неограниченный рост биомассы с течением времени. Этот недостаток может быть исправлен несколькими способами. Один из них – введение самоограничения численности вида в виде ферхюльстовских членов. Тогда мы придем к модели (7.1). Другой способ – ввести в модель переменную, описывающую поступающий в систему с определенной скоростью питательный ресурс, общий для обоих видов.

Учтем ограниченность питательных ресурсов. Пусть S - лимитирующий субстрат (световая энергия, минеральное питание и т.п.). Сам субстрат не является оптически активным, но преобразуется в оптически активные продукты.

Выразим скорость роста каждой популяции a через S в соответствии с формулой Моно (7.9). График этой функции приведет на рис. 6.3.

$$a = \frac{a_0 S}{k_s + S} \quad (7.9)$$

Пусть α - интенсивность притока субстрата. Расход субстрата пропорционален поглощению его организмами, т.е. сумме их концентраций. Уравнение для скорости изменения концентрации субстрата во времени имеет вид:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha a_0 \frac{S}{K_s + S} (X + Y) + v; \quad (7.10)$$

Здесь $a > 1$ - экономический коэффициент - указывает, сколько субстрата идет на образование единицы биомассы.

Уравнения для концентраций объектов типа x и y :

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= a_0 \frac{S}{K_s + S} X - \beta X - \gamma XY, \\ \frac{dY}{dt} &= a_0 \frac{S}{K_s + S} Y - \beta Y - \gamma XY. \end{aligned} \quad (7.11)$$

Введем безразмерные переменные:

$$\begin{aligned} t' &= \beta t, \quad x = \frac{\gamma X}{\beta}, \quad y = \frac{\gamma Y}{\beta}, \\ z &= \frac{\gamma S}{\beta}, \quad v' = \frac{\gamma v}{\beta^2}, \\ f(z) &= \frac{a_0 z}{K_s + z}, \quad K_z = \frac{\gamma K_s}{\beta}, \end{aligned} \quad (7.12)$$

Система в безразмерном виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(z)x - x - xy, \\ \frac{dy}{dt} &= f(z)y - y - xy, \\ \frac{dz}{dt} &= -\alpha f(z)(x + y) + v'. \end{aligned} \quad (7.13)$$

Пусть процессы поглощения субстрата существенно более быстрые, чем процессы репродукции. В этом случае может быть использован метод квазистационарных концентраций (лекция 6), и дифференциальное

уравнение для быстрой переменной z (S) – концентрации субстрата – заменено алгебраическим. Тогда субстрат на интересующих нас временах достигнет квазистационарной концентрации: $dz/dt=0$.

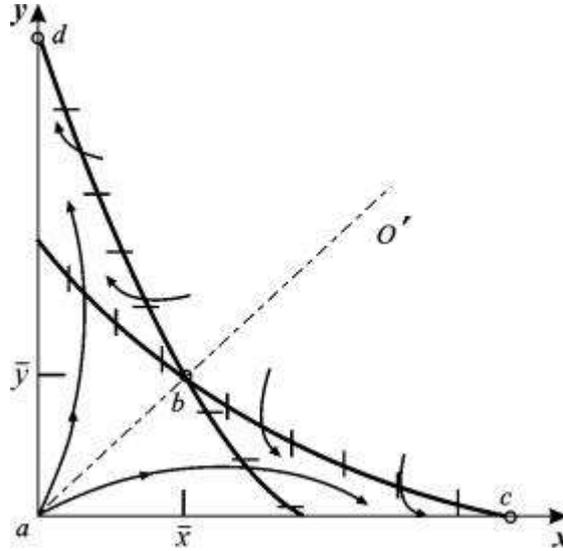


Рис. 7.8. Фазовый портрет системы 7.15, описывающей отбор одного из двух равноправных видов когда субстрат поступает в систему с постоянной скоростью. a (начало координат) – неустойчивый узел, b – седло, c, d – устойчивые узлы.

Отсюда

$$f(z) = \frac{v}{\alpha(x+y)} = \frac{v_0}{x+y}. \quad (7.14)$$

В итоге получается система двух безразмерных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= x \left[\frac{v_0}{x+y} - (1+y) \right], \\ \frac{dy}{dt} &= y \left[\frac{v_0}{x+y} - (1+x) \right] \end{aligned} \quad (7.15)$$

Построим фазовый портрет системы. (Рис.7.8) Изоклины вертикальных касательных:

$$x=0 \text{ (ось ординат) и кривая } \frac{v_0}{x+y} - (1+y) = 0;$$

Изоклины горизонтальных касательных:

$$y=0 \text{ (ось абсцисс) и } \frac{v_0}{x+y} - (1+x) = 0 \text{ или: } y = \frac{v_0}{1+x} - x \text{ – гипербола.}$$

Переменные x и y симметричны, поэтому изоклина вертикальных касательных симметрична изоклине горизонтальных касательных.

Система имеет четыре особые точки:

- 1) $x=0, y=0$ - неустойчивый узел;
- 2) $x=0, y=\square_0$ - устойчивый узел;
- 3) $x=\square_0, y=0$ - устойчивый узел;
- 4) и, наконец, симметричную точку - седло

$$x = y = \frac{\sqrt{1+2v_0} - 1}{2}. \quad (7.16)$$

В такой системе выживет один из видов: x или y . Его стационарная концентрация определяется скоростью притока субстрата и экономическим коэффициентом \square . Как и в предыдущей системе (7.4) здесь причина отбора – *неустойчивость симметричного состояния*.

Генетический триггер Жакоба и Моно

Рассмотрим модель биохимической регуляции белкового синтеза, предложенную Жакобом и Моно в 1964 г. и математически разработанную Д.С. Чернавским в 1967 г. Эта модель показывает принципиальные возможности триггерных систем. Она легла в основу целой серии более подробных и конкретных моделей. Подробный вывод модели описан в книге Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. «Математическое моделирование в биофизике. М., 1975.

Схема взаимной регуляции двух систем синтеза ферментов изображена на рис. 7.9. Ген-регулятор каждой системы синтезирует неактивный репрессор. Этот репрессор, соединяясь с продуктом противоположной системы, образует активный комплекс, который обратимо реагируя с участком структурного гена, называемым опероном, блокирует синтез *mRNA*. Таким образом, продукт первой системы P_1 является корепрессором второй системы, а продукт второй системы P_2 - корепрессором первой. При этом в процессе корепрессии могут принимать участие одна, две и более молекул продукта.

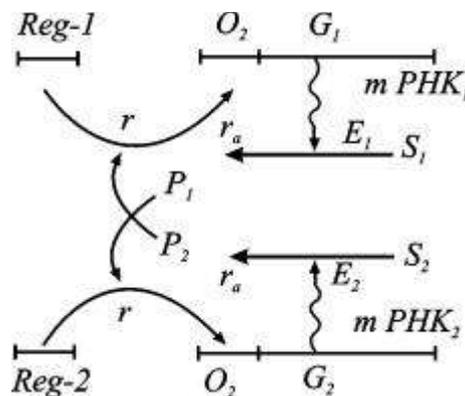


Рис. 7.9. Схема синтеза двух ферментов по Жакобу и Моно

Очевидно, что при таком характере взаимодействий при интенсивной работе первой системы вторая заблокирована, и наоборот. Простейшая система уравнений, описывающая такой тип взаимодействий, имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1, \\ \frac{dP_2}{dt} &= \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2. \end{aligned} \quad (7.17)$$

Здесь P_1, P_2 - концентрации продуктов, величины A_1, A_2, B_1, B_2 выражаются через параметры своих систем. Показатель степени m показывает, сколько молекул активного репрессора (соединений молекул продукта с молекулами неактивного репрессора, который предполагается в избытке) соединяются с опероном для блокировки синтеза $mRNK$.

Введем безразмерные переменные:

$$x_1 = \frac{P_1}{\frac{A_1}{q_1 B_1}}, \quad x_2 = \frac{P_2}{\frac{A_2}{q_2 B_2}}, \quad L_1 = \frac{A_1}{q_1 B_1}, \quad L_2 = \frac{A_2}{q_2 B_2}, \quad t' = qt \quad (7.18)$$

Опустив штрих у времени, перепишем систему в безразмерном виде:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \frac{L_1}{1 + x_2^m} - x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{L_2}{1 + x_1^m} - x_2 \end{aligned} \quad (7.19)$$

Исследование системы (7.19) показало, что при $m = 0$ фазовый портрет имеет одну устойчивую особую точку в первом квадранте фазовой плоскости (рис. 7.10а) и не может описывать процессов переключения в системе.

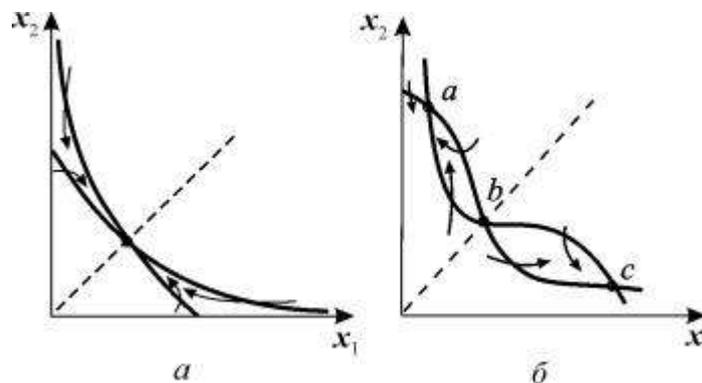


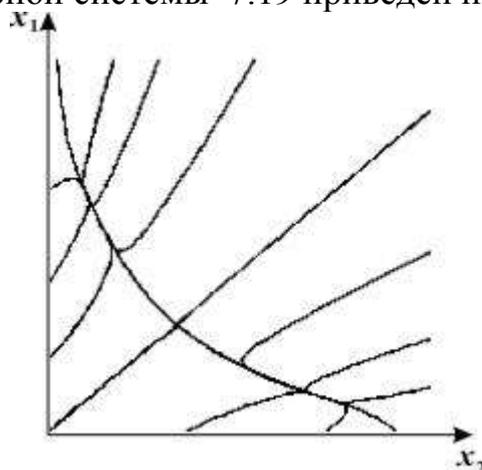
Рис. 7.10. Главные изоклины на фазовой плоскости системы 7.19. При $m = 1$. система имеет единственное устойчивое стационарное

состояние (a). При $m = 2$ в системе три стационарных состояния, два из которых (a и c) – устойчивые узлы, а третье (b) – седло.

При $m \leq 2$ и определенных значениях отношения $L_1/L_2 > \square$ система приобретает триггерные свойства. На фазовой плоскости такая система имеет две устойчивые особые точки, между которыми расположено седло (рис. 7.10 б). Значение параметра \square является бифуркационным, причем бифуркация имеет триггерный характер (образуется седло). Отношение L_1/L_2 служит управляющим параметром, изменение значения $L_1/L_2 > \square$ которого может привести к смене стационарного режима в системе, как это было описано выше при рассмотрении параметрического способа переключения системы. Величина параметров L_1, L_2 зависит от многих биохимических характеристик: скорости снабжения субстратами, активности ферментов, времени жизни ферментов, $mRNK$ и продуктов и проч.

Фазовый портрет триггерной системы 7.19 приведен на рис. 7.11

Рис. 7.11. Фазовый портрет триггерной системы 7.19. Значения параметров:



Таким образом, триггерные модели могут описывать процессы отбора и дифференцировки. Подобные механизмы взаимодействия в распределенной системе (при учете пространственной неоднородности и процессов переноса) могут описывать процессы морфогенеза (формообразования). Эту модель – «распределенный генетический триггер» - мы рассмотрим во второй части лекций.

Контрольные вопросы

1. Триггер.
2. Примеры систем с двумя устойчивыми стационарными состояниями.
3. Конкуренция.
4. Силовое и параметрическое переключение триггера.
5. Эволюция.
6. Отбор одного из двух и нескольких равноправных видов.
7. Генетический триггер Жакоба и Моно.

Практическая работа № 8 Знакомство с базами данных генов, геномов и структур биологических макромолекул

Базы данных геномов

В настоящее время в сети Интернет существуют сотни баз данных, которые доступны для обзора и поиска данных по молекулярной биологии и другим смежным дисциплинам. Каждая из них имеет свой формат хранения данных, различную степень избыточности, взаимосвязи с родственными или аналогичными базами данных. Каждая база данных имеет также свои средства доступа к информации - различные поисковые программы, программные средства визуализации, пополнения базы. Крупнейшие хранилища первичных структур ДНК и аминокислотных последовательностей (такие, как EMBL, GenBank, DDBJ, SWISS-PROT, Ensembl и др.) пополняются аннотированными последовательностями непосредственно исследователями, расшифровавшими их, с помощью автоматизированной системы пополнения баз данных по сети Интернет. Конечно, впоследствии эти данные проверяются персоналом администраций баз данных и существенно пополняются. Вторым основным источником информации во всех базах является специальная научная литература. Многие базы данных, работающие над коллекционированием однородной информации, координируют свои усилия, осуществляя международное разделение труда, это можно проиллюстрировать примером сотрудничества трех всемирных коллекций последовательностей нуклеотидов EMBL (Европа), GenBank (США), DDBJ (Япония).

GenBank

GenBank - база данных генетических последовательностей, поддерживаемая NIH, аннотированная коллекция всех общедоступных последовательностей ДНК, РНК и белков, снабженных литературными ссылками, различной биологической информацией. Обновляется каждые два месяца. Является частью International Nucleotide Sequence Database Collaboration, которая объединяет три крупнейшие коллекции нуклеотидных последовательностей: DDBJ (NIG), EMBL (EBI) и GenBank (NCBI). Три организации осуществляют разделение труда и ежедневно обмениваются новой информацией. Большинство журналов требуют предварительной посылки последовательностей в любую из этих трех баз данных до опубликования статьей о них. В статьях, посвященных очередной порции секвенированных последовательностей, должен упоминаться лишь номер последовательности в базе данных. NCBI постоянно совершенствует и создает новые средства для помещения новых последовательностей в базу, средства эффективного поиска в базе.

Крупнейшая интегрированная поисковая система ENTREZ для нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, библиографии (PubMed), полных геномов (Genomes), а также трехмерных структур белков (MMDB) создана и поддерживается NCBI. При этом поиск ДНК и белков не ограничивается только ресурсами GenBank, но и другими доступными по сети хранилищами информации.

Адрес: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/GenbankOverview.html>
EMBL - the EMBL Nucleotide Sequence Database.

База данных нуклеотидных последовательностей Европейской Молекулярно-Биологической Лаборатории пополняется большей частью непосредственно авторами, определившими первичную структуру фрагмента ДНК или РНК и, кроме последовательности нуклеотидов, содержит разнообразную информацию о каждом фрагменте, включая литературные ссылки, перекрестные ссылки на документы других баз данных, таблицы особенностей и др. Существует с 1982 года. База данных - продукт сотрудничества EMBL (ФРГ), GenBank (США) и DDJP (Япония), каждая из этих трех групп собирает свою порцию информации из всех возможных мировых источников, ежедневно обмениваясь новыми и обновленными документами друг с другом. Удобна своей географической близостью для доступа на территории Европы. В России есть сайт, на котором хранится ежедневно обновляемая копия базы (<http://www.genebee.msu.su/>, отв. Скулачев В.П.). Адрес: <http://www.ebi.ac.uk/embl/>

HGMD - Human Gene Mutation Database.

Содержит информацию обо всех опубликованных повреждениях генов, приводящих к наследственным заболеваниям у человека. Документы базы аннотируют все гены, находящиеся в ядре. Гены митохондриального генома и соматические мутации исключены. Мутации, выявленные на уровне белкового сиквенса, не входят в базу чтобы избежать ошибок из-за отсутствия анализа на уровне ДНК. Молчащие мутации, не приводящие к изменению аминокислотной последовательности тоже исключены. С марта 1999 года включены данные о полиморфизме, связанном с болезнями. Данные берутся из тех же самых журналов, что и данные о мутациях (>250). Сопровождается Институтом медицинской генетики (University of Wales, Cardiff, UK). Адрес: <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>

KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

Попытка компьютеризировать все современное знание в молекулярной и клеточной биологии в терминах информационных путей. Это база знаний по систематическому анализу функций генов. Создается институтом химических исследований (Kyoto University, Japan) в рамках японской программы по геному человека. Содержит 6 баз данных - метаболических путей (PATHWAY), генов (GENES) и лигандов (LIGAND), экспериментальных данных по экспрессии генов (EXPRESSION и BRITE), по белкам (SSDB) и обширные возможности для работы со всеми крупными мировыми информационными ресурсами. Базы данных KEGG представляют данные в виде графических диаграмм, включающих большинство метаболических путей и некоторые из наиболее известных регуляторных путей. Кроме того, информация о путях представлена в виде таблиц ортологов, которые содержат как гены-ортологи, так и паралоги из различных организмов. Обновляются базы ежедневно.

Адрес: <http://www.genome.ad.jp/kegg/>

UniGene

База данных, которая содержит кластеры похожих последовательностей. Каждый кластер представляет один ген и содержит попутную информацию, например, название ткани, где этот ген экспрессирован. Кроме хорошо известных генов в базу данных включены сотни тысяч новых концов экспрессирующихся последовательностей (EST - expressed sequence tags). Служит для поиска генов в новых последовательностях, а также для определения реагентов при секвенировании генов и их экспрессии. Кластеризация осуществляется автоматически.

Адрес: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=unigene>
PROSITE - PROtein SITEs and patterns dictionary.

База данных различных паттернов функциональных и регуляторных участков. С помощью этой коллекции можно определить, принадлежит ли, и к какому именно, семейству белков новая последовательность пользователя, или какой важный домен она содержит. Версия 17.21 этой базы, датированная сентябрем 2002 года содержит 11148 единиц хранения, которые описывают 1568 различных паттернов, правил и матриц.

Адрес: <http://www.expasy.ch/prosite/>
GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>)

База данных нуклеотидных последовательностей более чем из 70,000 организмов (для кодирующих последовательностей приведена трансляция). GenBank-участник (вместе с EMBL и DDBJ) консорциума баз данных (базы данных обмениваются данными ежедневно и потому эквивалентны; описания и номера всех последовательностей одинаковы).

Для представления последовательностей в GenBank предложено два инструмента (перед отправкой полезно провести поиск векторных последовательностей с помощью VecScreen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/VecScreen/>) - инструмента, позволяющего идентифицировать в предложенной последовательности компоненты векторов, линкеров или адаптеров. Разработан для предотвращения загрязнения публичных баз данных векторами и т.п):

а) BankIt (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BankIt/>) - Интернет-представление одной или нескольких последовательностей.

б) Sequin (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Sequin/>) - Интернет-представление для длинных последовательностей, полных геномов, результатов популяционных и филогенетических исследований.

Разделы GenBank:

ESTs - expressed sequence tags; короткие (300-500), просеквенированные один раз кДНК последовательности. Также включают последовательности кДНК из RACE и differential display экспериментов.

GSSs - genome survey sequences; короткие, просеквенированные один раз геномные последовательности, ограниченные экзонами последовательности, cosmid/BAC/YAC концы и т.п.

HTGs - high throughput genome sequences от крупных секвенсировочных центров. Незавершенные и завершенные последовательности.

STSs - sequencetaggedsites; короткие (200-500) последовательности, уникальные для данного генома. Используются для картирования геномов.

RefSeq (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/refseq.html>)

База данных ссылающихся последовательностей. Неповторяющиеся последовательности геномной ДНК, мРНК и известных белков (в будущем - хромосом).

DbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)

База данных простых нуклеотидных полиморфизмов, небольших делеций/инсерций, полиморфных повторяющихся элементов и микросателлитных вариаций (как клинических, так и нейтральных). Содержит популяционные частоты распространённости.

UniGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/>)

В этой базе данных ESTs и полноразмерные мРНК последовательности организованы в уникальные кластеры, представляющие известные или предполагаемые гены. Для кластеров представлена информация по картированию, экспрессии и другие ресурсы.

В настоящее время для четырёх организмов: *Homo sapiens*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Danio rerio*.

BLAST

Сравнение представленной последовательности с последовательностями в базе данных для выбора подобных последовательностей. В настоящее время реализована версия GappedQBLAST (2.0). QBLAST позволяет получать результаты BLAST по номеру запроса известному только Вам (можно несколько раз, результаты не слишком больших поисков хранятся в течении 24 часов). При повторных запросах есть возможность слегка менять форму представления результата. Эта версия:

? разрешает пробелы при сравнении последовательностей (так что результат не разбивается на несколько последовательностей);

? позволяет выполнять поиск по специфическим организмам;

? реализует PSI-BLAST (Positionspecific iterated поиск, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/psiblast.cgi>), при котором статистически значимые выравнивания преобразуются в множественное выравнивание всех белков. По этому выравниванию генерируется матрица, которая может быть использована для следующих итераций.

БАЗА ДАННЫХ ENSEMBL

Общая информация

Ensembl - совместный проект EMBL - EBI и SangerCentre с целью создания программной системы для автоматической аннотации эукариотических геномов. Осуществляет (бесплатно) следующие возможности: поиск ДНК из человеческого генома, обзор хромосом, поиск белков и белковых семейств. Проект Ensembl стремится обеспечивать соответствие следующим критериям: точный, автоматический анализ данных генома; анализ и аннотации основаны на текущих, своевременно обновляемых данных; доступность полученных данных для всех через сеть

Интернет; предоставление данным другим лабораториям по биоинформатике. Основной акцент в базе данных Ensembl сделан на позвоночных геномах, но другие группы адаптировали систему для использования с растительными и грибковыми геномами.

Адрес: <http://www.ensembl.org/>

Средства поиска и отображение информации

Поиск по базе данных Ensembl доступен непосредственно с главной страницы. Для осуществления поиска вводится искомая фраза (например, название гена) и выбирается организм, по базе которого необходимо произвести поиск. В результате поиска выводится список ссылок на наиболее релевантные поиску нуклеотидные последовательности, при этом каждая последовательность снабжена краткой информацией. Перейдя по ссылке «contigview», можно посмотреть расположение данной последовательности на хромосоме, однако это применимо только для генов, кодирующих белки. Структура отображения информации о нуклеотидной последовательности схожа с организацией такого сервиса в базе данных Uni-Prot: имеются поля содержащие определённую информацию о последовательности в своём формате, сформированные по группам.

Далее приводятся группы и поля используемые для описания нуклеотидной последовательности.

Раздел Ensembl Gene Report состоит из следующих полей:

Gene - в данном поле приводится название гена, с указанием откуда взято данное название

Ensembl Gene ID - идентификатор гена в базе Ensembl, может изменяться от одного выпуска к другому

Genomic Location - локализация гена на хромосоме, перейдя по ссылке, есть возможность более детального рассмотрения данного гена на хромосоме с помощью «ContigView»

Description - описание белка, закодированное данным геном, описание берётся из базы NCBI RefSeq или UniProt/TrEMBL, если в этих базах данные гены не описаны поле description остаётся пустым

Prediction Method - в данном поле дано краткое резюме метода, используемого для предсказания генного набора (Ensembl genes, EST genes)

Transcripts - это поле содержит информацию об индивидуальных расшифровках транскрипта для данного гена вместе с символом гена и номером транскрипта в Ensembl. Ссылки [Transcript information], [Exon information] и [Protein information] позволяют получить более подробную информацию о транскриптах с помощью «TransView», «ExonView», и «ProteinView» страничек соответственно. На странице транскрипции данного гена («TransView») доступна информация об аминокислотной последовательности и соответствующей ей последовательности нуклеотидов, с возможностью отображения границ экзонов, номеров аминокислотных и нуклеотидных остатков, а также информации о нуклеотидных полиморфизмах (SNP) данной последовательности. Страница «ExonView» содержит информацию об интрон-экзонной структуре выбранной

последовательности с возможностью отображения полных интронов, либо их частей, граничащих с экзонами.

Alignments - поле содержит ссылки на другие виды, с которыми этот ген может рассматриваться в геномном выравнивании

Orthologue Prediction - содержит информацию об ортологической связи с генами других видов, также есть ссылка на гомологи гена с другими видами

Раздел Gene DAS Report

Содержит единственное поле. «GeneDAS» - семантическое расширение к DAS протоколу, который позволяет обмениваться аннотациями через идентификаторы белка или гена. Ensembl «GeneView» действует как клиент для данного сервера, используя эти данные как дополнительные аннотации для генов описанных в Ensembl.

Раздел Transcript's

Раздел состоит из серии таблиц суммирующих информацию о каждом транскрипте и его продукте трансляции относительного данного гена.

Раздел Transcript состоит из следующих полей:

Transcript - название, назначенное транскрипту, соответствует названиям данного транскрипта во внешних базах данных.

Transcriptinformation - информация о транскрипте - количество экзонов, длина транскрипта, длина аминокислотной последовательности, ссылки на страницы «Transcript info», «Exon information» и «Protein information».

AlternateTranscripts - другие транскрипты Ensembl с такой же кодирующей последовательностью (CDS).

SimilarityMatches - в данном поле находятся ссылки на информацию о выбранном транскрипте во внешних базах данных. Ссылки к UniProt/Swiss-Prot, NCBI RefSeq и UniProt/TrEMBL сделаны на основе подобия последовательности. Кроме того, для каждой ссылки на «внешний» транскрипт отображаются проценты идентичности, рассчитанные на уровне белка.

OligoMatches - поле содержит информацию и ссылки на биологические микрочипы, с помощью которых возможно идентифицировать данный транскрипт

InterPro - в данном поле описываются консервативные области белка определённые базой данных InterPro путём трансляции представленных транскриптов.

ProteinFamily - указывается белковое семейство Ensembl, с которым соотносится данный транскрипт.

TranscriptStructure - диаграмма, на которой показана экзон-интронная структура модели транскрипта в Ensembl. Любые нетранслируемые регионы транскрипта (5' и 3' UTRs) отображаются как окрашенные линии, в то время как кодирующий регион (CDS) окрашен в основной цвет. Черные стрелки указывают размер геномной области, занятой моделью транскрипта.

Маленькая красная стрелка указывает ориентацию транскрипта относительно последовательности генома в стандартной записи.

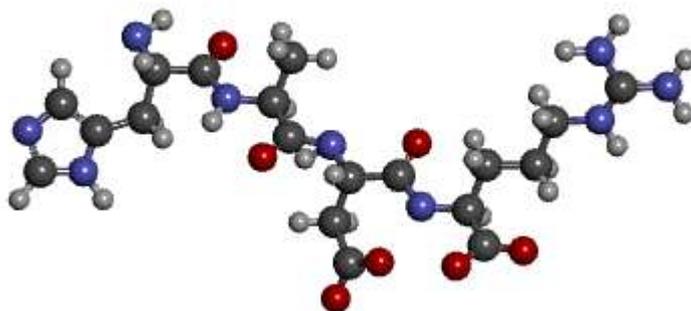
ProteinFeatures - диаграмма показывает масштабный отрезок, соответствующий числу аминокислот в белке, вместе с отрезками, представляющими местоположение консервативных областей белка из базы данных InterPro.

Контрольные вопросы

1. Базы данных геномов.
2. Базы данных.
3. Средства доступа к информации.
4. EMBL.
5. GenBank.
6. DDBJ.
7. SWISS-PROT.
8. Ensembl.
9. специальная научная литература.
10. всемирных коллекций последовательностей нуклеотидов EMBL (Европа), GenBank (США), DDBJ (Япония).

Практическая работа № 9 Декодирование и сравнение последовательностей ДНК

Сравнение биологических последовательностей



Тетрапептид HABR несравненен

Сравнение последовательностей символов — простое, казалось бы, дело, но, примененное к биологии, практически на равном месте встречает кучу проблем. Некоторые задачи современной биологии и вовсе не могут быть решены на современном этапе развития вычислительной техники. В этой статье я на пальцах покажу, что же такого особенного в биологических последовательностях и почему им нужны особые алгоритмы. Биологам и тем более биоинформатикам читать не рекомендуется — есть риск умереть от скуки.

Биологические последовательности — это первичная структура биологических макромолекул. А именно белков и ДНК / РНК. (Есть еще углеводы, например, крахмал, но они состоят из одинаковых мономеров и потому неинтересны.) Последовательность ДНК определяет последовательность белка, последовательность белка определяет его пространственную структуру, структура определяет функции белка, а совокупность функций разных белков называется жизнью. Именно различиями в функционировании разных белков мы, в сущности, и отличаемся друг от друга. Сравнить молекулы бывает нужно, грубо говоря, по двум причинам:

- 1) сравнивая попарно белки разных организмов, мы можем сказать, какие организмы более похожи друг на друга, а какие — менее;
- 2) сравнивая одновременно десяток-другой белков, мы можем найти структурно- и функционально-важные участки (они обычно идентичны у родственных организмов), что бывает полезно при создании искусственных белков (дизайн лекарств, нанотехнологии, в хорошем смысле слова).

Сравнивать лучше именно белки, а не ДНК — хотя бы потому, что у белков «алфавит» больше (20 аминокислот против 4 нуклеотидов), и ниже вероятность случайного совпадения, поэтому дальше речь пойдет именно о

белках. Вообще говоря, сравнивать следовало бы структуры, а не последовательности (поскольку мы до сих пор не вполне знаем, как второе определяет первое); но так уж получилось, что выяснять последовательности мы научились хорошо, а получение пространственной структуры — очень трудоемкое дело и вообще, по мнению многих, скорее искусство. Поэтому сравнивать приходится последовательности. Сравнение последовательностей биологических макромолекул называется выравниванием — строки пишутся одна под другой таким образом, чтобы достичь совпадения или сходства символов в наибольшем числе позиций. Одному остатку аминокислоты в белке соответствует одна буква латинского алфавита в последовательности.

AHWSM--SVAGVS
A-WTDLASLAGWS

Учет степени сходства мономеров

Мы привыкли считать две последовательности тем более похожими, чем больше символов в них совпадает. В биологии такой подход никуда не годится. Рассмотрим две пары последовательностей:

Пара 1	Пара 2
ASDLV	ASDLV
ATEIV	AWDKV

Старина Хэмминг однозначно говорит, что второе выравнивание лучше: в первой паре совпадают только два символа из пяти, а во второй — три. Но давайте посмотрим на их структуры:

количественный показатель сходства (называемый «Счет», или «Score»).

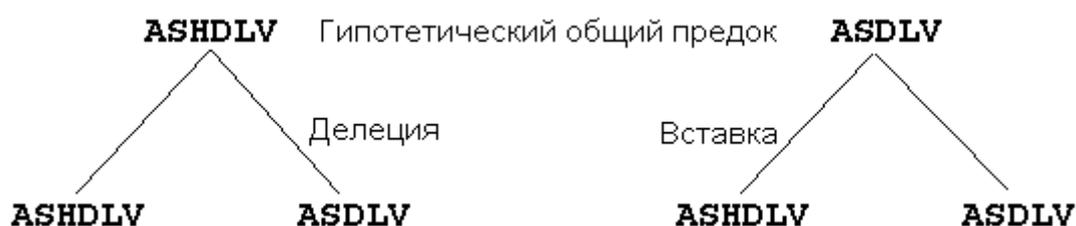
$$\begin{array}{cc} \text{A S D L V} & \text{A S D L V} \\ \text{A T E I V} & \text{A W D K V} \\ \text{Score} = 4+1+2+2+4 = 13 & \text{Score} = 4-3+6-2+4 = 9 \end{array}$$

Матрицы составляются на основе статистики замен аминокислот в белках с уже известной структурой: чем чаще наблюдается замена одной буквы на другую, тем и больше число на их пересечении. Проблема же в том, что периодически появляются новые матрицы, лучше прежних; соответственно, все они чем-то плохи и чего-то не учитывают.

Учет вставок и делеций

Не знаю, как других, но меня в свое время поразило, насколько же похожи белки разных организмов. Где человек — а где кролик, а сывороточные альбумины у того и другого различаются всего на несколько аминокислот. Но на несколько всё-таки различаются: мутационная изменчивость — неотъемлемое свойство живого. По сути, оценивая сходство белков, мы оцениваем количество произошедших мутаций на пути эволюционного превращения одного белка в другой. Учет мутаций первого типа — замен — мы рассмотрели выше. Еще два типа — вставки и делеции (удаления) — рассмотрим сейчас.

Вставки и делеции в биоинформатике рассматривают как одну сущность по простой причине — имея две последовательности, в одной из которых есть лишняя буква, мы не можем определить, какая из последовательностей «оригинальная». Гипотетический общий предок обоих организмов вымер миллионы лет назад, поэтому мы точно не знаем, имеет ли место в данном случае вставка или делеция. По этой причине появился термин «индел» (инсерция + делеция); в русской биоинформатике более распространен термин «делеция» или калька с английского «гэп».



Два возможных варианта происхождения родственных последовательностей. Пара последовательностей из нижней строчки — реально существующие «молекулы», вверху — гипотетический предок, который мог быть как слева или как справа (или вообще ни так ни так).

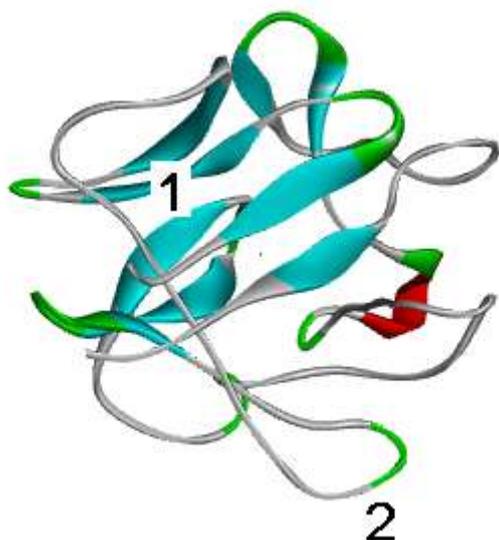
Если в выравнивании есть делеции, они штрафуются. Чем больше делеций — тем больше очков отнимается от счета. И снова рассмотрим два выравнивания:

```
ASGHDLV    AMSDCLV
AT--EIV    A-TD-VV
```

В обоих выравниваниях «выпали» по две аминокислоты. В обоих случаях, формально, произошли две мутации. На самом же деле — в первом случае произошла *одна* мутация. Длинной в два остатка. Но одна. Одно эволюционное событие. И вероятность его больше, чем двух отдельных, как во втором примере. Поэтому счет выравнивания слева должен быть выше, а первые две последовательности должны считаться более похожими.

Для учета делеций используется т.н. аффинный штраф, состоящий из штрафа «за открытие» и «за продолжение» делеции. Первый обычно на порядок-два больше второго (примерно 10 и 1, соответственно, или 10 и 0,1). В примере слева у нас одно открытие и одно продолжение, справа — два открытия.

Проблема учета делеций этим не исчерпывается. В зависимости от места делеции в молекуле она может в большей или меньшей степени влиять на структуру. Некоторые алгоритмы, например, Clustal, учитывают «остаткоспецифичные штрафы», некоторые — нет. Обычно это сводится к тому, что делеции в гидрофильных регионах — потенциальных петлях, болтающихся в водном окружении — штрафуются меньше, чем в гидрофобных (потенциальных плотно упакованных ядрах глобулы). Вопрос, насколько должны различаться эти штрафы, и только ли гидропатичность должна служить критерием различий, по-видимому, каждый решает для себя сам...



Мутация в участке № 1 — плотно упакованном и строго структурированном (бета-тяж) ядре глобулы — может сильно нарушить структуру белка. Мутация в участке № 2 (неструктурированная относительно лабильная петля), скорее всего, никак не повлияет на нее.

Расчет выравнивания

До сих пор мы рассматривали оценку готового выравнивания, не задаваясь вопросом, как оно получается. Среднестатистический белок состоит из нескольких сотен аминокислот, выровнять такие длинные строки «на глазок» явно не получится. Хотя есть разные способы получения выравниваний, оптимальным в настоящее время считается алгоритм Нидлмана — Вунша и его модификации. Суть алгоритма я опущу: математическая аудитория легко разберется в ней самостоятельно, остальным ~~даже пытаться не стоит~~ я не смогу объяснить ее в рамках статьи на Хабре. Достаточно сказать, что для выравнивания двух последовательностей с длинами m и n используется массив размером порядка $m \cdot n$; поскольку m и n — числа одного порядка, то порядок массива равен n^2 . Современные бытовые компьютеры с этим справляются спокойно. Пока последовательностей — две.

В начале я говорил, что выравнивая одновременно десяток-другой белков, мы можем найти структурно- и функционально-важные участки в них. Например, аминокислоты на рисунке, составляющие активный центр трипсиноподобных протеаз, четко выдают себя тем, что являются идентичными у 20 подобных белков (соответствующие позиции обозначены звездочками).

```

KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGYGCAQPGYPGVYGRVASVRDWWRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGYGCAQPGYPGVYGRVASVRDWWRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGYGCAQAGYPGVYSRVAVVRDWWRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGYGCAQAGYPGVYSRVAVVRDWWRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGYGCAQAGYPGVYSRVAVVRDWWRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGYGCAQAGYPGVYSRVASVRDWWRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGFGCAQAGYPGVYSRVASVREWVRENSGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGAGCAQPGYPGVYARVAIVRNWVREISGV----
KDACQGD SGGPLVADGKLVGVVSWGSGCAQPGYPGVYARVAIVRNWVREISGV----
KDACQGD SGGPLVVDGKLVGVVSWGFGCAMPGYPGVYARVAIVVRDWWRENSGA----
KDACQGD SGGPLVVDGKLVGVVSWGFGCAMPGYPGVYARVAIVVRDWWRENSGA----
KDACQGD SGGPLVVDGKLVGVVSWGFGCAMPGYPGVYARVAIVRNWVRENSGA----
KDACQGD SGGPLVANGKLVGVVSWG LGCAQANYPGVYSRVAARWIRSNISGV----
KDACQGD SGGPLVADNKLGVVSWGSGCAWTGYPGVYADVASLRSWIVDTTDSL---
KDACQGD SGGPLVADNKLGVVSWGSGCAWTGYPGVYADVASLRSWIVDTTDSL---
KDACQGD SGGPLVADSKLVGVVSWGSGCAWTGYPGVYADVASLRSWIVDTANSL---
ADACQGD SGGPLVADSKLVGVVSWGSGCAWTNYPGVYAEVASLRSWILNTAEELKSQ
KDACQGD SGGPLVAGGKLVGVVSWGKGCALPAIPGVYADVPSLRTWIEKTAKEKEL---
KDACQGD SGGPLVSDGKLVGIVSWGNIKCAEPNYPGVYANVAELRDWIDRAVITTI---
***** ..**:*:**** ** . ***** * . : *:

```

Аминокислоты, определяющие каталитические свойства фермента, являются консервативными, т.е. не меняются в процессе эволюции.

Активный центр фермента должен соответствовать геометрии и химии субстрата с точностью до атома, поэтому мутация в нем означает «конец карьеры» фермента как катализатора. На самом деле, конечно, мутации происходят в любом месте молекулы; но белки с мутацией в функциональном участке делают нежизнеспособным своего хозяина, поэтому нам кажется, что их нет.

В условиях, когда получение полной трехмерной структуры белка все еще является в определенном смысле роскошью, возможность находить такие закономерности очень ценна. Засада же здесь в том, что получить математически оптимальное выравнивание даже десятка белков мы не можем. Если для выравнивания двух белков используется двумерный массив, для выравнивания 10 белков нужен, соответственно, десятимерный. Даже если каждая последовательность имеет длину в 100 символов (что соответствует очень маленькому белку), размерность массива получается столь огромной (100^{10}), что современный компьютер будет рассчитывать его тысячи лет. О том, как же все-таки биологи выкручиваются в этой ситуации — расскажу, наверное, уже в другой раз.

Контрольные вопросы

1. Сравнение биологических последовательностей
2. Учет степени сходства мономеров
3. Учет вставок и делеций
4. Расчет выравнивания

Практическая работа № 9 Распознавание с помощью текстовых методов в системной биологии и биоинформатике

Биоинформатика или **вычислительная биология** — новая ветвь науки, в которой используются методы **прикладной математики, статистики и информатики** для решения биологических задач.

Исследования в **вычислительной биологии** нередко пересекаются с системной биологией. Основные исследовательские усилия в этой области включают:

- **построение генома**
- **обнаружения генов**
- **анализ и предсказание структуры белков**
- **предсказания межбелковых взаимодействий**
- **моделирование эволюции.**

Термины **биоинформатика** и **вычислительная биология** часто взаимозаменяются,

хотя последний чаще указывает на разработку алгоритмов и конкретные вычислительные методы.

Биоинформатика и её методы используются также в биохимии и биофизике. Основная линия в проектах биоинформатики — это **использование математических**

средств для извлечения полезной информации из «шумных» данных, полученных с помощью биологических методов.

Типичные задачи вычислительной биологии включают **монтаж высококачественных ДНК-цепей из раздробленных участков, и предсказание предписаний гена**, которые могут быть получены **вм-ДНК** или посредством массспектрометрии.

Основные области исследований

1. Анализ генетических последовательностей

С тех пор как в 1977 году был **секвенирован** фаг Phi-X174, последовательности ДНК всё большего числа организмов были дешифрованы и сохранены в **базах данных**. Эти данные используются для определения последовательностей белков и регуляторных участков. (**Секвенирование** биополимеров (белков и нуклеиновых кислот — ДНК и РНК) — определение их первичной аминокислотной или нуклеотидной последовательности.

Для секвенирования применяются методы Эдмана, Сэнгера и другие; в настоящее время для секвенирования нуклеиновых кислот обычно применяется метод Сэнгера с

дидезоксинуклеозидтрифосфатами (ddNTP.)

Сравнение генов в рамках одного или разных видов может продемонстрировать сходство функций белков или отношения между видами (таким образом могут быть составлены филогенетические деревья).

С возрастанием количества данных уже давно стало невозможным вручную анализировать последовательности. В наши дни для поиска по геномам тысяч организмов, состоящих из миллиардов пар нуклеотидов используются **компьютерные программы**. Программы могут однозначно **сопоставить** ("выравнять") похожие последовательности ДНК в геномах разных видов; часто такие последовательности несут сходные функции, а различия возникают в результате мелких **мутаций**, таких как **замены** отдельных нуклеотидов, **вставки** нуклеотидов, и их "выпадения" (**делеции**).

Один из вариантов такого выравнивания применяется при самом процессе секвенирования. Так называемая техника «дробного секвенирования» (которая была, например, использована Институтом Генетических Исследований для секвенирования первого бактериального генома, *Haemophilus influenza*) вместо полной последовательности нуклеотидов даёт последовательности коротких фрагментов ДНК (каждый длиной около 600—800 нуклеотидов). Концы фрагментов накладываются друг на

друга и, совмещённые должным образом, дают полный геном. Такой метод даёт быстрые результаты секвенирования, но сборка фрагментов может быть довольно сложной задачей для больших геномов. В проекте по **расшифровке** генома человека сборка заняла несколько месяцев компьютерного времени. Сейчас этот метод применяется для практически всех геномов, и **алгоритмы сборки геномов** являются одной из острейших проблем биоинформатики на сегодняшний момент.

Другим местом применения биоинформатики в анализе последовательностей является **автоматический поиск генов и регулярных последовательностей в геноме**. Не все нуклеотиды в геноме используются для задания последовательностей белков. Например, в геномах высших организмов большие сегменты ДНК явно не кодируют белки, и их функциональная роль не известна. Это так называемая "мусорная ДНК", она может нести ещё не выясненную функциональную нагрузку. **Биоинформатика** помогает связать геномные и протеомные проекты, к примеру, в использовании последовательности ДНК для идентификации белков.

Аннотация геномов

В контексте геномики **аннотация** — процесс маркировки генов и других объектов

в последовательности ДНК.

Первая программная система аннотации геномов была создана в 1995 Оуэном Уайтом (Owen White), работавшим в команде, секвенировавшей и проанализировавшей первый декодированный геном свободноживущего организма, бактерии *Haemophilus influenzae*. Доктор Уайт построил систему для нахождения генов, тРНК и других объектов ДНК и сделал первые обозначения функций этих генов. Большинство современных систем

работают сходным образом, но эти программы постоянно развиваются и улучшаются.

Вычислительная эволюционная биология

Эволюционная биология исследует происхождение и появление видов, также как их развитие с течением времени. Информатика помогает эволюционным биологам в нескольких аспектах:

- в отслеживании эволюции большого числа организмов, измеряя *изменения*

- вих ДНК*, а не только в строении или физиологии,

- сравнивать целые геномы (*BLAST*), что позволяет изучать более комплексные эволюционные события, такие как *дупликация генов*, *латеральный перенос*

- генов и *предсказывать бактериальные специализирующие факторы*

- построить комплекс компьютерных моделей популяций, чтобы *предсказать поведение системы* во времени

- отслеживать и опубликовывать информацию о большом количестве видов и

- организмов Область в компьютерных науках, которая использует генетические алгоритмы

часто путают с компьютерной эволюционной биологией. Работа в этой области использует специализированное программное обеспечение для улучшения алгоритмов и вычислений и основывается на эволюционных принципах, таких, как репликация, дифференциация через рекомбинацию или мутации, и выживании в естественном отборе.

Оценка биологического разнообразия

Биологическое разнообразие экосистемы может быть определено как полная генетическая совокупность определённой среды, состоящая из всех обитающих видов, была бы это биоплёнка в заброшенной шахте, капля морской воды, горсть земли или вся биосфера планеты Земля.

Для сбора видовых имен, описаний, ареала распространения, генетической информации используются *базы данных*. Специализированное программное обеспечение

применяется для *поиска, визуализации и анализа информации*, и, что более важно, *предоставления её другим людям*.

Компьютерные симуляторы моделируют такие вещи как популяционную динамику или вычисляют общее генетическое здоровье культуры в агрономии. Один из важнейших потенциалов этой области заключается в анализе последовательностей ДНК, или полных геномов целых вымирающих видов, позволяя запомнить результаты генетического

эксперимента природы в компьютере и возможно использовать вновь в будущем, даже если эти виды полностью вымрут.

BLAST (англ. Basic Local Alignment Search Tool) — это алгоритм для сравнения информации о первичных биологических последовательностях, таких как последовательность аминокислот в белках или последовательность нуклеотидов в ДНК. Используя BLAST, исследователь может сравнить имеющуюся у него последовательность с библиотекой или банком последовательностей и определить гомологичные последовательности в библиотеке. На сегодняшний день анализ новых последовательностей немислим без поиск гомологов в банках данных.

Контрольные вопросы

1. Биоинформатика
2. Вычислительной биологии
3. •Построение генома
4. •Обнаружение генов
5. •Анализ и предсказание структуры белков
6. •Предсказания межбелковых взаимодействий
7. •Моделирование эволюции.

Практическая работа № 10 Парное и множественное выравнивание последовательностей ДНК

Множественное выравнивание последовательностей (англ. *multiple sequence alignment, MSA*) — выравнивание трёх и более биологических последовательностей, обычно белков, ДНК или РНК. В большинстве случаев предполагается, что входной набор последовательностей имеет эволюционную связь. Используя множественное выравнивание, можно оценить эволюционное происхождение последовательностей, проведя филогенетический анализ.

Визуальное представление выравнивания иллюстрирует мутационные события как точечные мутации (изменение одной аминокислоты или одного нуклеотида) в виде различающихся символов в одной колонке выравнивания, а также их вставки^[en] и делеции (изображаются знаком дефиса, гэпы).

Множественное выравнивание последовательностей часто используется для оценки консервативности доменов белков, третичных и вторичных структур и даже отдельных аминокислотных остатков или нуклеотидов.

Ввиду большей вычислительной сложности по сравнению с парным выравниванием множественное выравнивание требует более сложные алгоритмы. Многие соответствующие программы используют эвристические алгоритмы, поскольку поиск глобального оптимального выравнивания для многих последовательностей может занимать очень большое время.

Динамическое программирование и вычислительная сложность

Для построения глобального оптимального выравнивания напрямую используется динамическое программирование. Для белковых последовательностей существует два набора параметров: штраф за гэп и матрица замен, содержащая в себе вероятности сопоставления пары аминокислотных остатков, основанных на схожести их химических свойств и эволюционной вероятности мутации. Для нуклеотидных последовательностей также используется штраф за гэп, но матрица замен гораздо проще, в ней учитываются только полные совпадения нуклеотидов или мисматчи, т. е. полные несовпадения^[1].

Для n отдельных последовательностей наивный метод требует построения n -мерного эквивалента матрицы, которую используют для парного выравнивания. С ростом n пространство поиска возрастает экспоненциально. Таким образом, наивный алгоритм имеет вычислительную сложность $O(\text{Длина последовательностей}^{n \text{ последовательностей}})$. Поиск глобального оптимума для n последовательностей относится к NP-полным задачам

В 1989 году на основе алгоритма Каррильо — Липмана^[5] Альтшуль представил практический подход, который использовал парные выравнивания для ограничения n -мерного пространства поиска. При таком подходе динамическое программирование выполняется на каждой паре

последовательностей из входного набора и ищется только область, расположенная вблизи n -мерного пересечения этих путей. Программа оптимизирует сумму всех пар символов в каждой позиции в выравнивании (сумма парных весов)

Прогрессивное выравнивание

Широко используемый подход — прогрессивное выравнивание, применяющий эвристический алгоритм, разработан Paulien Hogeweg and Ben Hesper в 1984 году. Все методы прогрессивного выравнивания имеют две важные стадии: построение бинарного дерева (путеводное дерево), где листья являются последовательностями, и построение множественного выравнивания путём добавления последовательностей к растущему выравниванию согласно путеводному дереву. Само путеводное дерево может быть построено кластеризующими методами, такими как UPGMA^[en] и метод присоединения соседей

Прогрессивное выравнивание не гарантирует получение глобального оптимального выравнивания. Проблема состоит в том, что ошибки, полученные на любой стадии растущего множественного выравнивания, доходят до конечного выравнивания. Кроме того, выравнивание может быть особенно плохим в случае набора сильно отдалённых друг от друга последовательностей. Большинство современных прогрессивных методов имеют изменённую функцию вычисления веса со вторичной весовой функцией, которая присваивает коэффициенты для отдельных элементов набора данных в виде нелинейной моды основанной на их филогенетическом расстоянии от ближайших соседей

Методы прогрессивного выравнивания достаточно эффективны, чтобы применять их для большого числа (100-1000) последовательностей. Самый популярный метод прогрессивного выравнивания принадлежит к семейству Clustal, в частности, взвешенный вариант ClustalW, доступ к которому можно получить через такие порталы как GenomeNet, EBI, EMBNet. ClustalW активно используется для построения филогенетических деревьев, несмотря на предупреждения автора, что непроверенные вручную выравнивания не должны использоваться ни при построении деревьев, ни в качестве входных данных для предсказания структуры белков. Текущая версия Clustal — Clustal Omega, которая работает на основе путеводных деревьев и НММ профиль-профильных методов для белковых выравниваний. Также предлагаются различные инструменты для построения прогрессивного выравнивания последовательностей ДНК. Один из них – MAFFT (англ. *Multiple Alignment using Fast Fourier Transform*).

Другой распространённый метод прогрессивного выравнивания, T-Coffee, медленнее, чем Clustal и его производные, но в основном даёт более точные выравнивания для отдалённо связанных последовательностей. T-Coffee строит библиотеку парных выравниваний, которую затем использует для построения множественного выравнивания.

Поскольку прогрессивные методы являются эвристическими, они не гарантируют схождения к глобальному оптимуму; качество выравнивания и

его биологическое значение бывает трудно оценить. Полупрогрессивный метод, который улучшает качество выравнивания и не использует эвристику с потерями, справляется за полиномиальное время (PSAlign)

Итеративные методы

Набор методов для построения множественных выравниваний, в которых происходит снижение ошибок, наследуемых в прогрессивных методах, классифицируют как «итеративные». Они работают аналогично прогрессивным методам, но при этом неоднократно перестраивают исходные выравнивания при добавлении новых последовательностей. Прогрессивные методы сильно зависят от качества начальных выравниваний, поскольку они в неизменном виде, а стало быть и с ошибками, попадут в конечный результат. Иными словами, если последовательность уже попала в выравнивание, её дальнейшее положение не изменится. Такое приближение улучшает эффективность, но отрицательно сказывается на точности результата. В отличие от прогрессивных методов, итеративные методы могут возвращаться к первоначально посчитанным парным выравниваниям и подвыравниваниям, содержащим подмножества последовательностей из запроса, и таким образом оптимизировать общую целевую функцию и повышать качество.

Существует большое количество разнообразных итеративных методов. Например, PRRN/PRRP использует алгоритм восхождения к вершине для оптимизации веса множественного выравнивания и итеративно корректирует веса выравнивания и области со множеством гэпо. PRRP работает эффективнее, когда улучшает выравнивание, предварительно построенное быстрым методом^[9].

Ещё одна итеративная программа, DIALIGN, использует необычный подход, сосредотачивая внимание на локальных выравниваниях подсегментов или мотивов последовательностей без введения штрафа за гэп. Выравнивание отдельных мотивов представляется в матричном виде, сходном с диаграммой с точками (dot-plot) в парном выравнивании. Альтернативный метод, который использует быстрые локальные выравнивания как точки закоривания для более медленной процедуры построения глобального выравнивания, представлен в софте CHAOS/DIALIGN^[16].

Третий популярный итерационный метод называется MUSCLE. Он улучшен по сравнению с прогрессивными методами, поскольку использует более точные расстояния для оценки связи двух последовательностей. Расстояния обновляются между итерациями (хотя в первоначальном виде MUSCLE содержал только 2—3 итерации).

Консенсусные методы

Консенсусные методы пытаются выбрать оптимальное множественное выравнивание из различных множественных выравниваний одного и того же набора входных данных. Существуют два наиболее распространённых консенсусных метода: M-COFFEE и MergeAlign. M-COFFEE использует множественные выравнивания, генерируемые 7

различными методами для получения консенсусных выравниваний. MergeAlign способен генерировать консенсусные выравнивания из любого числа входных выравниваний, полученных из различных моделей эволюции последовательности и методов построения. Опция по умолчанию для MergeAlign — выведение консенсусного выравнивания, используя выравнивания, полученные из 91 различных моделей эволюции белковой последовательности.

Скрытые марковские модели

Скрытые марковские модели (HMMs) — вероятностные модели, которые могут оценить правдоподобие для всех возможных комбинаций гэпов, совпадений или несовпадений для того, чтобы определить наиболее вероятное множественное выравнивание или их набор. HMMs могут давать одно выравнивание с высоким весом, но также могут генерировать семейство возможных выравниваний, которые затем могут быть оценены по их биологической значимости. HMMs могут быть использованы для получения как глобальных, так и локальных выравниваний. Несмотря на то, что методы, основанные на HMM, появились сравнительно недавно, они зарекомендовали себя как методы со значительными улучшениями вычислительной сложности, особенно для последовательностей, содержащих перекрывающиеся области.

Стандартные методы, основанные на HMM, представляют множественное выравнивание в виде направленного ациклического графа, известного как граф частичного порядка, который состоит из серий узлов, представляющих собой возможные состояния в колонках выравнивания. В этом представлении абсолютно консервативная колонка (т. е. последовательности во множественном выравнивании имеют в этой позиции определённый символ) кодируется как один узел со множеством исходящих соединений с символами, возможными в следующей позиции выравнивания. В терминах стандартной скрытой марковской модели наблюдаемые состояния — отдельные колонки выравнивания, а «скрытые» состояния представляют собой предполагаемую предковую последовательность, от которой последовательности из входного набора могли произойти. Эффективный метод динамического программирования, алгоритм Витерби, широко используется для получения хорошего выравнивания. Он отличается от прогрессивных методов тем, что выравнивание первых последовательностей перестраивается при добавлении каждой новой последовательности. Тем не менее, как и прогрессивные методы, на этот алгоритм может повлиять порядок, в котором последовательности из входного набора поступают в выравнивание, особенно в случае эволюционно слабо связанных последовательностей.

Несмотря на то, что HMM-методы более сложны, чем часто используемые прогрессивные методы, существует несколько программ для получения выравниваний, например, POA, а также похожий, но более обобщённый метод в пакетах SAM^[21] и HMMER. SAM используется для получения выравниваний для предсказания структуры белков в

эксперименте CASP для дрожжевых белков. HHsearch, основанный на парном сравнении HMMs, используется для поиска отдалённо связанных последовательностей. Сервер, запускающий HHsearch (HHpred) был самым быстрым из 10 лучших автоматических серверов по предсказанию структур белков в CASP7 и CASP8.

Генетические алгоритмы и симуляция отжига

Стандартные оптимизационные методы в компьютерной науке, которые симулируют, но не прямо воспроизводят физический процесс, также используются для более эффективного построения множественных выравниваний. Один из таких методов, генетический алгоритм, был использован для построения множественного выравнивания последовательностей, симулирующего гипотетический эволюционный процесс, который обеспечил расхождение последовательностей. Этот метод работает с помощью разделения серий возможных MSA на фрагменты и повторной реорганизации этих фрагментов со вводом гэпов в различные позиции. Основная объектная функция оптимизируется в ходе этой симуляции, обычно с помощью максимизации «сумм пар» методами динамического программирования. Этот метод реализован для белковых последовательностей в программном обеспечении SAGA (англ. *Sequence Alignment by Genetic Algorithm*), а для последовательностей РНК — в RAGA.

С помощью метода симуляции отжига существующее множественное выравнивание, построенное другим методом, уточняется в сериях перестроек для нахождения более хороших регионов участков выравнивания, чем было до этого. Как и генетический алгоритм, симуляция отжига максимизирует объектную функцию как функцию сумм пар. Симуляция отжига использует условный «температурный фактор», который определяет уровень протекающих перестроек и уровень правдоподобности каждой перестройки. Типично использование чередующихся периодов с высоким уровнем перестроек и малым уровнем правдоподобия (для обнаружения наиболее удалённых регионов в выравнивании) с периодами с низким уровнем перестроек и высоким уровнем правдоподобия для более тщательного изучения локальных минимумов вблизи новых колонок выравнивания. Этот подход был осуществлён в программе MSASA (англ. *Multiple Sequence Alignment by Simulated Annealing*)

Контрольные вопросы

1. Множественное выравнивание последовательностей
2. Визуальное представление
3. Динамическое программирование и вычислительная сложность
4. Прогрессивное выравнивание
5. Итеративные методы
6. Консенсусные методы
7. Скрытые марковские модели
8. Генетические алгоритмы и симуляция отжига

Практическая работа № 11 Изучение паттернов последовательностей ДНК

Более половины геномной ДНК эукариотических организмов принадлежит к классу уникальных, или неповторяющихся, последовательностей. Это утверждение (а также оценки, касающиеся распределения в геноме повторяющихся последовательностей ДНК) базируется на данных непрямых экспериментов с применением различных методик ДНК-РНК-гибридизации, позволяющих получить лишь приблизительную оценку. У дрожжей — низших эукариот — экспрессируется около 4000 генов. В типичной ткани млекопитающих (печень или почки) экспрессируется от 10000 до 15000 генов. При этом в каждой ткани происходит экспрессия специфического набора генов. Каким образом это достигается, по-прежнему остается одним из центральных вопросов современной биологии.

Интроны

Кодирующие области ДНК, транскрипты которых попадают в цитоплазму в составе «зрелых» молекул мРНК, прерываются в геноме длинными последовательностями некодирующей ДНК. Соответственно первичные транскрипты ДНК содержат некодирующие промежуточные последовательности.

РНК, которые должны быть удалены в процессе созревания, обеспечивающего также и правильную стыковку (сплайсинг) кодирующих сегментов в зрелых мРНК. Большинство последовательностей, транскрипты которых представлены в зрелой мРНК, разорваны в геноме от одного до пятидесяти раз некодирующими вставками (интронами). Как правило, интроны значительно длиннее, чем кодирующие участки (экзоны). Процессинг первичного транскрипта, включающий удаление интронов и сплайсинг соответствующих экзонов.

Функция интронов точно не установлена. Можно предположить, что они служат для физического разделения экзонов, соответствующих функциональным доменам кодируемых белков, с целью оптимизации процесса генетических перестроек (рекомбинаций), которые могут происходить с более высокой эффективностью при наличии интронов, чем в случае сосредоточения генетической информации в одном континууме. Увеличение темпа генетических перестроек функциональных доменов может рассматриваться как фактор ускорения эволюции биологических функций.

Повторяющиеся последовательности ДНК

Под повторяющимися последовательностями ДНК (повторами) понимается широкий спектр как умеренно повторяющихся, так и часто

повторяющихся (высокоповторяющихся) последовательностей ДНК. По крайней мере 20—30% генома человека представлено повторами.

Высокоповторяющиеся последовательности состоят из участков длиной в 5—500 пар оснований, повторяющихся много раз и расположенных один за другим (тандемно). Эти последовательности обычно образуют кластеры и присутствуют в количестве от 1 до 10 миллионов копий на гаплоидный геном. Высокоповторяющиеся последовательности транскрипционно-неактивны и, вероятно, участвуют в структурировании хроматина.

Умеренно повторяющиеся последовательности, присутствующие в количестве менее чем 10⁶ копий на гаплоидный геном, не образуют кластеров, а чередуются с неповторяющимися (уникальными) последовательностями. Они могут быть как короткими, так и весьма протяженными. Длинные диспергированные повторы состоят из 5000—7000 пар оснований и представлены в количестве 1000—100000 копий на гаплоидный геном. Они фланкированы с обоих концов прямыми повторами длиной в 300—600 пар оснований (рис. 38.8). Во многих случаях длинные повторы транскрибируются РНК-полимеразой II в виде молекул мРНК, содержащих такие же экпированные 5-концы, как и мРНК.

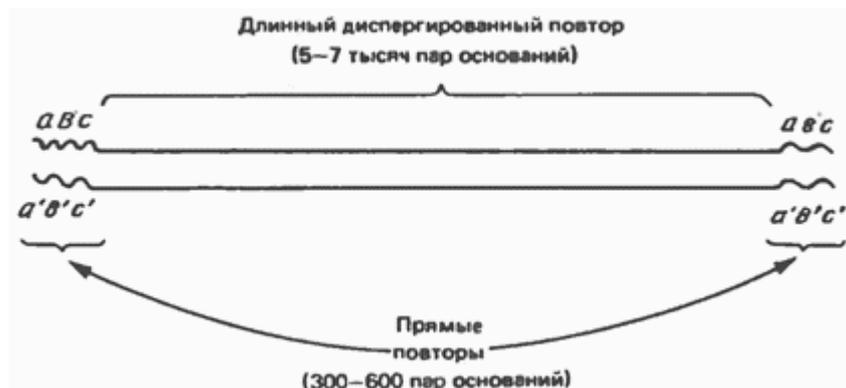


Схема длинного диспергированного повтора. Отмечено расположение на концах повтора коротких прямых повторов (abc) и соответствующих комплементарных участков (a'b'c').

Короткие диспергированные повторы представляют семейства родственных, но отличных друг от друга фрагментов длиной от единиц (нескольких пар) до нескольких сотен пар нуклеотидов. Короткие повторы активно транскрибируются либо как компоненты интронов, либо под контролем ДНК-зависимой РНК-полимеразы III как самостоятельные элементы. Наиболее многочисленным семейством коротких диспергированных повторов в геноме человека является семейство Alu, насчитывающее около 500000 копий на гаплоидный геном, что составляет 3—6% от общего размера генома человека. Повторы этого семейства (а

также их аналоги у животных) транскрибируются и в составе и в виде дискретных молекул РНК, включая хорошо изученные. Такого типа последовательности высококонсервативны как внутри данного вида, так и у разных видов млекопитающих. По своей структуре короткие диспергированные повторы, в том числе члены семейства Alu, напоминают длинные концевые повторы ретровирусов (LTR). По-видимому, это мобильные элементы, способные как встраиваться, так и вырезаться из различных участков генома.

Контрольные вопросы

1. **Изучение паттернов последовательностей ДНК**
2. Интроны
3. РНК
4. Повторяющиеся последовательности ДНК

Практическая работа № 12 Построение филогенетических деревьев

Филогенетическое дерево (эволюционное дерево, дерево жизни) — дерево, отражающее эволюционные взаимосвязи между различными видами или другими сущностями, имеющими общего предка.

Вершины филогенетического дерева делятся на три класса: листья, узлы и (максимум один) корень. Листья — это конечные вершины, то есть те, в которые входят ровно по одному ребру; каждый лист отображает некоторый вид живых организмов (или иной объект, подверженный эволюции, например, домен белка). Каждый узел представляет эволюционное событие: разделение предкового вида на два или более, которые в дальнейшем эволюционировали независимо. Корень представляет общего предка всех рассматриваемых объектов. Ребра филогенетического дерева принято называть «ветвями».

Идея «дерева» появилась в ранних взглядах на жизнь, как на процесс развития от простых форм к сложным. Современные эволюционные биологи продолжают использовать деревья для иллюстрации эволюции, так как оно наглядно показывает развитие и происхождение видов.

Типы филогенетических деревьев

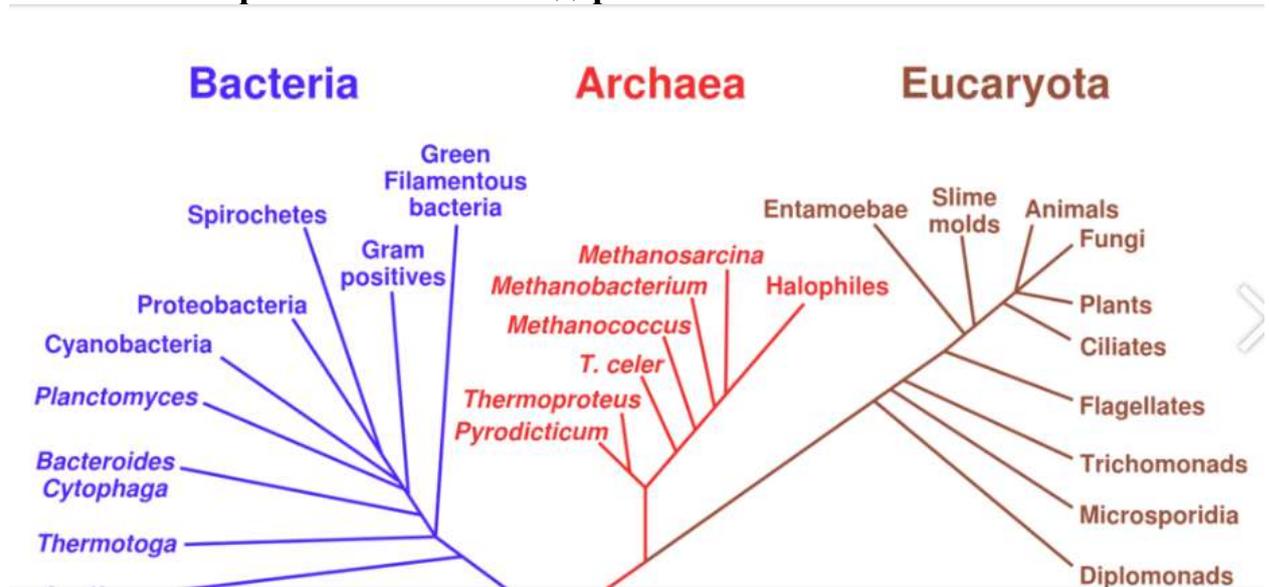


Рис. 1: Теоретически укоренённое дерево для генов рРНК

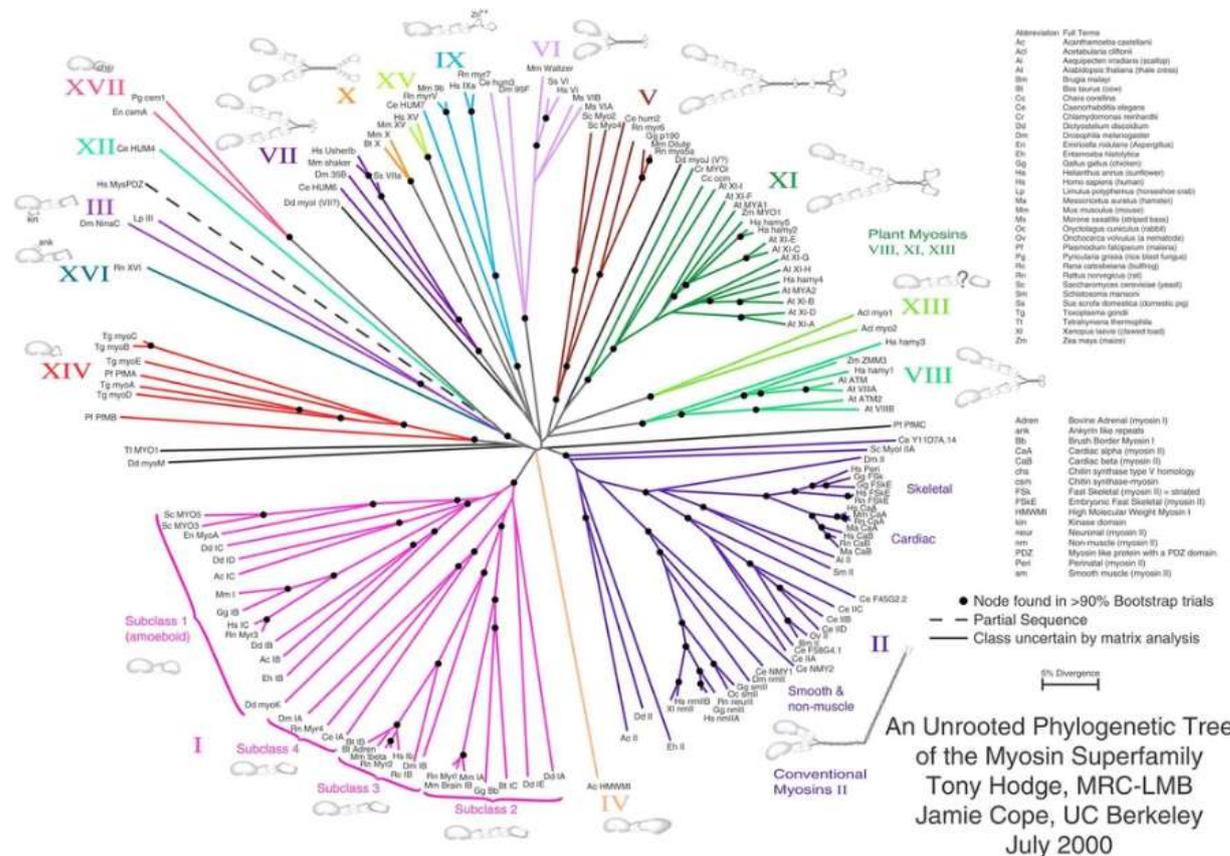


Рис. 2: Неукоренённое дерево для семейства супергена миозина [1]

Укоренённое дерево — дерево, содержащее выделенную вершину — корень. Корневое дерево можно считать ориентированным графом, поскольку на нем имеется естественная ориентация — от корня к листьям. Каждый узел корневого дерева отвечает последнему общему предку нижележащих листьев дерева. Рисунок 1 представляет корневое филогенетическое дерево, окрашенное в соответствии с трёхдоменной системой живых организмов. [2].

Неукоренённое дерево не содержит корня и отражает связь листьев без предполагаемого положения общего предка. Необходимость рассматривать некорневые деревья возникает из-за того, что часто связи между узлами восстановить легче, чем направление эволюции. Рисунок 2 иллюстрирует некорневое филогенетическое дерево. [3]. Наиболее достоверным методом для превращения неукорененного дерева в укорененное (для этого надо либо объявить корнем один из узлов, либо разбить одну из ветвей на две, выходящие из корня) является использование достоверной «внешней группы» видов — достаточно близких к интересующему нас набору видов для достоверного восстановления топологии дерева для объединенного множества видов, но в то же время заведомо являющихся отдельной группой. Иногда положение корня можно угадать, исходя из каких-либо дополнительных знаний о природе изучаемых объектов (видов, белков, etc.)

Укоренённое и неукоренённое филогенетическое дерево может быть **бифуркационным** или **небифуркационным**, а также **маркированным** или **немаркированным**. В бифуркационном дереве

к каждому узлу подходят ровно три ветви (в случае корневого дерева — одна входящая ветвь и две исходящие). Таким образом бифуркационное дерево предполагает, что все эволюционные события состояли в происхождении от предкового объекта ровно двух потомков. К узлу небифуркационного дерева могут подходить четыре и более ветви. Маркированное дерево содержит названия листьев, тогда как немаркированное просто отражает топологию.

Дендрограмма — общий термин, обозначающий схематическое представление филогенетического дерева.

Кладограмма — филогенетическое дерево, не содержащее информации о длинах ветвей.

Филограмма (или **фенограмма**) — филогенетическое дерево, содержащее информацию о длинах ветвей; эти длины представляют изменение некой характеристики.

Хронограмма — филограмма, длины ветвей в которой представляют эволюционное время.

Построение филогенетических деревьев

Филогенетические деревья из неограниченного числа входных последовательностей составляются используя вычислительные филогенетические методы. Методы матричного расстояния, такие как методы ближайшего вхождения, которые требуют множественные выравнивания цепочек для вычисления генетического расстояния, просты в применении; методы выравнивания множества цепочек, наподобие используемых в программе ClustalW выполняют как выравнивание цепочки, так и филогенетических деревьев. Другие методы максимально экономичны и используют приближённые технические приёмы такие, как максимальная вероятность; приближение Байеса также применимо к филогенетике, но оно спорно.[4] Нахождение оптимального дерева, используя многие из этих технических способов НП-полно[5]или НП-трудно[4], поэтому эвристический поиск и методы оптимизации используются в сочетании с функциями обчёта дерева для нахождения хорошо подходящего дерева, удовлетворяющего входным данным.

Методы построения дерева могут быть оценены по нескольким основным критериям:[6]

- эффективность (насколько долго вычисление ответа, сколько памяти для этого потребуется?)
- производительность (есть ли польза от полученных данных или информация бесполезна?)
- постоянство (будут ли повторные ответы такими же, если каждый раз даются разные данные для той же проблемной модели?)
- устойчивость к ошибкам (справляется ли с нарушениями в предпосылках рассматриваемой модели?)
- выдача предупреждений (будет ли предупреждать нас, когда неправильно используется, т.е. предпосылки неверные?)

Также методы построения дерева могут быть предложены вниманию математиков. Деревья могут быть построены, используя Т-теорию.[7]

Ограниченность филогенетических деревьев

Хотя филогенетические деревья, построенные на основе генных цепочек или данных генома в различных видах особей могут дать представление об эволюции, у них есть серьёзные ограничения. Филогенетические деревья не обязательно (и вероятно никогда) не дают фактического представления об эволюционной истории. Данные, на которых они основываются, являются шумом; горизонтальная передача гена[8], гибридизация между видами, не являющимися близкородственными, конвергентная эволюция и сохранение цепочек — всё это может быть основой для анализа. Для избежания этих ограничений в программе PhyloCode есть один метод анализа, не предполагающий использование древовидной структуры.

Кроме того, существует проблема в анализе, основанном на единственном отличительном признаке, например, единственном гене или протеине или только на морфологическом анализе, потому что такие деревья, построенные на основе другого независимого источника данных, часто отличаются от первого, и поэтому много внимания надо уделять выведению филогенетических взаимосвязей между видами.

Это более всего справедливо для генетического материала, который является предметом горизонтальной передачи генов и их рекомбинации, при которой различные блоки гаплотипов могут быть с разной историей.

В основном, вывод дерева филогенетического анализа — это оценка филогении особенностей (то есть дерево гена), а не филогении таксона (то есть дерева видов), из которого были отобраны эти отличительные характерные особенности, хотя в идеале оба должны быть весьма близкими.

Когда вымершие виды включены в дерево, они являются конечными точками, поскольку маловероятно, чтобы они были прямыми предками любых существующих видов. Следует скептически относиться к включению в дерево вымерших видов, информация о которых полностью или частично основана на данных цепочки ДНК, на основе того факта, что небольшая полезная "древняя ДНК" сохраняется дольше 100 000 лет, и, за исключением необычных случаев, цепочка ДНК не является достаточно длинной для использования в филогенетических анализах, даже если она взята из материала давностью до 1 млн. лет.

В некоторых организмах эндосимбионты могут иметь генетическую историю, независимую от носителя.

Филогенетические сети используются, когда бифуркация деревьев не уместна, из-за этих сложностей охват эволюционной истории выбранных организмов имеет более сетчатый узор.

Контрольные вопросы

1. Филогенетическое дерево
2. Вершины филогенетического дерева
3. Листья
4. Узел
5. Типы филогенетических деревьев

6. Укоренённое
7. Неукоренённое
8. Дендрограмма
9. Филограмма
10. Кладограмма
11. Хронограмма
12. Построение филогенетических деревьев
13. Ограниченность филогенетических деревьев

различительных признаков для всех классов, собственно распознавание и классификация образов не вызовут особых затруднений. Автоматическое распознавание тогда сведется к процессу простого сопоставления или процедурам типа просмотра таблиц. В большинстве практических задач распознавания, однако, определение полного набора различительных признаков оказывается делом исключительно трудным, если вообще не невозможным. Из исходных данных обычно удается извлечь некоторые из различительных признаков и использовать их для упрощения процесса автоматического распознавания образов. В частности, размерность векторов измерений можно снизить с помощью преобразований, обеспечивающих минимизацию потери информации.

Третья проблема, связанная с построением систем распознавания образов, состоит в отыскании оптимальных решающих процедур, необходимых при идентификации и классификации. После того как данные, собранные о подлежащих распознаванию образах, представлены точками или векторами измерений в пространстве образов, предоставим машине выяснить, какому классу образов эти данные соответствуют. Пусть машина предназначена для различения M классов, обозначенных w_1, w_2, \dots, w_m . В таком случае, пространство образов можно считать состоящим из M областей, каждая из которых содержит точки, соответствующие образам из одного класса. При этом задача распознавания может рассматриваться как построение границ областей решений, разделяющих M классов, исходя из зарегистрированных векторов измерений. Пусть эти границы определены, например, решающими функциями $d_1(x), d_2(x), \dots, d_m(x)$. Эти функции, называемые также дискриминантными функциями, представляют собой скалярные и однозначные функции образа x . Если $d_i(x) > d_j(x)$, то образ x принадлежит классу w_1 . Другими словами, если i -я решающая функция $d_i(x)$ имеет наибольшее значение, то содержательной иллюстрацией подобной схемы автоматической классификации, основанной на реализации процесса принятия решения, служит приведенная на рис. 2 (на схеме «ГР» - генератор решающих функций).

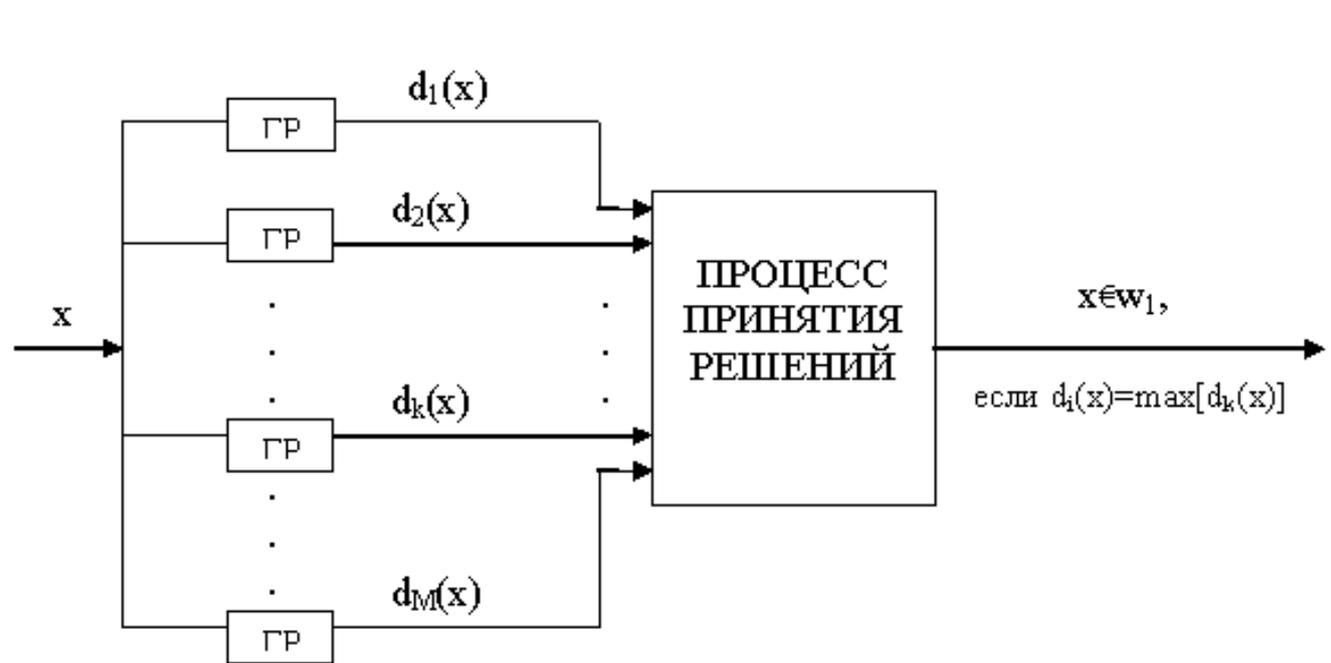


Рисунок 2. Схема автоматической классификации.

Решающие функции можно получать целым рядом способов. В тех случаях, когда о распознаваемых образах имеются полные априорные сведения, решающие функции могут быть определены точно на основе этой информации. Если относительно образов имеются лишь качественные сведения, могут быть выдвинуты разумные допущения о виде решающих функций. В последнем случае, границы областей решений могут существенно отклоняться от истинных, и поэтому необходимо создавать систему, способную приходить к удовлетворительному результату посредством ряда последовательных корректировок.

Объекты (образы), подлежащие распознаванию и классификации с помощью автоматической системы распознавания образов, должны обладать набором измеримых характеристик. Когда для целой группы образов результаты соответствующих измерений оказываются аналогичными, считается, что эти объекты принадлежат одному классу. Цель работы системы распознавания образов заключается в том, чтобы на основе собранной информации определить класс объектов с характеристиками, аналогичными измеренным у распознаваемых объектов. Правильность распознавания зависит от объема различающей информации, содержащейся в измеряемых характеристиках, и эффективности использования этой информации.

1. Основные методы реализации систем распознавания образов

Распознаванием образов называются задачи построения и применения формальных операций над числовыми или символьными отображениями объектов реального или идеального мира, результаты, решения которых отражают отношения эквивалентности между этими объектами. Отношения эквивалентности выражают принадлежность оцениваемых объектов к каким-

либо классам, рассматриваемым как самостоятельные семантические единицы.

При построении алгоритмов распознавания классы эквивалентности могут задаваться исследователем, который пользуется собственными содержательными представлениями или использует внешнюю дополнительную информацию о сходстве и различии объектов в контексте решаемой задачи. Тогда говорят о “распознавании с учителем”. В противном случае, т.е. когда автоматизированная система решает задачу классификации без привлечения внешней обучающей информации, говорят об автоматической классификации или “распознавании без учителя”. Большинство алгоритмов распознавания образов требует привлечения весьма значительных вычислительных мощностей, которые могут быть обеспечены только высокопроизводительной компьютерной техникой.

Различные авторы (Ю.Л. Барабаш [24], В.И. Васильев [25], А.Л. Горелик , В.А. Скрипкин [26], Р. Дуда, П. Харт [13], Л.Т.Кузин [2], Ф.И. Перегудов, Ф.П. Тарасенко [3], Темников Ф.Е., Афонин В.А., Дмитриев В.И. [4], Дж. Ту, Р. Гонсалес [5], П. Уинстон [6], К. Фу [7], Я.З. Цыпкин [8] и др.) дают различную типологию методов распознавания образов. Одни авторы различают параметрические, непараметрические и эвристические методы, другие – выделяют группы методов, исходя из исторически сложившихся школ и направлений в данной области.

В то же время, известные типологии не учитывают одну очень существенную характеристику, которая отражает специфику способа представления знаний о предметной области с помощью какого-либо формального алгоритма распознавания образов. Д.А.Поспелов выделяет два основных способа представления знаний [9]:

1. Интенциональное представление - в виде схемы связей между атрибутами (признаками).
2. Экстенциональное представление - с помощью конкретных фактов (объекты, примеры).

Необходимо отметить, что существование именно этих двух групп методов распознавания: оперирующих с признаками, и оперирующих с объектами, глубоко закономерно. С этой точки зрения ни один из этих методов, взятый отдельно от другого, не позволяет сформировать адекватное отражение предметной области. Между этими методами существует отношение дополнительности в смысле Н.Бора [11], поэтому перспективные системы распознавания должны обеспечивать реализацию обоих этих методов, а не только какого-либо одного из них.

Таким образом, в основу классификации методов распознавания, предложенной Д.А.Поспеловым [9], положены фундаментальные закономерности, лежащие в основе человеческого способа познания вообще, что ставит ее в совершенно особое (привилегированное) положение по сравнению с другими классификациями, которые на этом фоне выглядят более легковесными и искусственными.

Интенсиональные методы

Отличительной особенностью интенциональных методов является то, что в качестве элементов операций при построении и применении алгоритмов распознавания образов они используют различные характеристики признаков и их связей. Такими элементами могут быть отдельные значения или интервалы значений признаков, средние величины и дисперсии, матрицы связей признаков и т. п., над которыми производятся действия, выражаемые в аналитической или конструктивной форме. При этом объекты в данных методах не рассматриваются как целостные информационные единицы, а выступают в роли индикаторов для оценки взаимодействия и поведения своих атрибутов.

Группа интенциональных методов распознавания образов обширна, и ее деление на подклассы носит в определенной мере условный характер:

- методы, основанные на оценках плотностей распределения значений признаков [10]
- методы, основанные на предположениях о классе решающих функций
- логические методы
- лингвистические (структурные) методы.

Методы, основанные на оценках плотностей распределения значений признаков. Эти методы распознавания образов заимствованы из классической теории статистических решений, в которой объекты исследования рассматриваются как реализации многомерной случайной величины, распределенной в пространстве признаков по какому-либо закону. Они базируются на байесовской схеме принятия решений, апеллирующей к априорным вероятностям принадлежности объектов к тому или иному распознаваемому классу и условным плотностям распределения значений вектора признаков. Данные методы сводятся к определению отношения правдоподобия в различных областях многомерного пространства признаков.

Группа методов, основанных на оценке плотностей распределения значений признаков, имеет прямое отношение к методам дискриминантного анализа. Байесовский подход к принятию решений и относится к наиболее разработанным в современной статистике так называемым параметрическим методам, для которых считается известным аналитическое выражение закона распределения (в данном случае нормальный закон) и требуется оценить лишь небольшое количество параметров (векторы средних значений и ковариационные матрицы).

К этой группе относится и метод вычисления отношения правдоподобия для независимых признаков. Этот метод, за исключением предположения о независимости признаков (которое в действительности практически никогда не выполняется), не предполагает знания функционального вида закона распределения. Его можно отнести к непараметрическим методам [9].

Другие непараметрические методы, применяемые тогда, когда вид кривой плотности распределения неизвестен и нельзя сделать вообще никаких предположений о ее характере, занимают особое положение. К ним относятся известные метод многомерных гистограмм, метод “к-ближайших

соседей, метод евклидова расстояния, метод потенциальных функций и др., обобщением которых является метод, получивший название “оценки Парзена”. Эти методы формально оперируют объектами как целостными структурами, но в зависимости от типа задачи распознавания могут выступать и в интенциональной и в экстенциональной ипостасях.

Непараметрические методы анализируют относительные количества объектов, попадающих в заданные многомерные объемы, и используют различные функции расстояния между объектами обучающей выборки и распознаваемыми объектами. Для количественных признаков, когда их число много меньше объема выборки, операции с объектами играют промежуточную роль в оценке локальных плотностей распределения условных вероятностей и объекты не несут смысловой нагрузки самостоятельных информационных единиц. В то же время, когда количество признаков соизмеримо или больше числа исследуемых объектов, а признаки носят качественный или дихотомический характер, то ни о каких локальных оценках плотностей распределения вероятностей не может идти речи. В этом случае объекты в указанных непараметрических методах рассматриваются как самостоятельные информационные единицы (целостные эмпирические факты) и данные методы приобретают смысл оценок сходства и различия изучаемых объектов.

Таким образом, одни и те же технологические операции непараметрических методов в зависимости от условий задачи имеют смысл либо локальных оценок плотностей распределения вероятностей значений признаков, либо оценок сходства и различия объектов.

В контексте интенционального представления знаний здесь рассматривается первая сторона непараметрических методов, как оценок плотностей распределения вероятностей. Многие авторы отмечают, что на практике непараметрические методы типа оценок Парзена работают хорошо. Основными трудностями применения указанных методов считаются необходимость запоминания всей обучающей выборки для вычисления оценок локальных плотностей распределения вероятностей и высокая чувствительность к непредставительности обучающей выборки.

Методы, основанные на предположениях о классе решающих функций. В данной группе методов считается известным общий вид решающей функции и задан функционал ее качества. На основании этого функционала по обучающей последовательности ищется наилучшее приближение решающей функции. Самыми распространенными являются представления решающих функций в виде линейных и обобщенных нелинейных полиномов. Функционал качества решающего правила обычно связывают с ошибкой классификации.

Основным достоинством методов, основанных на предположениях о классе решающих функций, является ясность математической постановки задачи распознавания, как задачи поиска экстремума. Решение этой задачи нередко достигается с помощью каких-либо градиентных алгоритмов. Многообразие методов этой группы объясняется широким спектром

используемых функционалов качества решающего правила и алгоритмов поиска экстремума. Обобщением рассматриваемых алгоритмов, к которым относятся, в частности, алгоритм Ньютона, алгоритмы перцептронного типа и др., является метод стохастической аппроксимации. В отличие от параметрических методов распознавания успешность применения данной группы методов не так сильно зависит от рассогласования теоретических представлений о законах распределения объектов в пространстве признаков с эмпирической реальностью. Все операции подчинены одной главной цели - нахождению экстремума функционала качества решающего правила. В то же время результаты параметрических и рассматриваемых методов могут быть похожими. Как показано выше, параметрические методы для случая нормальных распределений объектов в различных классах с равными ковариационными матрицами приводят к линейным решающим функциям. Отметим также, что алгоритмы отбора информативных признаков в линейных диагностических моделях, можно интерпретировать как частные варианты градиентных алгоритмов поиска экстремума.

Возможности градиентных алгоритмов поиска экстремума, особенно в группе линейных решающих правил, достаточно хорошо изучены. Сходимость этих алгоритмов доказана только для случая, когда распознаваемые классы объектов отображаются в пространстве признаков компактными геометрическими структурами. Однако стремление добиться достаточного качества решающего правила нередко может быть удовлетворено с помощью алгоритмов, не имеющих строгого математического доказательства сходимости решения к глобальному экстремуму [9].

К таким алгоритмам относится большая группа процедур эвристического программирования, представляющих направление эволюционного моделирования. Эволюционное моделирование является бионическим методом, заимствованным у природы. Оно основано на использовании известных механизмов эволюции с целью замены процесса содержательного моделирования сложного объекта феноменологическим моделированием его эволюции.

Известным представителем эволюционного моделирования в распознавании образов является метод группового учета аргументов (МГУА). В основу МГУА положен принцип самоорганизации, и алгоритмы МГУА воспроизводят схему массовой селекции. В алгоритмах МГУА особым образом синтезируются и отбираются члены обобщенного полинома, который часто называют полиномом Колмогорова-Габора. Этот синтез и отбор производится с нарастающим усложнением, и заранее нельзя предугадать, какой окончательный вид будет иметь обобщенный полином. Сначала обычно рассматривают простые попарные комбинации исходных признаков, из которых составляются уравнения решающих функций, как правило, не выше второго порядка. Каждое уравнение анализируется как самостоятельная решающая функция, и по обучающей выборке тем или иным способом находят значения параметров составленных уравнений.

Затем из полученного набора решающих функций отбирается часть в некотором смысле лучших. Проверка качества отдельных решающих функций осуществляется на контрольной (проверочной) выборке, что иногда называют принципом внешнего дополнения. Отобранные частные решающие функции рассматриваются далее как промежуточные переменные, служащие исходными аргументами для аналогичного синтеза новых решающих функций и т. д. Процесс такого иерархического синтеза продолжается до тех пор, пока не будет достигнут экстремум критерия качества решающей функции, что на практике проявляется в ухудшении этого качества при попытках дальнейшего увеличения порядка членов полинома относительно исходных признаков.

Принцип самоорганизации, положенный в основу МГУА, называют эвристической самоорганизацией, так как весь процесс основывается на введении внешних дополнений, выбираемых эвристически. Результат решения может существенно зависеть от этих эвристик. От того, как разделены объекты на обучающую и проверочную выборки, как определяется критерий качества распознавания, какое количество переменных пропускается в следующий ряд селекции и т. д., зависит результирующая диагностическая модель.

Указанные особенности алгоритмов МГУА свойственны и другим подходам к эволюционному моделированию. Но отметим здесь еще одну сторону рассматриваемых методов. Это - их содержательная сущность. С помощью методов, основанных на предположениях о классе решающих функций (эволюционных и градиентных), можно строить диагностические модели высокой сложности и получать практически приемлемые результаты. В то же время достижению практических целей в данном случае не сопутствует извлечение новых знаний о природе распознаваемых объектов. Возможность извлечения этих знаний, в частности знаний о механизмах взаимодействия атрибутов (признаков), здесь принципиально ограничена заданной структурой такого взаимодействия, зафиксированной в выбранной форме решающих функций. Поэтому максимально, что можно сказать после построения той или иной диагностической модели - это перечислить комбинации признаков и сами признаки, вошедшие в результирующую модель. Но смысл комбинаций, отражающих природу и структуру распределений исследуемых объектов, в рамках данного подхода часто остается нераскрытым.

Логические методы. Логические методы распознавания образов базируются на аппарате алгебры логики и позволяют оперировать информацией, заключенной не только в отдельных признаках, но и в сочетаниях значений признаков. В этих методах значения какого-либо признака рассматриваются как элементарные события.

В самом общем виде логические методы можно охарактеризовать как разновидность поиска по обучающей выборке логических закономерностей и формирование некоторой системы логических решающих правил (например, в виде конъюнкций элементарных событий), каждое из которых имеет

собственный вес. Группа логических методов разнообразна и включает методы различной сложности и глубины анализа. Для дихотомических (булевых) признаков популярными являются так называемые древообразные классификаторы, метод тупиковых тестов, алгоритм “Кора” и другие. Более сложные методы основываются на формализации индуктивных методов Д.С.Милля. Формализация осуществляется путем построения квазиаксиоматической теории и базируется на многосортной многозначной логике с кванторами по кортежам переменной длины [9].

Алгоритм “Кора”, как и другие логические методы распознавания образов, является достаточно трудоемким, поскольку при отборе конъюнкций необходим полный перебор. Поэтому при применении логических методов предъявляются высокие требования к эффективной организации вычислительного процесса, и эти методы хорошо работают при сравнительно небольших размерностях пространства признаков и только на мощных компьютерах.

Лингвистические (синтаксические или структурные) методы. Лингвистические методы распознавания образов основаны на использовании специальных грамматик порождающих языки, с помощью которых может описываться совокупность свойств распознаваемых объектов [13]. Грамматикой называют правила построения объектов из этих производных элементов.

Если описание образов производится с помощью производных элементов (подобразов) и их отношений, то для построения автоматических систем распознавания применяется лингвистический или синтаксический подход с использованием принципа общности свойств. Образ можно описать с помощью иерархической структуры подобразов, аналогичной синтаксической структуре языка. Это обстоятельство позволяет применять при решении задач распознавания образов теорию формальных языков. Предполагается, что грамматика образов содержит конечные множества элементов, называемых переменными, производными элементами и правилами подстановки. Характер правил подстановки определяет тип грамматики. Среди наиболее изученных грамматик можно отметить регулярные, бесконтекстные и грамматики непосредственно составляющих. Ключевыми моментами данного подхода являются выбор производных элементов образа, объединение этих элементов и связывающих их отношений в грамматики образов и, наконец, реализация в соответствующем языке процессов анализа и распознавания. Такой подход особенно полезен при работе с образами, которые либо не могут быть описаны числовыми измерениями, либо столь сложны, что их локальные признаки идентифицировать не удастся и приходится обращаться к глобальным свойствам объектов.

Например, Е.А. Бутаков, В.И. Островский, И.Л. Фадеев[12] предлагают следующую структуру системы для обработки изображений (рис. 3), использующую лингвистический подход, где каждый из функциональных

блоков является программным (микропрограммным) комплексом (модулем), реализующим соответствующие функции.

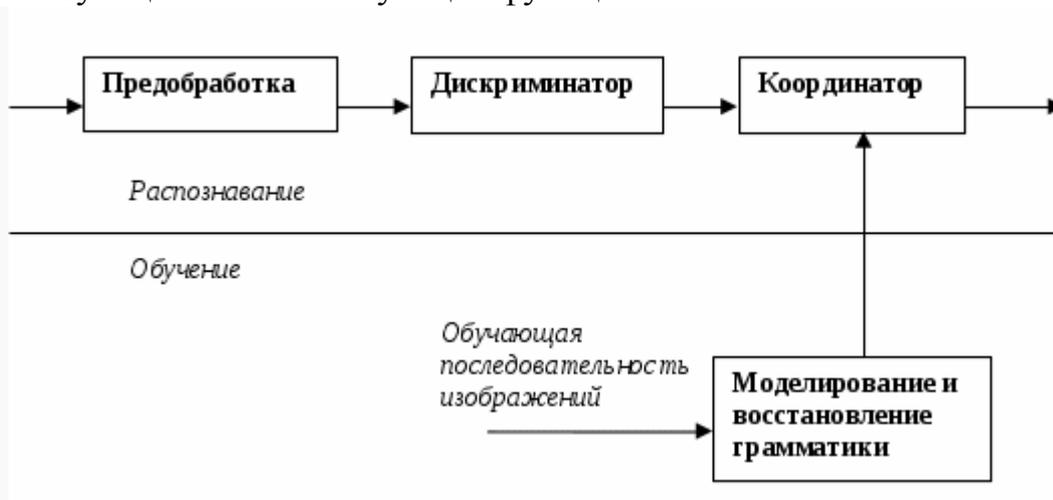


Рисунок 3. Структурная схема распознающего устройства

Попытки применить методы математической лингвистики к задаче анализа изображений приводят к необходимости решить ряд проблем, связанных с отображением двумерной структуры изображения на одномерные цепочки формального языка [13].

Экстенциональные методы

В методах данной группы, в отличие от интенционального направления, каждому изучаемому объекту в большей или меньшей мере придается самостоятельное диагностическое значение. По своей сути эти методы близки к клиническому подходу, который рассматривает людей не как проранжированную по тому или иному показателю цепочку объектов, а как целостные системы, каждая из которых индивидуальна и имеет особенную диагностическую ценность [14]. Такое бережное отношение к объектам исследования не позволяет исключать или утрачивать информацию о каждом отдельном объекте, что происходит при применении методов интенционального направления, использующих объекты только для обнаружения и фиксации закономерностей поведения их атрибутов.

Основными операциями в распознавании образов с помощью обсуждаемых методов являются операции определения сходства и различия объектов. Объекты в указанной группе методов играют роль диагностических прецедентов. При этом в зависимости от условий конкретной задачи роль отдельного прецедента может меняться в самых широких пределах: от главной и определяющей и до весьма косвенного участия в процессе распознавания. В свою очередь условия задачи могут требовать для успешного решения участия различного количества диагностических прецедентов: от одного в каждом распознаваемом классе до полного объема выборки, а также разных способов вычисления мер сходства и различия объектов. Этими требованиями объясняется дальнейшее разделение экстенциональных методов на подклассы:

- метод сравнения с прототипом;
- метод k -ближайших соседей;

- алгоритмы вычисления оценок ("голосования");
- коллективы решающих правил.

Метод сравнения с прототипом. Это наиболее простой экстенциональный метод распознавания. Он применяется, например, тогда, когда распознаваемые классы отображаются в пространстве признаков компактными геометрическими группировками. В таком случае обычно в качестве точки – прототипа выбирается центр геометрической группировки класса (или ближайший к центру объект).

Для классификации неизвестного объекта находится ближайший к нему прототип, и объект относится к тому же классу, что и этот прототип. Очевидно, никаких обобщенных образов классов в данном методе не формируется.

В качестве меры близости могут применяться различные типы расстояний. Часто для дихотомических признаков используется расстояние Хэмминга, которое в данном случае равно квадрату евклидова расстояния. При этом решающее правило классификации объектов эквивалентно линейной решающей функции.

Указанный факт следует особо отметить. Он наглядно демонстрирует связь прототипной и признаковой репрезентации информации о структуре данных. Пользуясь приведенным представлением, можно, например, любую традиционную измерительную шкалу, являющуюся линейной функцией от значений дихотомических признаков, рассматривать как гипотетический диагностический прототип. В свою очередь, если анализ пространственной структуры распознаваемых классов позволяет сделать вывод об их геометрической компактности, то каждый из этих классов достаточно заменить одним прототипом который, фактически эквивалентен линейной диагностической модели.

На практике, конечно, ситуация часто бывает отличной от описанного идеализированного примера. Перед исследователем, намеревающимся применить метод распознавания, основанный на сравнении с прототипами диагностических классов, встают непростые проблемы. Это, в первую очередь, выбор меры близости (метрики), от которого может существенно измениться пространственная конфигурация распределения объектов. И, во-вторых, самостоятельной проблемой является анализ многомерных структур экспериментальных данных. Обе эти проблемы особенно остро встают перед исследователем в условиях высокой размерности пространства признаков, характерной для реальных задач.

Метод k-ближайших соседей. Метод k-ближайших соседей для решения задач дискриминантного анализа был впервые предложен еще в 1952 году. Он заключается в следующем.

При классификации неизвестного объекта находится заданное число (k) геометрически ближайших к нему в пространстве признаков других объектов (ближайших соседей) с уже известной принадлежностью к распознаваемым классам. Решение об отнесении неизвестного объекта к тому или иному

диагностическому классу принимается путем анализа информации об этой известной принадлежности его ближайших соседей, например, с помощью простого подсчета голосов.

Первоначально метод k -ближайших соседей рассматривался как непараметрический метод оценивания отношения правдоподобия. Для этого метода получены теоретические оценки его эффективности в сравнении с оптимальным байесовским классификатором. Доказано, что асимптотические вероятности ошибки для метода k -ближайших соседей превышают ошибки правила Байеса не более чем в два раза.

Как отмечалось выше, в реальных задачах часто приходится оперировать объектами, которые описываются большим количеством качественных (дихотомических) признаков. При этом размерность пространства признаков соизмерима или превышает объем исследуемой выборки. В таких условиях удобно интерпретировать каждый объект обучающей выборки, как отдельный линейный классификатор. Тогда тот или иной диагностический класс представляется не одним прототипом, а набором линейных классификаторов. Совокупное взаимодействие линейных классификаторов дает в итоге кусочно-линейную поверхность, разделяющую в пространстве признаков распознаваемые классы. Вид разделяющей поверхности, состоящей из кусков гиперплоскостей, может быть разнообразным и зависит от взаимного расположения классифицируемых совокупностей.

Также можно использовать другую интерпретацию механизмов классификации по правилу k -ближайших соседей. В ее основе лежит представление о существовании некоторых латентных переменных, абстрактных или связанных каким-либо преобразованием с исходным пространством признаков. Если в пространстве латентных переменных попарные расстояния между объектами такие же, как и в пространстве исходных признаков, и количество этих переменных значительно меньше числа объектов, то интерпретация метода k -ближайших соседей может рассматриваться под углом зрения сравнения непараметрических оценок плотностей распределения условных вероятностей. Приведенное здесь представление о латентных переменных близко по своей сути к представлению об истинной размерности и другим представлениям, используемым в различных методах снижения размерности.

При использовании метода k -ближайших соседей для распознавания образов исследователю приходится решать сложную проблему выбора метрики для определения близости диагностируемых объектов. Эта проблема в условиях высокой размерности пространства признаков чрезвычайно обостряется вследствие достаточной трудоемкости данного метода, которая становится значимой даже для высокопроизводительных компьютеров. Поэтому здесь так же, как и в методе сравнения с прототипом, необходимо решать творческую задачу анализа многомерной структуры экспериментальных данных для минимизации числа объектов, представляющих диагностические классы.

Алгоритмы вычисления оценок (голосования). Принцип действия алгоритмов вычисления оценок (АВО) состоит в вычислении приоритете (оценок сходства), характеризующих “близость” распознаваемого и эталонных объектов по системе ансамблей признаков, представляющей собой систему подмножеств заданного множества признаков.

В отличие от всех ранее рассмотренных методов алгоритмы вычисления оценок принципиально по-новому оперируют описаниями объектов. Для этих алгоритмов объекты существуют одновременно в самых разных подпространствах пространства признаков. Класс АВО доводит идею использования признаков до логического конца: поскольку не всегда известно, какие сочетания признаков наиболее информативны, то в АВО степень сходства объектов вычисляется при сопоставлении всех возможных или определенных сочетаний признаков, входящих в описания объектов [9].

Коллективы решающих правил. В решающем правиле применяется двухуровневая схема распознавания. На первом уровне работают частные алгоритмы распознавания, результаты которых объединяются на втором уровне в блоке синтеза. Наиболее распространенные способы такого объединения основаны на выделении областей компетентности того или иного частного алгоритма. Простейший способ нахождения областей компетентности заключается в априорном разбиении пространства признаков исходя из профессиональных соображений конкретной науки (например, расслоение выборки по некоторому признаку). Тогда для каждой из выделенных областей строится собственный распознающий алгоритм. Другой способ базируется на применении формального анализа для определения локальных областей пространства признаков как окрестностей распознаваемых объектов, для которых доказана успешность работы какого-либо частного алгоритма распознавания.

Самый общий подход к построению блока синтеза рассматривает результирующие показатели частных алгоритмов как исходные признаки для построения нового обобщенного решающего правила. В этом случае могут использоваться все перечисленные выше методы интенционального и экстенционального направлений в распознавании образов. Эффективными для решения задачи создания коллектива решающих правил являются логические алгоритмы типа “Кора” и алгоритмы вычисления оценок (АВО), положенные в основу так называемого алгебраического подхода, обеспечивающего исследование и конструктивное описание алгоритмов распознавания, в рамки которого укладываются все существующие типы алгоритмов [9].

Нейросетевые методы

Нейросетевые методы - это методы, базирующиеся на применении различных типов нейронных сетей (НС). Основные направления применения различных НС для распознавания образов и изображений [1]:

- применение для извлечения ключевых характеристик или признаков заданных образов,

- классификация самих образов или уже извлечённых из них характеристик (в первом случае извлечение ключевых характеристик происходит неявно внутри сети),
- решение оптимизационных задач.

Контрольные вопросы

1. Распознавание с помощью текстовых методов в системной биологии и биоинформатике
2. проблема чувствительности
3. предварительной обработки и выбора признаков
4. Схема автоматической классификации
5. методы реализации систем распознавания образов
6. Интенциональное представление - в виде схемы связей между атрибутами (признаками).
7. Экстенциональное представление - с помощью конкретных фактов (объекты, примеры)
8. Логические методы
9. Экстенциональные методы
10. Нейросетевые методы

Практическая работа № 14 Изучение возможностей горизонтального переноса генов у бактерий

Горизонтальный обмен генами

У одноклеточных организмов, понятное дело, нет разделения на соматические и половые клетки. Их единственная клетка является одновременно и половой, и соматической, и любые произошедшие в ней изменения генов беспрепятственно и неизбежно передаются потомкам. А гены у одноклеточных организмов изменяются довольно часто. И это не только мутации. У них очень широко распространен так называемый горизонтальный обмен генетическим материалом.

Три способа горизонтального обмена генами у бактерий:

конъюгация: две бактерии соединяются при помощи специальных белковых трубочек — конъюгационных пилей, и бактерия-донор передает бактерии-реципиенту часть своего генома;

вирусная трансдукция: вирусы, переходя из одной бактерии в другую, могут прихватывать с собой куски бактериального генома;

естественная трансформация: иногда бактерия просто "всасывает" фрагменты ДНК из окружающей среды и при определенных условиях встраивает их в свой геном. Как мы помним из главы "Великий симбиоз", этот способ межвидового генетического обмена мог сыграть важную роль в становлении эукариотической клетки.

Когда бактерия встраивает в свою единственную кольцевую хромосому кусочки чужого генома, она меняет свои свойства, то есть фактически превращается в другой организм. Новые свойства — "приобретенные признаки", — естественно, передаются потомству. В предельном случае возможна даже полная замена собственного генома бактерии чужим геномом. Если последний получен от другого вида бактерий, происходит нечто совершенно чудесное: бактериальная клетка в одночасье меняет свою видовую принадлежность. Микроб, относящийся к виду А, трансформируется в микроба вида Б. Самое удивительное, что это не чисто теоретические рассуждения, а экспериментально доказанный факт. Он был установлен в 2007 году исследователями из института Крейга Вентера (США).

Первая в мире операция по пересадке генома позволила превратить один вид бактерий в другой. Ученые из Института Крейга Вентера в течение последних 10 лет уверенно идут к великой цели — созданию искусственных микроорганизмов с заданными свойствами. Практическое значение этих работ может оказаться огромным. Например, планируется создание микробов, которые будут в больших количествах производить дешевое топливо. Генеральная идея состоит в том, чтобы установить минимальный набор генов, необходимый для жизнеобеспечения бактерии, добавить туда гены, кодирующие полезные функции, например, синтез водорода, искусственно синтезировать спроектированный геном и внедрить его в

живую бактерию. Ее собственный геном при этом должен быть каким-то образом удален.

Работы ведутся в основном с бактериями рода *Mycoplasma*.

Микоплазмы — довольно обширная (около 180 видов) группа паразитических бактерий, вызывающих всевозможные болезни у растений, животных и человека. Микоплазмы обладают рядом уникальных свойств, которые делают их весьма удобным объектом для подобных исследований. Геномы микоплазм очень малы — от 600 до 1400 тыс. пар нуклеотидов — и хорошо изучены. На сегодняшний день полностью прочтены геномы 14 видов микоплазм. В отличие от подавляющего большинства других бактерий с маленькими геномами микоплазмы не являются облигатными внутриклеточными паразитами. Они могут жить вне хозяйских клеток, поэтому их можно выращивать обычным образом на питательной среде. Правда, среда должна быть весьма богатой: микоплазмы очень требовательны в этом отношении, поскольку у них отсутствуют гены, необходимые для синтеза многих жизненно важных веществ. Наконец, у микоплазм нет жесткой клеточной стенки, характерной для большинства бактерий. Клетки микоплазм окружены лишь тонкой и эластичной мембраной. Это сильно облегчает обмен наследственным материалом между клетками.

Изучая геномы микоплазм, Крейг Вентер и его коллеги уже очень близко подошли к пониманию того, что должен представлять собой "минимальный геном" будущих искусственных микробов. Синтез искусственных фрагментов генома уже налажен, синтез целого бактериального генома — дело недалекого будущего. Биологи давно научились внедрять в бактерий отдельные фрагменты геномов. В этом ученым большую помощь оказывают имеющиеся у микробов естественные механизмы для обмена генетическим материалом. Однако до сих пор никому не удавалось пересадить целый геном в живую бактериальную клетку.

В июне 2007 года Крейг Вентер и его сотрудники сообщили о первой успешной трансплантации целого генома от одного вида бактерий другому. Правда, ученые пока сами не до конца понимают, как им это удалось и пройдет ли этот номер с другими видами бактерий. Сделано было следующее. Ученые выделили геном из бактерии *Mycoplasma mycoides*, которая вызывает пневмонию у коров. Геном этого микроба, как и у большинства бактерий, представляет собой одну кольцевую молекулу ДНК. Геном был тщательно очищен от посторонних примесей, в том числе от белков, и добавлен в культуру бактерий *Mycoplasma capricolum*, возбудителей козьего полиартрита. Предварительно в геном *M. mycoides* были внесены особые метки, в том числе гены устойчивости к антибиотикам. По этим меткам можно потом определить, успешно ли прошла трансплантация.

Спустя недолгое время среди клеток *Mycoplasma capricolum* появились бактерии с признаками *Mycoplasma mycoides*. Обработав культуру бактерий антибиотиком, ученые уничтожили тех микробов, которые не вобрали в себя

чужую ДНК, а оставшихся подвергли тщательному изучению. По всем признакам это были самые настоящие *M. mycoides*. Ни генов, ни белков, характерных для исходного вида *Mycoplasma capricolum*, у них обнаружить не удалось. Антитела, избирательно реагирующие на поверхностные белки *Mycoplasma capricolum*, не прикреплялись к этим микробам, в отличие от антител, распознающих поверхностные белки *Mycoplasma mycoides*.

Все это свидетельствует о том, что пересадка генома полностью удалась. Авторы предполагают, что бактерии "проглатывали" чужую молекулу ДНК, и в первый момент в них, вероятно, содержались оба генома вместе. Когда такая клетка делилась, одна из дочерних клеток получала геном *Mycoplasma capricolum*, а другая — геном *Mycoplasma mycoides*. Последующая обработка антибиотиком уничтожила клетки первого типа.

Дальнейшие исследования покажут, можно ли проделывать подобную манипуляцию с другими бактериями и другими геномами. Не исключено, что вобрать в себя целый чужой геном способны только микробы, не имеющие клеточной стенки, — в этом случае микоплазмы, скорее всего, и впредь останутся единственными объектами для таких экспериментов. Так или иначе, проделанная работа сильно приблизила Крейга Вентера к его заветной цели — созданию искусственного микроба. По-видимому, эта цель может быть достигнута уже через несколько лет. Кстати сказать, в США сейчас активно дискутируются этические и юридические проблемы, связанные с близящимся созданием искусственных организмов. Самые горячие споры идут по вопросу о том, можно ли будет эти организмы патентовать.

У многоклеточных горизонтальный обмен генами между неродственными организмами играет гораздо меньшую роль. Вместо него развились более совершенные механизмы перемешивания и перекомбинирования наследственной информации, связанные с половым размножением. По сути дела это тот же самый горизонтальный обмен, но только замкнутый в пределах вида (разные особи смешивают свои гены в потомстве, но с представителями других видов обмен генами резко ограничен). К тому же половые железы у животных действительно ограждены от влияний внешней среды особым "вейсмановским" барьером, через который могут проникать только очень немногие вещества, в основном небольшие молекулы.

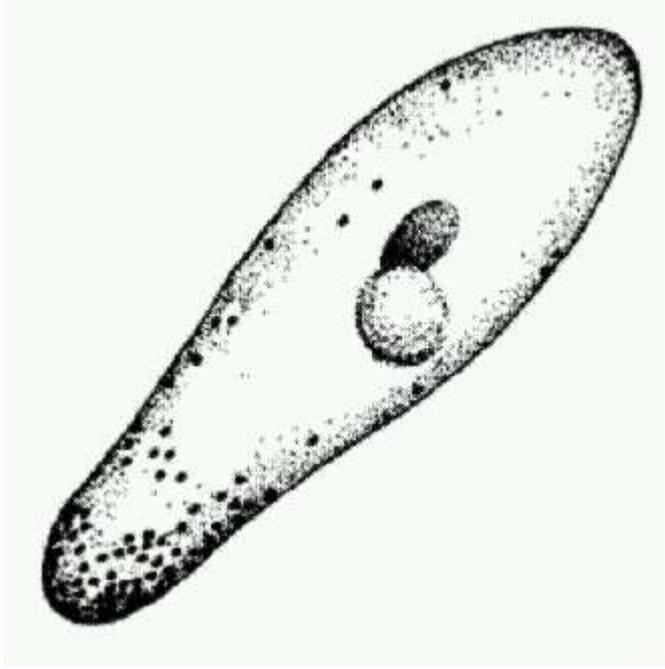
Тем не менее многоклеточные животные и растения время от времени заимствуют гены у микроорганизмов, например, у паразитических или симбиотических бактерий. Поскольку эти бактерии, в свою очередь, могут заимствовать гены у своих хозяев, а также переходить от одного хозяина к другому, они могут служить посредниками при переносе генетического материала между разными видами хозяев. По-видимому, это происходит чрезвычайно редко. Надежные экспериментальные подтверждения переноса генов от бактерий к многоклеточным были получены только недавно, и их пока очень мало. Но нужно иметь в виду, что редкость события вовсе не обязательно означает, что его роль в эволюции мала и незначительна. Ведь ключевые эволюционные преобразования сами по себе являются весьма редкими событиями — это, что называется, "штучный товар". Роль

горизонтального переноса генов в эволюции многоклеточных еще предстоит оценить, и некоторые косвенные данные свидетельствуют о том, что она может быть весьма велика.

Рассмотрим один из случаев переноса генов бактерий в геном многоклеточного животного, обнаруженный в 2007 году. В данном случае "донором" генетического материала была паразитическая бактерия вольбахия, а "реципиентом" — мушка дрозофила. Этот случай интересен тем, что в геном насекомого встроились не отдельные гены, а целый бактериальный геном.

Вольбахия — паразитическая бактерия, обитающая в клетках многих наземных и пресноводных членистоногих и круглых червей — филярий. Вольбахию называют микробом-манипулятором, поскольку она научилась при помощи специальных регуляторных белков управлять размножением и развитием своим хозяев. Например, она умеет превращать самцов в самок, избирательно убивать зародышей мужского пола, повышать плодовитость зараженных самок и даже делать бесплодными самок, которые ею не заражены. О том, как ей это удастся, можно прочесть в популярных статьях: А. В. Марков. *Антимужской микроб*, <http://elementy.ru/lib/164668>, А. В. Марков, И. А. Захаров-Гезехус. *Бактерия вольбахия — повелитель мух*. <http://evolbiol.ru/wolbachia.htm>.

Вольбахия "впрыскивает" регуляторные белки в цитоплазму хозяина при помощи модифицированного конъюгационного аппарата, то есть поступает примерно так же, как ее дальняя родственница агробактерия — природный генный инженер, о котором мы говорили в заключительной части главы "Управляемые мутации". Вольбахия паразитирует в клетках беспозвоночных уже более 100 миллионов лет, да и ее предки — альфапротеобактерии из группы риккетсиевых — тоже были внутриклеточными паразитами. За это время вольбахия и ее хозяева успели приспособиться друг к другу. В ряде случаев вольбахия даже повышает жизнеспособность своих хозяев, то есть выступает в роли полезного симбионта. При таком долгом и тесном сожительстве было бы даже странно, если бы какие-то фрагменты генома вольбахии время от времени не попадали в ядра клеток хозяина и не включались в хозяйский геном. Однако доказать это удалось лишь в 2007 году.



Яйцо осы *Trichogramma kaykai* с множеством бактерий *Wolbachia* (черные точки). Вольбахии концентрируются в удлиненном кончике яйца, из которого впоследствии разовьются органы размножения осы. Бактерии попадут в репродуктивные органы, затем — в яйцеклетки, обеспечив себе гарантированный переход в следующее поколение насекомых-хозяев.

Довольно часто в ходе выполнения проектов по прочтению геномов высших организмов (особенно насекомых) исследователи наткнулись на фрагменты бактериальных последовательностей ДНК, но это обычно интерпретировалось как результат загрязнения: предполагали, что при выделении ДНК из клеток исследуемого организма в пробы попало небольшое количество бактериальной ДНК. И соответствующие участки ДНК просто не учитывались при "сборке" генома из прочтенных фрагментов. В середине 2007 года группа американских ученых предприняла широкомасштабный анализ таких "загрязнений" с целью найти реальные случаи переноса генов вольбахии в геномы животных-хозяев (Julie C. Dunning Hotopp et al. *Widespread Lateral Gene Transfer from Intracellular Bacteria to Multicellular Eukaryotes* // *Science*. 2007. V 317. P 1753-1756.). Ученые выделяли ДНК из разных видов насекомых и круглых червей — филярий, а также анализировали накопленные в Генбанке (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>) данные по нуклеотидным последовательностям различных беспозвоночных. Надо сказать, что многие прочтенные "вчерне" геномы до сих пор не подвергались процедуре окончательной сборки. Они хранятся в компьютерных базах в виде набора разрозненных, частично перекрывающихся обрывков разной длины. Если перенос генов от внутриклеточных бактерий к хозяевам действительно имеет место, среди этих обрывков могут обнаружиться такие куски ДНК, которые содержат одновременно и эукариотические, и бактериальные участки. Именно такие обрывки и интересовали исследователей.

В результате для четырех видов насекомых и четырех видов филярий удалось получить бесспорные доказательства внедрения генов вольбахии в геном хозяина; еще у трех видов это можно предполагать с большой долей вероятности.

Наибольшее внимание авторы уделили тропической плодовой мушке *Drosophila ananassae*, потому что в геноме некоторых представителей этого вида обнаружилось полные или почти полные копии генома вольбахии. Получается, что в ядрах клеток этих мушек содержится полная генетическая информация сразу о двух разных организмах!

Для проверки этого результата ученые провели целый ряд специальных тестов. Мушек вылечили от вольбахии антибиотиком и убедились, что лечение привело к полному исчезновению внутриклеточных паразитов. Из вылеченных мух снова выделили ДНК. Оказалось, что полный набор генов вольбахии по-прежнему присутствует в пробах.

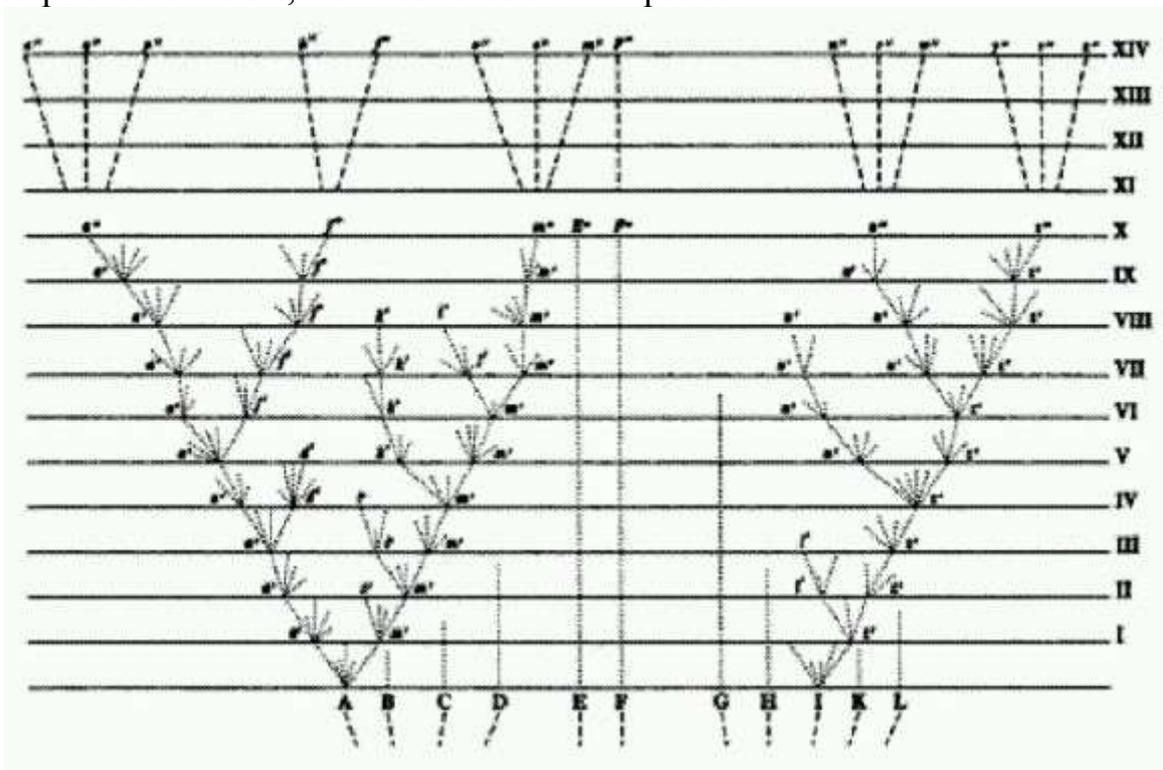
Затем проверили наследуемость этих генов по мужской линии. Дело в том, что вольбахия, как и другие цитоплазматические бактерии (вспомним митохондрии!), передается потомству только по материнской линии, вместе с цитоплазмой яйцеклетки. В сперматозоиды вольбахия не проникает — они для этого слишком малы. Поэтому потомство зараженной самки всегда оказывается зараженным, потомство здоровой — здоровым, а от отца это не зависит. Однако если геном вольбахии действительно встроился в геном хозяина, то он должен передаваться по отцовской линии точно так же, как и по материнской, — вместе с ядерными хромосомами.

Чтобы проверить это, скрестили вылеченных самцов *D. ananassae*, в хромосомы которых встроился геном вольбахии, со здоровыми самками, в геноме которых гены вольбахии отсутствовали. В ДНК потомства обнаружилось гены вольбахии, что и стало решающим доказательством горизонтального переноса генов от паразита к хозяину. Авторы также показали, что многие гены, заимствованные мухой у бактерии, активно работают (то есть транскрибируются, "считываются").

Полученные результаты показывают, что межвидовой обмен генами может играть более существенную роль в эволюции животных, чем считалось ранее. Источниками нового генетического материала для животных могут служить не только вирусы и мобильные генетические элементы, что было известно и ранее, но и бактерии. Впрочем, пока трудно сказать, насколько широк спектр бактерий, гены которых могут быть заимствованы животными. Горизонтальный перенос генов привлекает в последние десятилетия пристальное внимание ученых — и отнюдь не только потому, что в некоторых случаях он может приводить к "ламарковскому" наследованию. Широкое распространение горизонтального переноса в живой природе заставляет пересмотреть еще одно основополагающее положение классического дарвинизма и СТЭ, а именно — точку зрения об исключительно дивергентном характере эволюции. "Дивергенция" означает "расхождение". Долгое время эволюционная теория базировалась на представлении о том, что виды не могут обмениваться друг с другом

наследственной информацией. Как только вид делится на два, потомки теряют способность скрещиваться друг с другом, между ними возникает репродуктивная изоляция. Так что после разделения они эволюционируют изолированно, сами по себе, по схеме "случайные мутации + естественный отбор".

Дарвиновская схема дивергенции. Классический взгляд на эволюцию отражен в знаменитой дарвиновской "схеме дивергенции". Это единственный рисунок, которым Чарльз Дарвин сопроводил свой великий труд о происхождении видов. Эволюционный процесс на нем представлен в виде ветвящегося дерева. Исходный вид делится на несколько ветвей — новых видов. Каждая ветвь может делиться дальше, и так до бесконечности. Отсутствие поперечных перемычек между ветвями показывает, что каждый вид эволюционирует сам по себе. Он должен самостоятельно изобретать все полезные адаптации, он не может "посоветоваться" с другими видами, перенять их опыт, заимствовать их "открытия".



Классическая схема дивергенции по Дарвину имеет вид дерева, ветви которого, раз разделившись, уже никогда более не сливаются.

Примерно так же выглядят практически все эволюционные реконструкции, публикуемые в научных статьях вплоть до настоящего времени.

Однако некоторые исследователи выражали сомнение в том, что при такой изолированной эволюции на основе мутаций и отбора жизнь успела бы за сравнительно недолгий срок своего существования (4 млрд лет) развиться от простейших форм до таких высокоорганизованных, как млекопитающие или насекомые.

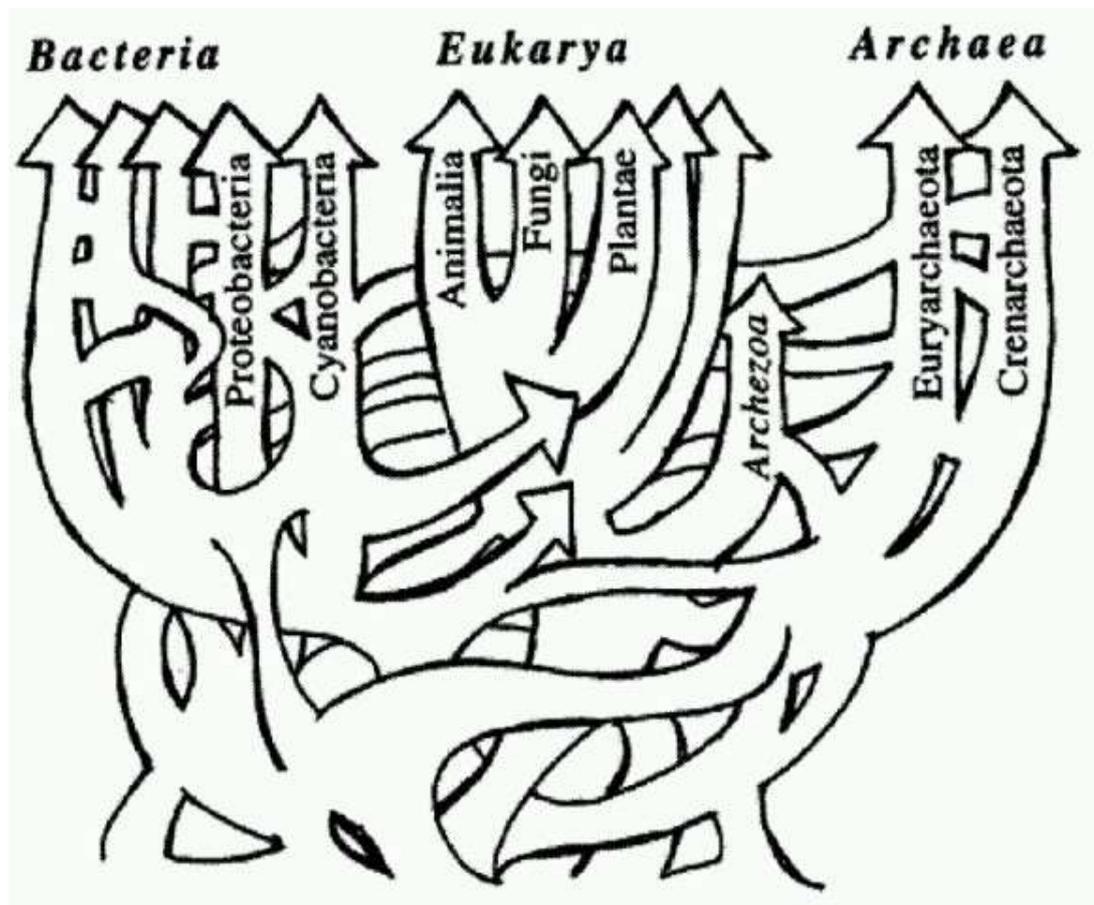


Схема эволюции жизни с учетом горизонтального переноса генов похожа не на дерево, а на запутанную сеть. Из статьи W. F. Doolittle. *Phylogenetic Classification and the Universal Tree // Science. 1999. V 284. P. 2124-2128.*

С открытием горизонтального переноса генов между разными видами и даже царствами живых организмов ситуация изменилась, и эволюция предстает в несколько ином свете. Получается, что "удачные изобретения" одних видов в принципе доступны другим и могут быть ими заимствованы. В этом случае биосфера предстает единой информационной средой, в которой вирусы и различные мобильные генетические элементы (см. ниже) распространяют информацию примерно так же, как в человеческом обществе благодаря устной и письменной речи достижения и открытия одних людей становятся известными другим и могут ими использоваться.

Горизонтальный обмен генами вовсе не является бесконтрольным и неограниченным. Он не таков даже у прокариот, которые обмениваются генами относительно свободно и в каком-то смысле могут рассматриваться как единый, огромный и невероятно полиморфный вид. Уже у прокариот выработались различные механизмы выбора партнеров по обмену генами, и чаще всего такой обмен происходит все-таки между родственниками. Эукариоты выработали гораздо более эффективные и сложные адаптации для того, чтобы ограничивать и контролировать этот процесс. Важнейшими из этих адаптаций являются половое размножение и репродуктивная изоляция видов. Именно появление полового размножения и репродуктивной изоляции привело к формированию биологических систем нового типа — эндогамных

видов. Эндогамия — избирательное скрещивание с себе подобными, со "своими", в отличие от экзогамии — скрещивания с "чужаками".

Однако межвидовая репродуктивная изоляция у эукариот все-таки не абсолютна. В частности, эукариоты тоже способны заимствовать чужие гены. Горизонтальный обмен фактически превращает биосферу в единую "лабораторию" по изобретению новых полезных наследственных признаков.

Правда, эффективность работы этой эволюционной лаборатории резко снижается по мере роста сложности организмов и их приспособленности. Большая часть адаптаций у сложных организмов зависит не от одного-двух, а от множества генов, которые должны работать согласованно и которые влияют не только на данный признак, но и на множество других. Поэтому вероятность того, что привнесенный извне чужой ген окажется полезным, у высших организмов значительно меньше, чем у низших. Именно этим, по-видимому, объясняется тот факт, что многоклеточные организмы выработали эффективные, хотя и не абсолютные, средства защиты от горизонтального переноса.

Горизонтальный обмен генами может заменить животным половое размножение. Завершая разговор о горизонтальном переносе генов, нельзя не упомянуть о замечательном открытии, сделанном в конце 2008 года. Как выяснилось, существует целый класс многоклеточных животных, для которых горизонтальный обмен генами с неродственными организмами — не исключение, а норма.

Разговор об этом открытии нам придется начать издалека. Как мы уже знаем, горизонтальный обмен генами и половое размножение — явления родственные, сходные по своему биологическому смыслу и эволюционной роли. В обоих случаях происходит смешивание генов разных организмов в одном геноме — "межорганизменная генетическая рекомбинация". Прокариоты не способны к настоящему половому размножению и практикуют горизонтальный обмен. Многоклеточные эукариоты предпочитают размножаться половым путем, а горизонтальный обмен пытаются ограничить. Но что происходит с теми многоклеточными, которые по тем или иным причинам отказались от полового размножения? Могут ли они вернуться к более древнему способу межорганизменной рекомбинации — горизонтальному обмену?

Существует множество теорий, объясняющих, почему половое размножение получило такое широкое распространение в живой природе (см. одну из них в статье В. П. Щербакова ^{<http://elementy.ru/lib/430413>}). Животные довольно легко утрачивают половое размножение и переходят к партеногенезу, то есть к развитию из неоплодотворенных яиц. Такое не раз происходило и продолжает происходить в разных эволюционных линиях (лишь у одних млекопитающих переход к партеногенезу принципиально невозможен, так как у них многие жизненно важные гены в яйцеклетке отключены, а их работающие копии могут быть получены только со сперматозоидом — см. ниже врезку "Геномный импринтинг"). Однако все виды (или небольшие группы видов) животных, лишенных полового размножения, являются

молодыми, они лишь недавно произошли от "нормальных" двуполовых предков. Это значит, что виды, отказавшиеся от полового размножения, имеют тенденцию очень быстро вымирать. Они не успевают дивергировать и дать начало, допустим, целому бесполому семейству или отряду. "Очень быстро" по эволюционным масштабам времени — это может означать десятки и сотни тысяч лет, в крайнем случае, первые миллионы.

Бделлоидные коловратки (*Bdelloidea*) — микроскопические обитатели водоемов, одни из самых мелких многоклеточных животных — представляют собой удивительное исключение. Это целый класс животных (около 400 видов), размножающихся исключительно бесполом путем (партеногенетически). Никто никогда не видел самцов бделлоидных коловраток, и, судя по всему, они живут так уже много десятков миллионов лет.

Почему все животные не берут пример с коловраток? Бделлоидные коловратки — главный камень преткновения для всех теоретиков, пытающихся объяснить биологический смысл полового размножения. Какое ни придумай объяснение, сразу же возникает "проклятый" вопрос: если половое размножение такое полезное, как же бделлоидные коловратки без него обходятся? И если бделлоидные коловратки нашли способ без него обходиться, почему другие животные не пошли по тому же пути? Ведь половое размножение — весьма "дорогое удовольствие" с точки зрения естественного отбора. При бесполом размножении вы передаете каждому потомку все свои гены, а при половом — только половину.

Между тем естественный отбор по определению благоприятствует тем организмам, которые наиболее эффективно "тиражируют" свои гены в следующих поколениях. За половое размножение приходится платить двукратным снижением этой эффективности. Выдающийся биолог Джон Мэйнард Смит назвал этот парадокс "двойной ценой пола" (twofold cost of sex). Другой выдающийся биолог и популяризатор науки, Ричард Докинз, в книге "Рассказ прародителя" подчеркивает, что любое теоретическое построение, указывающее на преимущества полового размножения, обязательно должно как-то объяснять парадокс бделлоидных коловраток (или даже начинаться с такого объяснения).

Лишь в 2008 году этот парадокс удалось объяснить. По-видимому, коловратки — единственные животные, которым удалось вернуться к более древнему и примитивному способу межорганизменной рекомбинации — к широкомасштабному горизонтальному обмену генами, который и заменил коловраткам половое размножение.

Ученые с факультета молекулярной и клеточной биологии Гарвардского университета, похоже, сумели найти объяснение этой уникальной особенности бделлоидных коловраток. В ходе изучения концевых участков хромосом бделлоидной коловратки *Adineta vaga* они обнаружили множество генов, не встречающихся ни у каких других животных. Некоторые из этих генов явно имеют бактериальное происхождение: их нуклеотидные последовательности почти идентичны

бактериальным аналогам. Другие столь же несомненно происходят от грибов, третьи — от растений. Полные геномы бделлоидных коловраток пока не прочтены. Авторы имели возможность проанализировать лишь около 1% генома изучаемого животного (примерно 1 млн пар нуклеотидов). Были выявлены сотни генов, заимствованных коловратками у представителей других царств живой природы. Степень вероятности того, что данный ген был заимствован не у животного, определялась по сходству нуклеотидной последовательности гена с ближайшим аналогом за пределами животного царства, по сравнению с уровнем сходства между этим геном и его ближайшим "животным" аналогом. Понятно, что таким способом невозможно выявить гены, заимствованные коловратками у других животных или, тем более, у других бделлоидных коловраток.

Итак, бделлоидные коловратки активно заимствуют гены у других живых существ. Как мы помним, горизонтальный генетический обмен очень широко распространен у прокариот (бактерий и архей) — он в определенном смысле "заменяет" им половое размножение. Значительно реже меняются генами одноклеточные эукариоты, у которых есть также и настоящий половой процесс (попарное слияние половых клеток). Для многоклеточных горизонтальный генетический обмен — очень большая редкость. Половое размножение, скорее всего, возникло как более безопасная и эффективная альтернатива горизонтальному генетическому обмену.

Животные стараются всячески оберегать свои половые клетки от проникновения постороннего генетического материала.

У бделлоидных коловраток барьеры, стоящие на пути проникновения чужой ДНК в яйцеклетки, очевидно, сильно ослаблены. Это может быть связано с необычным образом жизни этих микроскопических животных. Они живут в мелких лужах и отлично переносят высыхание на любой стадии жизненного цикла. Потом их, как пыль, может перенести ветром в другую лужу. Однако при высыхании мембраны клеток могут повреждаться, что облегчает проникновение чужеродной ДНК. При высыхании также образуются разрывы в хромосомах, которые клеткам приходится зашивать, когда коловратка снова размокнет. В ходе починки (репарации) разорванных хромосом имеется большая вероятность случайного включения в хромосому чужеродного фрагмента.

Ученые показали, что по крайней мере некоторые из заимствованных генов реально работают в клетках коловраток и кодируют функциональные белки. Большинство генов, заимствованных коловратками у бактерий, грибов и растений, кодируют ферменты, не входящие в состав сложных биохимических путей и каскадов, а выполняющие какую-то самостоятельную биохимическую функцию. Это и понятно, ведь именно такие гены могут оказаться полезными, если их заимствовать поодиночке. Впрочем, есть указания и на то, что иногда гены заимствовались сразу по два. Такие гены расположены в непосредственной близости друг от друга и в геноме бактерий-доноров, и в хромосоме коловратки-реципиента.

Авторы не делали попыток выяснить, обмениваются ли бделлоидные коловратки генами между собой. Это технически гораздо более трудная задача, чем обнаружение генетического обмена с бактериями и грибами. Однако едва ли коловратки, охотно заимствующие гены у микробов и растений, имеют при этом какую-то особую систему защиты от инкорпорации генетического материала близких родственников.

Если же бделлоидные коловратки хотя бы иногда меняются генами друг с другом, то получается, что они на самом деле не отказались от идеи межорганизменной генетической рекомбинации — перемешивания генов разных родителей в геноме потомства. Они просто вернулись от продвинутого варианта такой рекомбинации (полового процесса) к более примитивному варианту — горизонтальному обмену, который был свойствен их далеким одноклеточным предкам.

(Источник: Eugene A. Gladyshev, Matthew W. Meselson, Irina R. Arkhipova. *Massive Horizontal Gene Transfer in Bdelloid Rotifers*// Science. 2008. V. 320. P. 1210-1213.)

Симбиоз способствует наследованию признаков "по Ламарку".

Помимо горизонтального обмена генами есть еще один важнейший механизм, благодаря которому ветви эволюционного древа могут сливаться. Это образование симбиотических систем — "сверхорганизмов" (см. главу "Великий симбиоз"). У многих симбиотических организмов имеется интересная возможность передавать своим потомкам "приобретенные признаки" таким образом, что создается полное впечатление наследования "по Ламарку".

Контрольные вопросы

1. Горизонтальный обмен генами
2. Три способа горизонтального обмена генами у бактерий:
3. Микоплазмы
4. Дарвиновская схема дивергенции
5. Эндогамия