

УДК 519.15

А. А. ДАБАГЯН, В. Н. КСЕНЗЕНКО

МОДЕЛИРОВАНИЕ НА ЦВМ БЭСМ-6 ПРОЦЕССА РАЗВИТИЯ И САМОВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ОРГАНИЗМА

В работе предпринята попытка смоделировать на ЦВМ процесс развития и самовоспроизведения организма. Несмотря на прежние неоднократные попытки, большинство моделей примитивны и отражают только весьма частные свойства живых организмов. Даже в самой полной модели М. Аптера [1] процесс развития ограничен только явлением репликации ДНК.

В предлагаемой модели, кроме репликации ДНК, ставится задача отобразить процессы транскрипции и трансляции, регуляции (позитивной и негативной) на уровне транскрипции.

В качестве «прототипа» нашего гипотетического организма был принят бактериофаг λ . Это обусловливалось следующими причинами. С одной стороны, бактериофаги являются самыми простыми организмами с точки зрения химического строения (простые бактериофаги состоят лишь из ДНК и белка), структурной организации (центрально расположенная ДНК окружена белковой оболочкой, зачастую состоящей из идентичных субъединиц), лишены своей белоксинтезирующей системы (для этой цели используют белоксинтезирующую систему клетки-хозяина). В то же время бактериофаги обладают сложной системой временного контроля синтеза РНК на матрице ДНК и транскрипции белка на матрице РНК (трансляция). Интересно, что принципы регуляции, транскрипции и трансляции являются универсальными не только для фагов, но, по крайней мере, и для прокариот.

Бактериофаг λ относится к лизогенным фагам. Его хромосома способна интегрироваться с хромосомой клетки-хозяина (в данном случае *E. Coli*) и реплицироваться с ней в процессе редупликации ДНК как единое целое. Однако хромосома фага «встроена» в хромосому *E. Coli* лишь при наличии репрессора бактериофага λ , блокирующего синтез вирусных РНК (негативная регуляция

на уровне транскрипции). В случае инактивации репрессора фаг переходит к литическому циклу развития: нарушает все биосинтетические процессы в клетке-хозяине, использует ее ферменты, белоксинтезирующий аппарат для синтеза «своих» РНК, белка; реплицирует «свою» ДНК, формирует новые частицы, лизирует клетку, а затем инфицирует еще не зараженные клетки *E. Coli* и т. д. Следовательно, хромосома бактериофага может быть как в зарепрессированном, неактивном состоянии, так и в состоянии активного функционирования. Подобные переходы от неактивного к активному состоянию у высших, по-видимому, являются основой дифференцирования на молекулярном уровне.

Таким образом, используя некоторые принципы, лежащие в основе развития бактериофага λ , мы имели возможность смоделировать некий гипотетический организм, способный к дифференцированию (в нашем упрощенном случае — переходить от неактивного состояния в активное), самовоспроизведению, обладающему системой регуляции, свойственной не только прокариотам, но, вероятно, и эукариотам. Сам бактериофаг λ является чрезвычайно сложным объектом. Поэтому в модели использованы лишь некоторые принципы функционирования и регуляции его генома. Естественно, не могло быть и речи о сохранении последовательности генов и тем более последовательности оснований в ДНК (кстати, еще не известной ни для одного гена или сколько-нибудь длинного участка ДНК фага) структуры ферментов и пр.

В модели использовано еще одно важное допущение. По современным представлениям, биологический код считается триплетным, вырожденным и непересекающимся. В связи с тем, что теория биологического поля уже довольно хорошо описана [2—4], разбирать подробно эту проблему не имеет смысла. Не претендуя на опровержение существующих воззрений, мы сделали предположение о невырожденности генетического кода. Считаем, что существует несколько разных языков, для которых из двадцати слов (у нас — аминокислот) существует лишь одно трехбуквенное сочетание из четырех имеющихся букв (в нашем случае — нуклеотидов).

Таким образом, вместо «синонимов», обозначающих одно и то же понятие в единственно возможном языке, получается набор слов, взятых из различных языков, т. е. каждый из языков не является избыточным, а «вырожденность» кода объясняется тем, что за синонимы принимаются слова, взятые из разных языков.

Нам кажется, что, используя данное предположение, можно получить модель дифференцирования и ракового перерождения клеток при переходе от одного «значащего» языка к другому. При переходе же к языку «бесмысленному» клетка погибает.

Биологический алгоритм

Транскрипция 1 или построение м-РНК₁, комплементарной части одной из ветвей ДНК фага-родителя.

Трансляция 1 — построение фермента 1 по матрице м-РНК₁. После окончания этого процесса и только после него (т. е. когда данный фермент синтезируется в нужном количестве) начинается следующий этап.

Транскрипция 2, т. е. считывание следующего гена (гена 2), далее по м-РНК₂ синтезируется фермент 2 (трансляция 2) и т. д. Только после того, как в нужном количестве будут синтезированы все белки, начинается заключительный процесс — репликации ДНК. После окончания и этого «готовый» дочерний организм начинает существовать самостоятельно. Однако обычно для одной клетки-хозяина до ее окончательной гибели этот процесс успевает пройти несколько раз. Поэтому в результате получается около 100 новых фагов. Поскольку число репродуцированных особей несущественно, работа модели заканчивается после построения пяти новых организмов. Кроме того, на уровне м-РНК контролируется правильность выбора языка считывания. Если имеется несколько языков, то выбор нужного из них, вероятно, контролируется некоторыми ферментами.

Затем еще до начала транскрипции 1 производится контроль на наличие репрессора, т. е. если репрессор присутствует в системе, то транскрипция 1 и все последующие операции не производятся, что соответствует лизогенному состоянию фага. В противном случае процесс протекает по приведенному выше алгоритму (литическое развитие фага).

Математическая модель

Принятые операции осуществляются строго последовательно согласно блок-схеме.

Для синтеза ферментов предусмотрена стандартная процедура **PROCEDURE** фермент (длина, начало, кол, Ч, Ф, ХР). Здесь формальные параметры означают следующее:

длина — количество ячеек в хромосоме, которые отвечают за построение данного фермента;

начало — номер ячейки в хромосоме, с которой начинается считывание м-РНК;

кол — количество молекул данного фермента, которые нужно построить;

Ф — массив ферментативной памяти;

Ч — номер первого свободного элемента в массиве Ф;

ХР — массив рабочих ячеек, куда переписывается ДНК для работы **PROCEDURE** фермент (рис. 2).

Программа

В качестве хромосомы выбран массив из 18 ячеек: ДНК [0:17]. Это только одна ветвь ДНК (рабочая). Другая, комплементарная ей ветвь в памяти машины не записана, поскольку она не нужна для работы модели (считывание производится только с одной ветви). В каждой из ячеек записано по шесть шестизначных триплетов. Для нуклеотидов приняты следующие коды: А — 00; Г — 01; У — 10; Ц — 11.

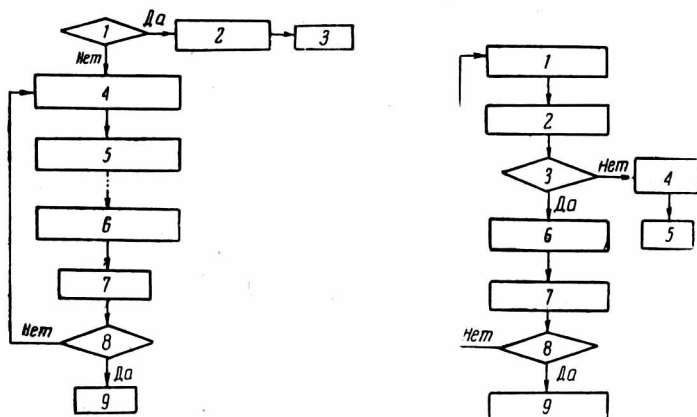


Рис. 1. Блок-схема операций:

1 — есть ли репрессор?; 2 — печать «репрессор»; 3 — останов; 4 — синтез фермента 1 (длина, начало, кол, Ч, Ф, ХР); 5 — синтез фермента 2 (длина, начало, кол, Ч, Ф, ХР); 6 — синтез фермента n (длина, начало, кол, Ч, Ф, ХР); 7 — воспроизведение ДНК; 8 — проработал ли цикл пять раз?; 9 — конец.

Рис. 2. Блок-схема PROCEDURE фермент:

1 — выбор участка считывания; 2 — построение м-РНК в массиве РНК; 3 — проверка соответствия языка; 4 — печать «несоответствие языка»; 5 — останов; 6 — синтез фермента; 7 — запись фермента в память; 8 — проработал ли цикл «кол» раз?; 9 — конец.

Таким образом, в одной ячейке записано по шесть триплетов, и, значит, полезная информация занимает 36 разрядов в каждой ячейке.

Программа записана в основном в системе АЛГОЛ — АВТОКОД машины БЭСМ-6.

АЛГОЛ-программа

```
BEGIN PROCEDURE фермент (длина, начало, кол, Ч, Ф, ХР);
  INTEGER длина, начало, кол, Ч; ARRAY Ф, ХР;
BEGIN ARRAY РНК [0:10], А [0:200], АК [0:76]; REAL а1,
  а2, С, 1, I, К, L, Н, Н1, Ч, длит, дл, Я1, Я,
  Я2, ЯЗ, Я4, Я7, СЧТ, Д, n; DOWN С ТЕСТ:
  777777777777, Г1:20, Г5:21, Г10:22, Г15:23,
```

Г20 : 40, Г25 : 41, Г30 : 42, Г35 : 43, Г40 : 60,
 Г45 : 61, Г50 : 62, Г55 : 63, Г60 : 45, Г65 : 46,
 Г70 : 47, Г75 : 65, Г80 : 66, Г85 : 67, Г90 : 72,
 Г95 : 73, **UP COMMENT** это искусственный
 прием, позволяющий записать в ячейки Г1 —
 Г100 нужные двоичные коды; АК[0] :- Г1;
 АК[4] :- Г5; АК[8] :- Г10; АК[12] :- Г15;
 АК[16] :- Г20; . . . ; АК[76] :- Г95;

МО : 1 :- начало; Я : -1 :- 0; Я1 :- длина; Н1 :- начало,
 длит :- 6х длина; Я2 :- Я3 :- 0; **FOR** 1 :- начало
STER 1 UNTIL Н1 DO BEGIN а1 :- ХР :- ДНК
 [1]; **DOWN** К; СЧа1, СР ТЕСТ, ЗЧа2, **UP**;
COMMENT это операция сравнения и построе-
 ния м-РНК; РНК [1] :- а2; I :- I + 1; 1 :- -1 + 1;
END; К : Ч + 1; М1 : СЧТ :- 0; С :- РНК [1];
 Н :- 0; **DOWN** С; Я4 : 26 **UP**; М2 : **DOWN** К;
 СЧЯ4, УИ10, СЧС, 10СД, 3410, СД (52), ЗЧС,
UP; **COMMENT** это выделение нужного трип-
 лета при помощи сдвигов; М3 : Я7 :- АК [Н];
IF С-Я7 **THEN GO TO** М4; Н :- Н + 4; **IF**
 Н > 60 **THEN GO TO** П1 **ELSE** М3; **FOR** дл :- 1
STER 1 UNTIL 5 DO BEGIN Ф [К] :- АК [Н];
 К :- К + 1; Н :- Н + 1; **END**; СЧТ :- СЧТ + 1;
 СЧТ - 6 ≤ 0 **THEN BEGIN** Я4 :- Я4 - 6; **GO**
TO М2; **END**; I : I + 1; длина :- длина - 1; **IF**
 длина > 0 **THEN GO TO** П2;

М5 : Ч-СВ :- Ч + Я1 × 24; **IF** кол > 0 **THEN GO TO**
 М0; П1 : **ВЫВОД** ('Т' 'несоответствие' языка); П2 :
 п-0; **FOR** Д :- Ч **STEP 1 UNTIL** Ч + Я1 **DO**
BEGIN А [п] :- Ф [Ч]; Ч :- Ч + 1; п :- п + 1; **END**;
ВЫВОД ('Z - 2Д.', 'm2B', 'кол 5B', 'Z -
 - 6Д.', 'A3/'); **COMMENT** это печать сформир-
 ованного фермента; **GO TO** М5;

М6 : **END**;
INTEGER длина, начало, кол, Ч, кл, U, АЛ,
 Л1, Л2, СВ, репрессор;
REAL X0, X1, X2, . . . , X17, СВ; **ARRAY** ДНК
 [0 : 17], ФЕР [0 : 1 000], ДНК1 [0 : 200]; **GO TO**
 М11;

М10 : Ч :- 0; U :- 1; Л1 :- 0; репрессор :- 0; **FOR**
 АЛ :- 1 **STEP 1 UNTIL 5 DO**
BEGIN **ВЫВОД** ('Т', 'ФАГ', 'Z - Д.', U); **CO-**
MMENT это печать номера потомка исходного
 фага; U :- U + 1; **IF** репрессор < 0 **THEN GO**
TO М8; **BEGIN** **ВЫВОД** ('Т' 'репрессор'); **END**;
COMMENT это проверка на наличие репрессо-
 ра и сообщение о нем; **GO TO** **STOP**;
END; **ВЫВОД** ('Т' 'фермент 1');

```

PROCEDURE фермент (1, 0, 2, 4, ДНК);
ВЫВОД('Т' 'фермент 2'); PROCEDURE фермент (4, 3, 3, 4, ДНК); ВЫВОД ('Т' 'фермент 3');
PROCEDURE фермент (8, 1, 5, 4, ДНК); ВЫВОД ('Т' 'фермент 4'); PROCEDURE фермент (9, 2, 3, 4, ДНК);
ВЫВОД ('Т' 'фермент 5'); PROCEDURE фермент (15, 2, 4, 4, ДНК);
M11 : DOWN C; X0 : 321517345757, X1 : 315455561430,
X2 : 323031171417, X3 : 573230311615, X4 : 121
110100504, X5 : 321111130505, X6 : 3737353534005
X7 : 555455555454, X8 : 040405051616, X9 : 35
3535040404, X10 : 171717170404, X11 : 323235541
212, X12 : 111005040404, X13 : 575657565656,
X14 : 545657040404, X15 : 343435343535, X16 : 32
3130323232, X17 : 363634040404, UP;
COMMENT это занесение хромосомы в память;
ДНК [0] : -X0;
ДНК [1] : -X1; ДНК [2] : -X2; ДНК [3] : -X3;
...; ДНК [17] : X17; GO TO M10;
BEGIN FOR Л2 : -0 STEP 1 UNTIL 17 DO
BEGIN ДНК1 [Л1] : -ДНК [Л1] Л1 : -Л1 + 1;
END; END;
STOP; END.

```

Таким образом, составлена программа, которая в основном отражает наиболее существенные особенности процесса самовоспроизведения и развития организма. Программа составлена преимущественно в АЛГОЛе, что делает ее достаточно универсальной. Вставки нескольких автокодированных операторов существенно не влияют на реализацию алгоритма, так как могут быть выполнены на любой машине, которая предусматривает АЛГОЛ-программы с автокодом или с машинным языком.

При работе модели были получены следующие результаты. Использовалась хромосома длиной в 18 ячеек, т. е. имеющая 108 триплетов. Мы считали, что в ДНК содержится всего пять активных генов — I, II, III, IV, V с параметрами:

ген I длина — одна ячейка (шесть триплетов),
 начало — нуль, т. е. это элемент ДНК [0], количество молекул фермента I — две;
 ген II — соответственно 4, 3, 3;
 ген III — » 8, 1, 5;
 ген IV — » 9, 2, 3;
 ген V — » 15, 2, 4.

Для каждой из аминокислот было зарезервировано по четыре ячейки: первая содержит кодон, остальные три — свободны и в них можно занести сокращенное название этой аминокислоты. Для аминокислот был построен один из 408 возможных непересекающихся кодов [5], а именно: УГГ, ЦАУ, ЦАА, УАЦ,

ДНК [0 : 17]

VI	V	IV	III	II	I	
011010	001101	001111	011100	101111	101111	0
УГГ	ЦАУ	ЦАА	УАЦ	ГАА	ГАА	
011001	101101	101101	101110	001100	011000	1
УГУ	ГАЦ	ГАУ	ГАГ	ЦАЦ	УГЦ	
011010	011000	011001	001111	001100	001111	2
УГГ	УГЦ	УГУ	ЦАА	ЦАЦ	ЦАА	
101111	011010	011000	011001	001110	001101	3
ГАА	УГГ	УГЦ	УГУ	ЦАГ	ЦАУ	
001010	001001	001000	001000	000101	000100	4
ЦГГ	ЦГУ	ЦГЦ	ЦГЦ	ЦУУ	ЦУЦ	
011011	001001	001001	001011	000101	000101	5
УГГ	ЦГУ	ЦГУ	ЦГГ	ЦУУ	ЦУУ	
011111	011111	011101	011101	011100	000101	6
УАА	УАА	УАУ	УАУ	УАЦ	ЦАА	
101101	101100	101101	101101	101100	101100	7
ГАУ	ГАЦ	ГАУ	ГАУ	ГАИ	ГАЦ	
000100	000100	000101	000101	001110	001110	8
ЦУЦ	ЦУЦ	ЦУУ	ЦУУ	УАГ	УАГ	
011101	011101	011101	000100	000100	000100	9
УАУ	УАУ	УАУ	ЦУЦ	ЦУЦ	ЦУЦ	
001111	101111	101111	101111	000100	000100	10
ЦАА	ГАА	ГАА	ГАА	ЦУЦ	ЦУЦ	
011010	011010	011101	101100	001010	001010	11
УГГ	УГГ	УАУ	ГАЦ	ЦГГ	ЦГГ	
001001	001000	000101	000100	000100	000100	12
ЦГУ	ЦГЦ	ЦУУ	ЦУЦ	ЦУЦ	ЦУЦ	
101111	101110	101111	101110	101110	101110	13
ГАА	ГАГ	ГАА	ГАГ	ГАГ	ГАГ	
101100	101110	101111	000100	000100	000100	14
ГАЦ	ГАГ	ГАА	ЦУЦ	ЦУЦ	ЦУЦ	
011100	011100	011101	011100	011101	011101	15
УАЦ	УАЦ	УАУ	УАЦ	УАУ	УАУ	
011010	011001	011000	011010	011010	011010	16
УГГ	УГУ	УГЦ	УГГ	УГГ	УГГ	
011110	011110	011100	000100	000100	000100	17
УАГ	УАГ	УАЦ	ЦУЦ	ЦУЦ	ЦУЦ	

Рис. 3. Общий вид хромосомы.

ГАА, УГУ, ГАЦ, ГАУ, ГАГ, ЦАЦ, УГЦ, ЦАГ, ЦГГ, ЦГУ, ЦГЦ, ЦУУ, ЦУЦ, УАА, УАУ, УАГ.

Хромосома имела вид, изображенный на рис. 3.

В результате работы модели получены пять организмов, состоящих из ДНК (совпадающих с исходной), и ферментов, состоящих из определяемой генами последовательности аминокислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтер М. Кибернетика и развитие. М., «Мир», 1970. 257 с.
2. Математические проблемы в биологии. [Сборник статей]. Под. ред. Р. Беллмана. М., «Мир», 1966. 233 с.
3. Ичас М. Биологический код. М., «Мир», 1971. 186 с.
4. Лучник Н. В. Биофизика цитогенетических поражений и генетический код. Л., «Медицина», 1968. 176 с.
5. Шатун Ю. Я., Дабагян А. В. К вопросу о генетическом коде. — В кн.: Материалы науч.-техн. конф. по итогам научных работ за 1969 г. Вып. 7. Харьков, Изд-во Харьк. ун-та, 1970, с. 32—35.