

# Параллельные вычисления при исследовании мышечного сокращения

Ю.Б. Линд<sup>1</sup>, Д.С. Казакова<sup>2</sup>

ООО «БашНИПИнефть»<sup>1</sup>, Башкирский государственный университет<sup>2</sup>

Изучение механизмов мышечного сокращения является важнейшей задачей биомеханики. Это обусловлено тем, что вся жизнедеятельность человеческого организма связана с мышечной деятельностью. При рассмотрении молекулярных механизмов мышечного сокращения существенную часть исследования составляет математическое моделирование, поскольку современный уровень техники не позволяет проследить за ними непосредственно в мышце. Сокращение саркомера описывается жесткими системами нелинейных дифференциальных уравнений, что приводит к необходимости использования параллельных вычислений при оптимизации параметров системы. Корректность предлагаемых подходов показана также на макроуровне исследования мышцы при решении задачи оценки распределения волокон в мышечной ткани.

## 1. Введение

На сегодняшний день изучение механизмов мышечного сокращения является одной из наиболее важных и актуальных задач биомеханики. Это обусловлено тем, что вся жизнедеятельность человеческого организма связана с мышечной активностью.

Исследование мышц, как и любого сложного объекта, может быть осуществлено на нескольких уровнях: микроуровень (для рассматриваемого объекта это саркомер – элементарная сократительная единица мышцы), мезоуровень (миофибрилла – структурная составляющая мышечного волокна), макроуровень (отдельная мышца) и мегауровень (организм человека в целом). В данной работе рассматривается механизм мышечного сокращения в отдельном саркомере, то есть на молекулярном уровне – микроуровне. Корректность применяемых алгоритмов была проверена на макроуровне, поскольку для мышцы в целом легче проводить проверочные эксперименты.

Изучение молекулярных механизмов мышечного сокращения связано с большими трудностями, которые, главным образом, заключаются в сложности отслеживания этих механизмов непосредственно в мышце. Исследование же изолированных сократительных белков может дать только косвенную информацию о процессе мышечного сокращения. Таким образом, является актуальным исследование молекулярных механизмов мышечного сокращения путем математического моделирования, основанного на знаниях о молекулярной конструкции саркомера и его физико-химических свойствах.

В настоящее время наиболее распространенной является теория скользящих нитей, согласно которой в основе мышечного сокращения лежит циклическое взаимодействие двух сократительных белков мышцы: актина и миозина. Головки миозина взаимодействуют с мономерами актина за счет энергии, выделяющейся при расщеплении молекулы АТФ до АДФ и фосфорной кислоты. Благодаря этому взаимодействию актиновые и миозиновые нити сдвигаются друг относительно друга, осуществляя сокращение мышцы [1].

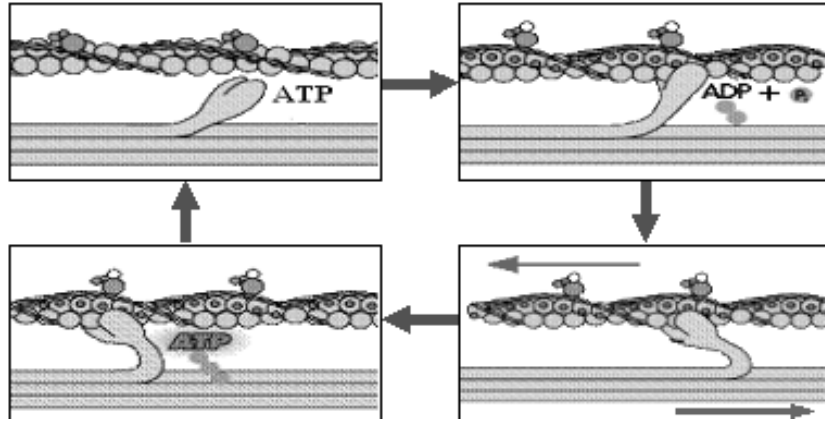


Рис. 1. Механизм мышечного сокращения

## 2. Кинетическая модель мышечного сокращения

Рассмотренный выше процесс взаимодействия актиновых и миозиновых нитей описывается следующим циклом химических реакций в системе саркомер-раствор [2]:

Таблица 1. Стадии реакции сокращения саркомера

$X_0 + 2X_1 \leftrightarrow 2X_2$	(1)	$X_0 = AM$ – актинмиозиновый комплекс,
$2X_2 \leftrightarrow 2X_3 + X_4$	(2)	$X_1 = ATP$ ,
$2X_3 \leftrightarrow X_5$	(3)	$X_2 = M.ATP$ – комплекс миозина и молекулы $ATP$ ,
$X_5 \leftrightarrow X_6$	(4)	$X_3 = M.ADP.P$ – комплекс миозина, $ATP$ и фосфора,
$X_6 \leftrightarrow X_7 + 2X_9$	(5)	$X_4 = H^+$ – ион водорода,
$X_6 \leftrightarrow X_0 + 2X_8 + 2X_9$	(6)	$X_5 = AM.ADP.P$ , $X_6 = AM.ADP.P$ ,
$X_7 \leftrightarrow X_0 + 2X_8$	(7)	$X_7 = AM.ADP$ , $X_8 = ADP$ , $X_9 = P$ – фосфор.

Кинетическая модель для данной системы, полученная на основе закона действующих масс, имеет вид системы обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases}
 \frac{dx_0}{dt} = -k_1 x_0 (x_1)^2 + \bar{k}_1 (x_2)^2 + k_6 x_6 - \bar{k}_6 x_0 (x_8)^2 (x_9)^2 + k_7 x_7 - \bar{k}_7 x_0 (x_8)^2; \\
 \frac{dx_1}{dt} = -2k_1 x_0 (x_1)^2 + 2\bar{k}_1 (x_2)^2; \\
 \frac{dx_2}{dt} = 2k_1 x_0 (x_1)^2 - 2\bar{k}_1 (x_2)^2 - 2k_2 (x_2)^2 + 2\bar{k}_2 (x_3)^2 x_4; \\
 \frac{dx_3}{dt} = 2k_2 (x_2)^2 - 2\bar{k}_2 (x_3)^2 x_4 - 2k_3 (x_3)^2 + 2\bar{k}_3 x_5; \\
 \frac{dx_4}{dt} = k_2 (x_2)^2 - \bar{k}_2 (x_3)^2 x_4; \\
 \frac{dx_5}{dt} = k_3 (x_3)^2 - \bar{k}_3 x_5 - k_4 x_5 + \bar{k}_4 x_6; \\
 \frac{dx_6}{dt} = k_4 x_5 - \bar{k}_4 x_6 - k_5 x_6 + \bar{k}_5 x_7 (x_9)^2 - k_6 x_6 + \bar{k}_6 x_0 (x_8)^2 (x_9)^2; \\
 \frac{dx_7}{dt} = k_5 x_6 - \bar{k}_5 x_7 (x_9)^2 - k_7 x_7 + \bar{k}_7 x_0 (x_8)^2; \\
 \frac{dx_8}{dt} = 2k_6 x_6 - 2\bar{k}_6 x_0 (x_8)^2 (x_9)^2 + 2k_7 x_7 - 2\bar{k}_7 x_0 (x_8)^2; \\
 \frac{dx_9}{dt} = 2k_5 x_6 - 2\bar{k}_5 x_7 (x_9)^2 + 2k_6 x_6 - 2\bar{k}_6 x_0 (x_8)^2 (x_9)^2;
 \end{cases} \quad (1)$$

с начальными условиями:

$$x_i(t_0) = x_i^0 \quad (2)$$

В системе (1)-(2)  $x_i, i=1, \dots, 9$  – концентрации веществ, участвующих в акте мышечного сокращения,  $k_i$  и  $\bar{k}_i, i=1, \dots, 7$  – соответственно, кинетические константы скоростей прямой и обратной стадий,  $t$  – время протекания реакции;  $t_0$  – начальное время.

### 3. Исследование механизма мышечного сокращения с применением параллельных вычислительных технологий

Исследование механизма мышечного сокращения включает рассмотрение как прямой задачи (решение системы (1)-(2) при заданных значениях кинетических параметров), так и обратной (восстановление параметров модели по имеющемуся экспериментальному материалу). Прямая задача решается методом Кутты-Мерсона с автоматическим выбором шага интегрирования.

Решение обратной кинетической задачи сводится к рассмотрению серии прямых задач и минимизации критерия отклонения расчета от эксперимента:

$$F = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n \left| x_{ij}^{calc} / x_{ij}^{exp} - 1 \right|, \quad x_{ij}^{exp} > 0, \quad (3)$$

где  $x_{ij}^{calc}$  – расчетные значения;  $x_{ij}^{exp}$  – экспериментальные данные;  $N$  – количество точек эксперимента;  $n$  – количество веществ, участвующих в реакции.

Обратная задача решена для модельного эксперимента, построенного при следующих значениях кинетических параметров, взятых из физико-химических соображений:  $k_1=10, k_2=0,1, k_3=1, k_4=5, k_5=1, k_6=1, k_7=1, \bar{k}_1=1, \bar{k}_2=1, \bar{k}_3=1, \bar{k}_4=0,5, \bar{k}_5=1, \bar{k}_6=0,5, \bar{k}_7=0,5$ .

Поскольку при решении обратной задачи приходится многократно решать прямую задачу, что предполагает большой объем вычислений, целесообразным является применение параллельных вычислительных технологий.

Рассмотрено несколько методов решения обратной задачи, наиболее эффективным из которых оказался параллельный вариант генетического алгоритма (рис. 2).



Рис. 2. Генетический алгоритм

На первом шаге алгоритма случайным образом создается начальная популяция, состоящая из  $N$  особей ( $N$  точек в пространстве кинетических параметров, каждая точка имеет  $m$  координат – значений параметров).

На этапе мутации особи популяции изменяются в соответствии с заранее определенной операцией мутации, в качестве которой выступает покоординатный/параболический спуск из точек пространства.

На этапе селекции из всей популяции выбирается определенная ее доля, которая останется «в живых» на этом этапе эволюции. Вероятность выживания особи зависит от значения функции приспособленности для этой особи; в качестве функции приспособленности выступает функционал невязки (3). Доля выживших  $s$  является параметром генетического алгоритма, и по итогам отбора из  $N$  особей популяции в итоговую популяцию войдут  $sN$  особей. В рассматриваемом случае  $s=1/2$ .

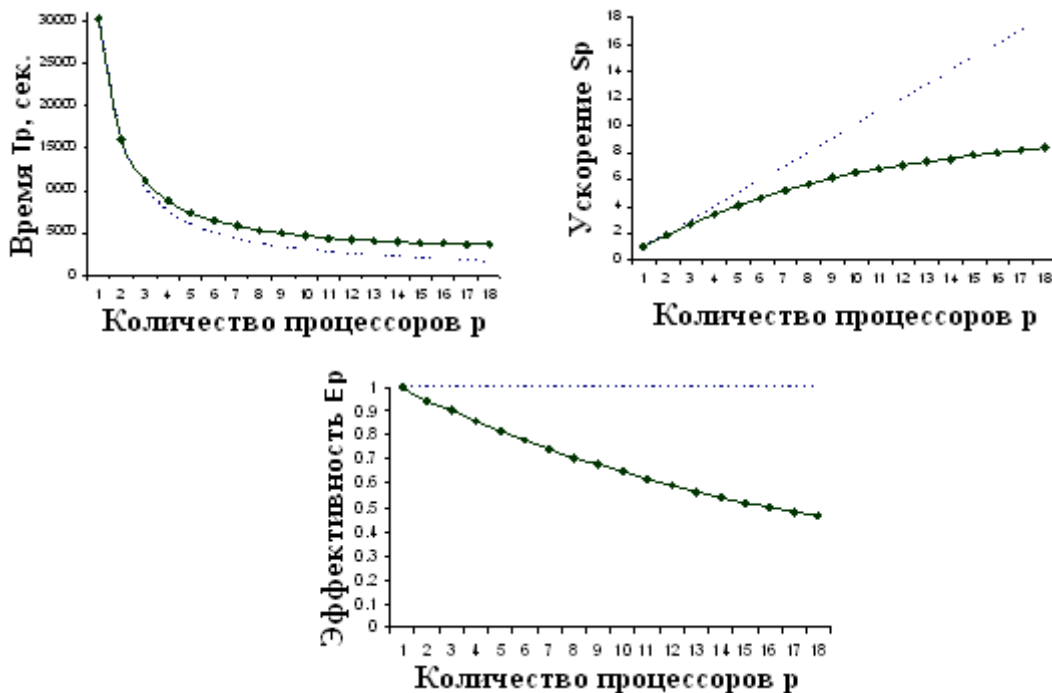
При формировании нового поколения используется скрещивание – чтобы произвести потомка, нужно два родителя. Для формирования новой точки в пространстве параметров в качестве родителей выбирается одна точка из «выживших» и одна из «погибающих», и скрещивание производится путем выбора  $m/2$  координат от первой точки и оставшихся – от второй; при этом потомок наследует черты обоих родителей. Особи для размножения выбираются из всей популяции, а не из выживших на первом шаге элементов, с целью исключения возможности деградации популяции.

Этот набор действий повторяется итеративно, так моделируется «эволюционный процесс», продолжающийся несколько жизненных циклов (поколений), пока не будет выполнен критерий остановки алгоритма, в качестве которого выступает любое из условий:

- нахождение глобального, либо субоптимального решения;
- исчерпание числа поколений, отпущенных на эволюцию;
- исчерпание времени, отпущенного на эволюцию.

Распараллеливание вычислительного процесса производится на стадии начального заполнения, когда заданные псевдослучайно точки в пространстве параметров равномерно распределяются по процессам МВС. Мутация осуществляется каждым процессом независимо; обмен данными производится на этапе селекции. При этом время автономной работы процессов значительно превышает время межпроцессорных взаимодействий, что обуславливает эффективность данного алгоритма.

Оценка эффективности распараллеливания при тестировании программы на вычислительном кластере Башкирского государственного университета (18 процессорных ядер AMD Opteron, пиковая производительность 144 GFlops, объем оперативной памяти 20 Gb, объем дискового пространства 4,2 Tb) показала, что параллельная программа работает достаточно эффективно при увеличении числа процессов (рис. 3).



**Рис. 3.** Анализ эффективности параллельной программы: а) время выполнения программы; б) ускорение; в) эффективность

В результате работы алгоритма был получен следующий набор кинетических констант:  $k_1=2,1$ ,  $k_2=0,1$ ,  $k_3=1,1$ ,  $k_4=4,3$ ,  $k_5=2,2$ ,  $k_6=2,3$ ,  $k_7=0,8$ ,  $\bar{k}_1=0,2$ ,  $\bar{k}_2=1$ ,  $\bar{k}_3=1,2$ ,  $\bar{k}_4=0,4$ ,  $\bar{k}_5=2,3$ ,  $\bar{k}_6=1,2$ ,  $\bar{k}_7=0,4$ . Несмотря на обеспечение требуемой точности по функционалу (3), полученные значения кинетических параметров некоторых стадий (а именно, стадий (1), (5), (6)) значительно отличаются от исходных. Поэтому было решено, прежде всего, проверить сходимость предложенного генетического алгоритма. При подтверждении его сходимости на следующем этапе исследования необходимо рассматривать не отдельный набор кинетических констант, а области их неопределенности, т.е. области, вариация параметров внутри которых сохраняет требуемое качество описания измерений [3].

#### 4. Оценка распределения мышечных волокон по характеристическим скоростям

Сходимость генетического алгоритма было решено проверить на макроуровне, что обеспечило возможность проводить проверочные эксперименты. Для этого была рассмотрена задача оценки распределения мышечных волокон по максимальным скоростям укорочения.

Основоположник мышечной биомеханики А Хилл, проводя опыты на портняжной мышце лягушки, вывел зависимость между развиваемым мышцей усилием и скоростью ее сокращения [4]. Также на основании ряда опытов он сделал вывод о том, что мышца состоит из волокон, существенно различающихся по своим характеристическим скоростям (максимальным скоростям укорочения при нулевой нагрузке). Он выбрал симметричное распределение как наиболее вероятное (для 82 волокон – табл. 2)

**Таблица 2.** Симметричное распределение волокон по характеристическим скоростям

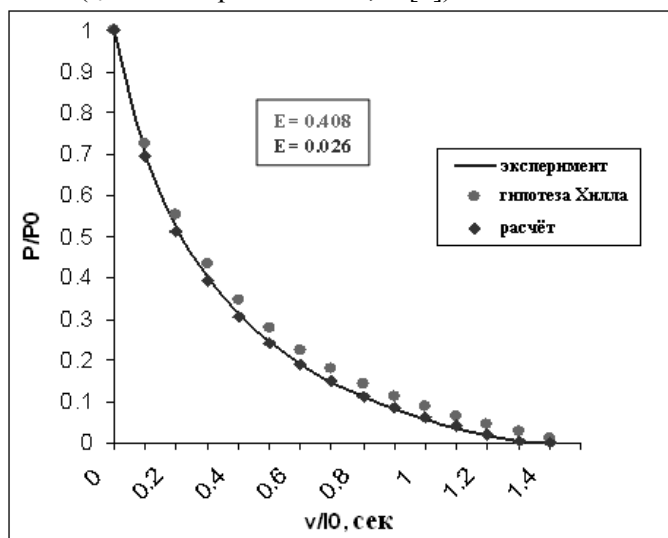
$v/\ell_0, c^{-1}$	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2	1	0,8	0,6
$n$	1	3	7	13	17	17	13	7	3	1

Была поставлена задача проверки этой гипотезы. С помощью описанного выше генетического алгоритма было найдено наилучшее распределение мышечных волокон по характеристическим скоростям (табл. 3).

**Таблица 3.** Наилучшее распределение волокон по характеристическим скоростям

$v/\ell_0, \text{с}^{-1}$	2,4	2,2	2	1,8	1,6	1,4	1,2	1	0,8	0,6
$n$	1	1	1	1	1	26	48	1	1	1

Сравнение полученного наилучшего распределения и гипотезы Хилла с экспериментом представлено на рис. 4.  $P/P_0$  – относительное напряжение в мышце,  $v/\ell_0$  – приведенная скорость сокращения мышцы ( $\ell_0$  – стандартная длина, м [4]).



**Рис. 4.** Сравнение расчета и гипотезы Хилла с экспериментом

Специфика данной задачи состоит в том, что общее количество возможных вариантов конечно, то есть, используя современные информационные технологии, можно перебрать все возможные варианты. Тем не менее, перебирая все значения 10 переменных от 0 до 82, необходимо рассмотреть  $83^{10} \approx 1,5 \cdot 10^{19}$  вариантов, для которых расчет на ПК займет порядка  $3 \cdot 10^{13}$  сек > 1,5 миллиона лет! Для решения этой проблемы авторами был разработан алгоритм «перебрасывания», позволяющий перебирать только нужные варианты (по сумме дающие 82) с минимизацией отклонения кривой от экспериментальной (рис.5).

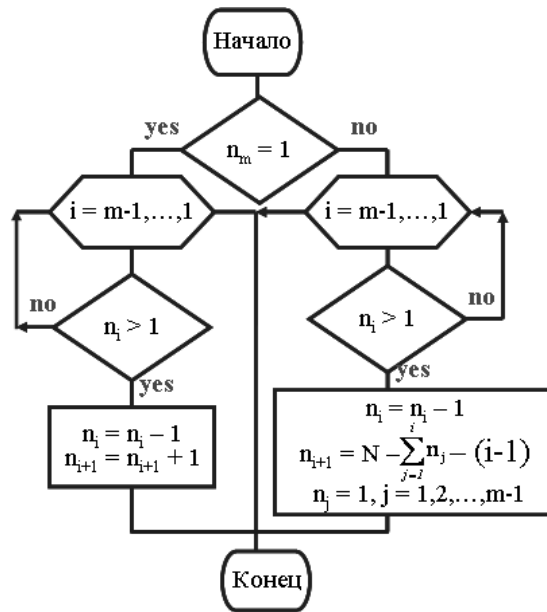


Рис. 5. Алгоритм «перемешивания»

При реализации указанного алгоритма общее количество вариантов составляет

$$R = \frac{(M-1)!}{(M-m)!(m-1)!} = \frac{(83-1)!}{(83-10)!(10-1)!} \approx 3 \cdot 10^{11}, \quad (4)$$

что требует, тем не менее, более 5 суток счета на ПК. При использовании всего вычислительного ресурса кластера БашГУ время расчета составило менее 4 часов.

С помощью данного алгоритма найдено распределение волокон, наилучшим образом описывающее экспериментальные данные. Оно совпадает с распределением, полученным при помощи генетического алгоритма, что говорит о корректности последнего. При этом посредством вычислительного эксперимента показано, что большую часть мышцы составляют волокна, обладающие небольшими характеристическими скоростями, однако присутствуют в ней и более быстрые волокна, скорость которых достигает  $2,4 l_0/\text{сек}$ .

Таким образом, показана целесообразность использования технологии параллельных вычислений при исследовании молекулярных механизмов мышечного сокращения и установлена сходимость предлагаемого варианта генетического алгоритма. Для дальнейшего исследования кинетики мышечного сокращения на микроуровне планируется выделить области неопределенности кинетических параметров системы и на их основе уточнить схему химических превращений, происходящих в саркомере.

## Литература

1. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н. Биохимия мышечной деятельности. – Киев, «Олимпийская литература», 2000. – 503с.
2. Быстрой Г.П., Охотников С.А. Термодинамика нелинейных биологических процессов. Переход к хаосу. – Екатеринбург: Изд-во Урал ун-та, 2008, – 154 с.
3. Линд Ю.Б., Аристархов А.В. Параллельные вычисления при построении кинетической модели реакции гидроалюминирования олефинов // Труды Международной суперкомпьютерной конференции «Научный сервис в сети Интернет: суперкомпьютерные центры и задачи». – М.: Изд-во МГУ, 2010. – С. 231-237.
4. Хилл А. Механика мышечного сокращения. – М.: Мир, 1972. – 183 с.