

Использование языка научных вычислений Julia для моделирования внутриклеточных процессов методом броуновской динамики.

Устинин Д.М.

ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

dmitry.ustinin@gmail.com

Работа посвящена разработке многочастичных моделей взаимодействий белков и переноса заряда внутри фотосинтетической и дыхательной цепей клетки. При моделировании внутриклеточных систем имеет смысл создание гибридных моделей, использующих различные методы моделирования для отдельных компонент и процессов в рассматриваемой системе – броуновскую динамику для движения белков-переносчиков, решение систем ОДУ для моделирования переноса заряда внутри белковых комплексов, уравнения в частных производных для моделирования диффузии протонов. Эффективное решение данных задач также требует использования параллельных вычислительных архитектур, например, графических процессоров. Для реализации системы был выбран активно разрабатываемый в настоящее время язык научных вычислений Julia, обладающий одновременно гибкостью и удобством в использовании и освоении, свойственным языкам Python или MATLAB, и при этом обеспечивающий скорость исполнения программ, сравнимую с языками общего назначения типа C, C++ или Fortran. В Julia также реализована поддержка параллельных вычислений на GPU, что позволяет добиться удовлетворительной скорости расчета при значительно меньших трудозатратах на разработку моделей по сравнению с разработкой алгоритмов с нуля с использованием, например, CUDA или OpenCL. В данной работе на языке Julia разработан программный комплекс, реализующий модель движения белков и переноса заряда в фотосинтетической цепи, включающий в себя модель движения белков методом броуновской динамики, и модели переноса заряда через решение систем ОДУ и уравнений в частных производных.

Ключевые слова: параллельные вычисления, броуновская динамика, язык программирования Julia.

Brownian dynamics simulation of intra-cellular charge transfer processes using Julia programming language for scientific computing

Ustinin D.M.

IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

This work is dedicated to developing complex multi-agent models of intra-cellular charge transfer processes, such as electron and proton transfer in photosynthesis. Such models utilize different approaches for different stages of simulated process or different parts of system simulated. For example, it is convenient to simulate movement of mobile electron carrying proteins using multi-particle Brownian dynamics; charge transfer in pigment-protein trans-membrane complexes can be simulated by solving systems of ODE for probabilities of different states of complex, and proton transfer can be simulated by solving diffusion-like partial differential equations. Julia programming language, which is currently actively developed, has been specifically designed for scientific computing and contains libraries for ODE and PDE solving, random number generation, linear algebra etc. It also combines easy-to-use and flexible language features like Python and MATLAB with speed of code execution almost like general purpose languages like C, C++ and Fortran. Julia language also supports parallel computing using GPU and multiple CPU cores, which is necessary for complex system simulation. Here, we have used Julia language for development of multi-particle model of photosynthetic membrane. Model combines Brownian dynamics, ODE and PDE solving in single integrated simulation.

Key words: Julia programming language, parallel computing, Brownian dynamics, multi-particle simulation.

Многочастичные модели процессов переноса зарядов

В последние 10–15 лет активно разрабатываются модели процессов в биологических мембранах, использующие представление фотосинтетической или дыхательной мембран, как трехмерной сцены сложной геометрии, где встроенные в мембрану пигмент-белковые комплексы и мобильные белки переносчики рассматриваются как объекты определенной формы в трехмерном пространстве [1, 2]. Возросшие возможности вычислительной техники, развитие суперкомпьютеров, сочетающих большое количество центральных (CPU) и графических (GPU) процессоров, позволяют строить подробные модели и проводить расчеты за приемлемое время.

В процессе моделирования процессов в мембранах необходимо учитывать такие факторы, как движение мобильных белков-переносчиков, электростатические взаимодействия между поверхностями белков [3], геометрическая и химическая комплементарность областей связывания [4], гидрофобные взаимодействия. Существуют многочисленные подходы к моделированию различных процессов в биологических мембранах — так, молекулярная динамика позволяет подробно моделировать взаимодействие отдельных белковых молекул, но для моделирования даже системы из десятков белков она уже непригодна из-за слишком высоких вычислительных затрат [5]. Решение систем кинетических дифференциальных уравнений позволяет моделировать систему в целом, однако при этом не учитываются структурные особенности системы в явном виде, что требует для описания экспериментальных данных ввода дополнительных параметров, физический смысл которых неочевиден. Особенностью исследуемой системы является то, что различные процессы в ней проходят на разных пространственных и временных масштабах. В связи с этим, логичным является использовать разные методы моделирования для разных стадий процессов, и комбинировать их в рамках гибридной модели.

Гибридная модель переноса заряда и околосмембранных процессов

В модели процессов в фотосинтетической мембране можно выделить следующие основные компоненты:

— описание и генерацию модельной сцены заданной геометрии, включая задание начального расположения мобильных белков-переносчиков в пространстве;

— моделирование движения белков-переносчиков методом броуновской динамики с учетом столкновений друг с другом и встроенными в мембрану объектами (например, пигмент-

белковыми комплексами). При этом может учитываться электростатическое взаимодействие белков друг с другом или с мембраной;

— моделирование диффузии протонов в межмембранном пространстве. При моделировании процессов в биологических мембранах необходимо учитывать перенос протонов и возникающий градиент pH, создающий электрохимический потенциал, за счет которого синтезируется АТФ. Для этого нужно моделировать выделение протонов в межмембранное пространство, латеральную диффузию и утечку протонов. Включать протоны как частицы в модель движения мобильных переносчиков нецелесообразно, т.к. существенно отличаются скорости перемещения (коэффициент диффузии протонов в воде порядка 10^{-4} см²/с, на два порядка больше, чем коэффициент диффузии белков-переносчиков), и для моделирования каждого протона понадобится более мелкий шаг по времени. Поэтому, более целесообразно использовать аппарат дифференциальных уравнений в частных производных;

— подробное моделирование переноса заряда внутри пигмент-белковых комплексов, встроенных в мембрану. Представление белковых комплексов как элементарных объектов многочастичной модели не позволяет подробно учитывать процессы переноса заряда внутри комплексов фотосистем и цитохрома. Однако, эти процессы необходимо учитывать, чтобы корректно смоделировать сигналы, получаемые в экспериментах по изучению флуоресценции, данные электронного парамагнитного резонанса и спектральных измерений. Эти сигналы зависят от состояния промежуточных переносчиков электрона в пигмент-белковых комплексах. Следовательно, требуется более подробное рассмотрение комплексов и их состояний. Для моделирования процессов внутри комплексов удобно использовать аппарат описания системами обыкновенных дифференциальных уравнений, где переменными выступают вероятности состояний комплекса.

Реализация гибридной модели на Julia

При разработке многочастичных моделей броуновской динамики автором ранее использовался язык программирования C++, с распараллеливанием вычислений на графических процессорах с помощью NVIDIA CUDA [2]. Это позволило обеспечить приемлемое быстродействие, однако, с увеличением сложности модели, стала существенно возрастать сложность разработки и поддержки программного кода. При использовании C++ как языка разработки для научных вычислений приходится либо разрабатывать с нуля достаточно большой объем кода для поддержки, например, визуализации результатов моделирования, параллельных вычислений, разных методов расчета и т.п., либо обеспечивать взаимодействие разных библиотек, решающих эти задачи, зачастую, плохо

согласующихся друг с другом. Поэтому, в настоящей работе была сделана попытка использовать Julia как язык более высокого уровня, специализированный для научных вычислений и совмещающий гибкость в использовании с быстродействием, сопоставимым с C/C++ [6].

Генерация модельных сцен и начальное расположение белков-переносчиков

Для описания геометрии мембран и околосмембранного пространства используется кусочно-линейная аппроксимация поверхностей мембран в виде набора треугольников. Для задания поверхностей был разработан редактор трехмерных сцен, позволяющий области сложной формы как комбинации трехмерных примитивов. Далее кусочно-линейное описание поверхностей мембран импортируется в расчетный модуль, и производится начальное псевдослучайное распределение белковых молекул (представляемых как твердые тела определенной формы и конечного размера) по моделируемому пространству.

Параллельное моделирование движения мобильных переносчиков методом броуновской динамики

Для моделирования движения мобильных белков-переносчиков была использована реализованная в Julia параллельная генерация случайных чисел [7]. Для расчета столкновений и определения расстояния между мобильными белками-переносчиками был использован подход из работы [8], при этом была использована аппроксимация поверхности белка как набор пересекающихся сфер. Для распараллеливания расчета столкновений на GPU мы следовали работе [11], в которой описаны библиотеки CUDAnative и CUDAdrv, обеспечивающие поддержку NVIDIA CUDA в Julia.

Моделирование диффузии протонов

При моделировании диффузии протонов в околосмембранном пространстве концентрация протонов рассчитывалась, решая уравнение диффузии с поправкой на взаимодействие с буферными группами на мембране [12]. Для решения системы уравнений в частных производных использовался пакет JuliaFEM для метода конечных элементов [10].

Моделирование переноса заряда внутри белковых комплексов

Для того, чтобы воспроизводить экспериментально измеряемые сигналы, перенос заряда внутри пигмент-белковых комплексов, например, фотосистем 1 и 2, или цитохромных комплексов, моделировался через вероятности их состояний и систему ОДУ, моделирующих переходы между этими состояниями. Для решения этих систем использовался пакет решения

дифференциальных уравнений, описанный в работе [9].

Верификация модели

Для проверки качества итоговой модели и соответствия требованиям были проведены расчеты, показавшие соответствие результатов моделирования ранее разработанным моделям отдельных стадий процесса, описанным в работах [1–4].

Основные результаты

Использование Julia и разработанных для этого языка специализированных пакетов для отдельных классов вычислительных задач позволило существенно облегчить разработку гибридной вычислительной модели фотосинтетической мембраны. Результаты расчетов показали, что модель не уступает в производительности аналогичным моделям, реализованным на C/C++, и при этом значительно легче для расширения и поддержки.

Благодарности

Работа поддержана грантом РФФИ 18-07-01219.

Список литературы

1. Kovalenko I., Knyazeva O., Antal T., Ponomarev V., Riznichenko G., Rubin A.. Multiparticlebrownian dynamics simulation of experimental kinetics of cytochrome bf oxidation and photosystem 1 reduction by plastocyanin. *Physiologia Plantarum*. 2017. V. 161. P. 88–96.
2. Kovalenko I.B., Abaturova A.M., Dyakonova A.N., Ustinin D.M., Khrushchev S.S., Riznichenko G.Yu., Rubin A.B. Protein–protein interaction in photosynthetic electron transfer chain: computer simulation. In: *Computational Materials and Biological Sciences, Materials Science and Technologies*. Hauppauge, NY, United States, 2015.
3. Коваленко И.Б., Хрущев С.С., Федоров В.А., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Роль электростатических взаимодействий в процессе диффузионного сближения и докинга электронтранспортных белков. *Докады РАН*. 2016. Т. 468. № 2. С. 220–224.
4. Fedorov V., Khrushchev S., Kovalenko I., Riznichenko G., Rubin A. Electron-transfer protein-protein complex formation in higher plants and cyanobacteria. In: *Book of Abstracts International symposium Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences*. St. Petersburg, 2017. P. 25–26.
5. Коваленко И.Б., Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Новый подход к моделированию взаимодействия электрон-транспортных белков. В: *Материалы докладов V съезда*

- биофизиков России. (4–10 октября 2015 г. Ростов-на-Дону). Ростов-на-Дону: Изд-во Южного федерального университета, 2015. Т. 1. С. 90.
6. Downey A., Lauwens B. *Think Julia: How to Think Like a Computer Scientist*. URL: <https://benlauwens.github.io/ThinkJulia.jl/latest/book.html> (дата обращения: 01.09.2018).
 7. Anderson T.A., Liu H., Kuper L., Totoni E., Vitek J., Shpeisman T. Parallelizing Julia with a Non-Invasive DSL. In: *31st European Conference on Object-Oriented Programming (ECOOP 2017)*. 2017. V. 74. Article No. 4. P. 1–29. doi: [10.4230/LIPIcs.ECOOP.2017.4](https://doi.org/10.4230/LIPIcs.ECOOP.2017.4).
 8. Greener J.G., Filippis I., Sternberg M.J.E. Predicting Protein Dynamics and Allostery Using Multi-Protein Atomic Distance Constraints. *Structure*. 2017. V. 25. P. 546–558.
 9. Rackauckas C., Nie Q. A Performant and Feature-Rich Ecosystem for Solving Differential Equations in Julia. *Journal of Open Research Software*, 2017. V. 5. 1. P. 15. doi: [10.5334/jors.151](https://doi.org/10.5334/jors.151).
 10. Frondelius T., Aho J. JuliaFEM – open source solver for both industrial and academia usage. *Rakenteiden Mekaniikka*. 2017. V. 50. № 3. P. 229–233.
 11. Besard T., Foket C., De Sutter B. Effective Extensible Programming: Unleashing Julia on GPUs. *Cornell University Library*. 2017. arXiv: 1712.03112. P. 1–14.
 12. Vershubskii A.V., Tikhonov A.N. Electron and proton transfer in chloroplasts *in silico*. 2: The effect of diffusion limitations on the process of photosynthesis in spatially inhomogeneous thylakoids. *Moscow University Physics Bulletin*. 2017. V. 72. № 4. P. 390–395. doi: [10.3103/S0027134917040142](https://doi.org/10.3103/S0027134917040142).