

**Ю.Н. Журавлев**

**СИНТЕЗ БЕЛКА КАК ОБЪЕКТ  
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
И МОДЕЛИРОВАНИЯ**

Томск, 12.12.2018

По мотивам рукописи

**СИНТЕЗ БЕЛКА КАК ОБЪЕКТ ФИЗИКО-  
МАТЕМАТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И  
МОДЕЛИРОВАНИЯ**

**Журавлев Ю.Н.  
(ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН),**

**Гузев М.А., Гудименко А.И.  
(Институт прикладной математики ДВО РАН)**

**и других рукописей и публикаций**

В физике было:

Дэвид Мермин: «Заткнись и вычисли!»

(ориг. «Shut up and calculate!»).

В биологии есть:

Автор неизвестен:

«Заткнись и сиквенируй!»



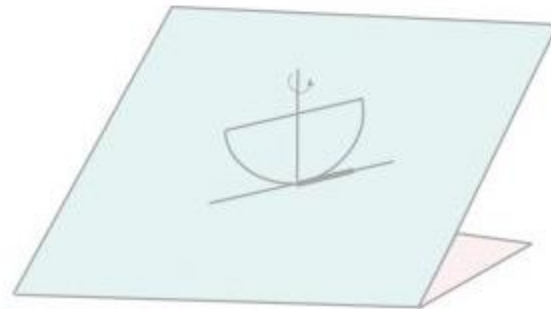
G → Ph

Не пришло ли время кричать:  
«Остановись и подумай!»

Главная задача доклада – показать, что основной процесс становления в разделе наук о живых системах – синтез белка – требует мультидисциплинарного описания и соответствующей интерпретации.

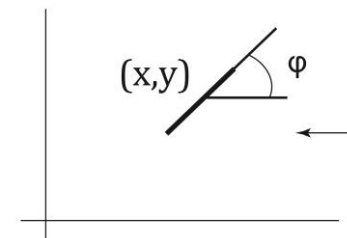
В ходе эволюции живые объекты не ограничивали себя какой-либо «специальностью», а использовали для решения возникающих задач все необходимые подходы.

$$y = \text{sgn}(x)$$



incoming signals ~ outgoing signals

$$Q = A.$$



# Представления синтеза белка и становления БО

GENERAL BIOLOGY

$G \rightarrow Ph$

ЦДМБ: ДНК → РНК → Белок

Expression  $G \rightarrow Ph$  produce illusion that genotype determines the phenotype.

In reality, such strong correspondence is observed in the simple systems only.

BIOLOGY/ECOLOGY  
CONTEXT

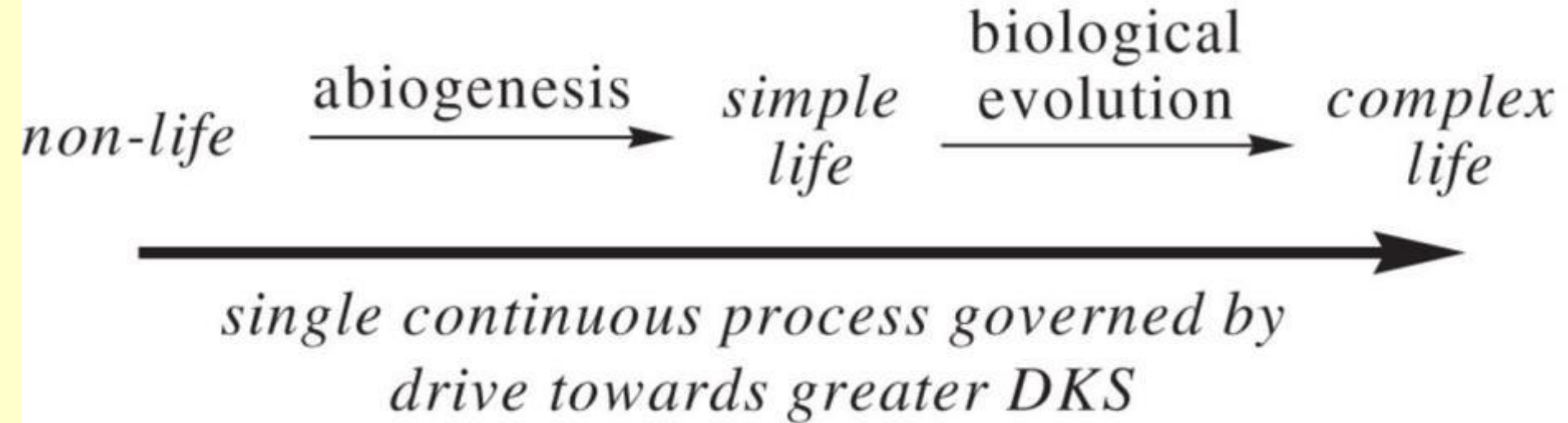
**Definition 1:**  $O_g = (P, F, Ph)$

**Definition 2:**  $O_e = \Phi: \varphi(O_1) \rightarrow O_2$   
 $O_e \neq O_1, O_2, \varphi \in \Phi$

BO is not a simple system and ontogeny is not a simple process. Zhuravlev 2012. // JBSD 29. N 4. P. 643-644.

## ТЕМЫ РАЗДЕЛОВ ДОКЛАДА

1. описание БО в контексте только генетического кода не является полным. Обсуждается набор параметров, которые следует включить в описание БО, исходя из разнообразия его структур и свойств;
2. для описания живых объектов перспективно использовать понятия расслоения, конверсии, склейки. Необходимо также ввести понятие герма (ростка), представляющего собой простейший, функционально неделимый, обычно комплексный объект;
3. понятие конверсии охватывает своим описанием разнообразие переходов, в которых участвуют гермы; различаются гомотопические и гетеротопические переходы;
4. в моделировании живых систем, а возможно, что и любых систем с развитием, продуктивно введение параметра «движения», отчего общее представление таких систем вкладывается в пространство  $R_{n+1}$ ;
5. междисциплинарный подход, использующий в моделировании работы рибосомы понятия реляционной биологии, выявляет наличие организационного центра, тогда как методами последовательных симуляций, принятых в молекулярной биологии, он не обнаруживается.



Картинка из Pross A, Pascal R. 2013. The origin of life: what we know, what we can know, what we will never know. Open Biol. 3, 120190 DKS - dynamic kinetic stability

**Структурные и кинетические описания теряют детали, а «дьявол, как известно, -- в деталях».**  
**И вообще, что нам нужно: описание или понимание?**

А мы только что написали:  **$G \rightarrow Ph$**       Испытаем Геделем

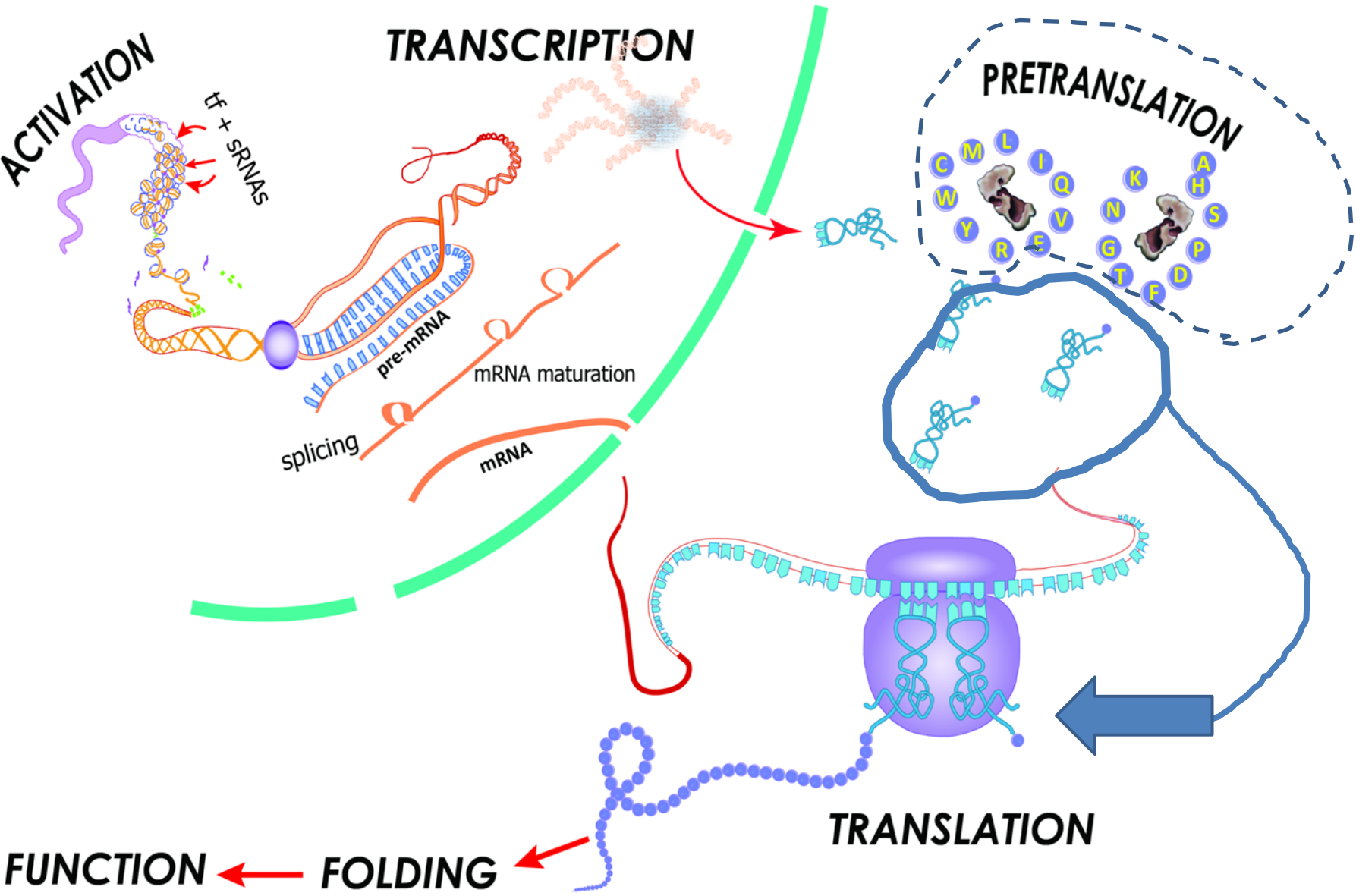
**Нам известен результат: Ph.  
Надо построить отображение.**



Эмаль – это кристаллы гидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , модифицированного наличием магния, фтора, углерода

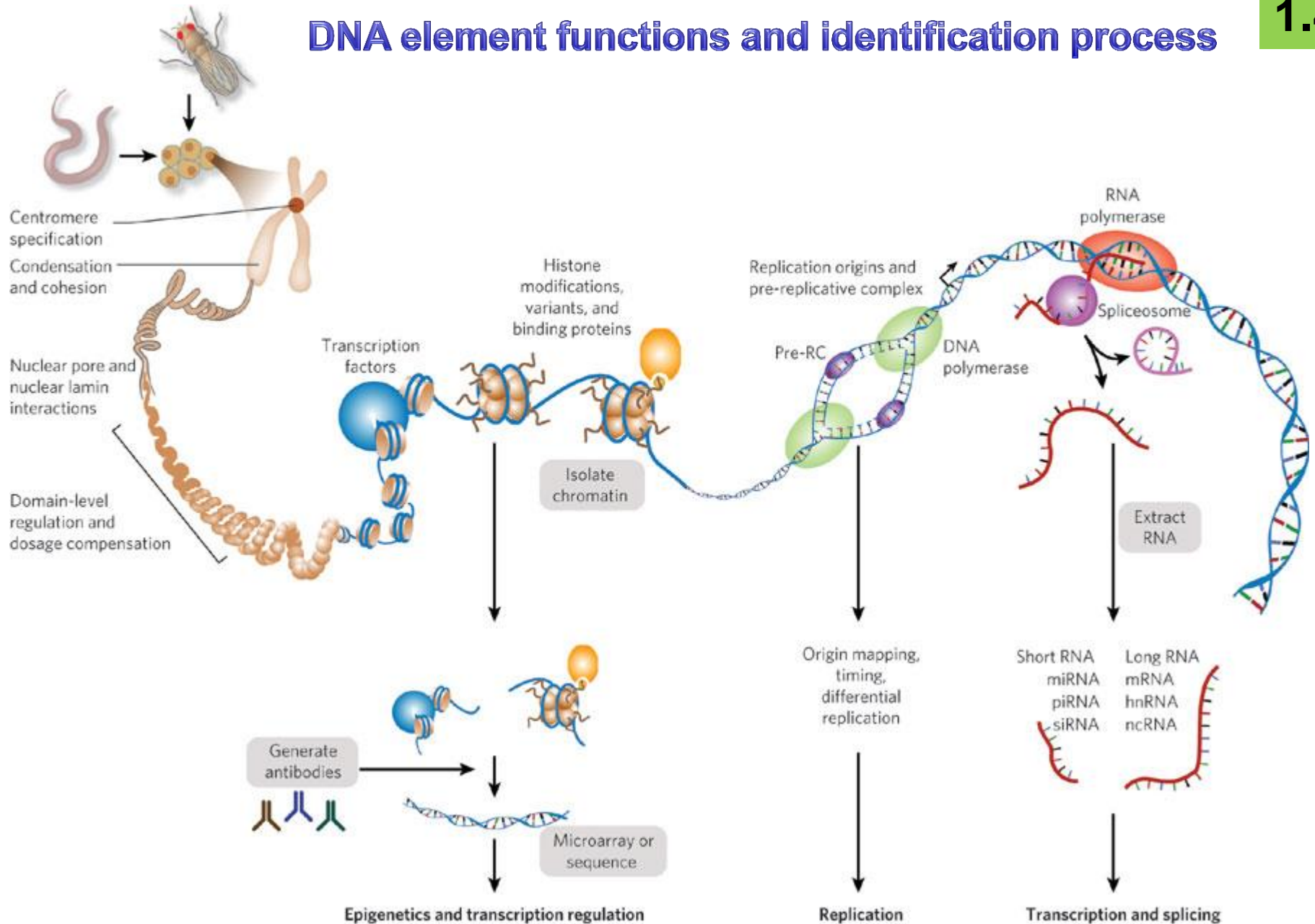
**Кристаллизация  
есть  
физический  
процесс –  
противоречие с  
 $G \rightarrow Ph$**

Претрансляция : аминокислота + тРНК + АТФ → аминоксил-тРНК + АМФ + Рр<sub>i</sub> - не вписывается в отображение G → Ph





# DNA element functions and identification process

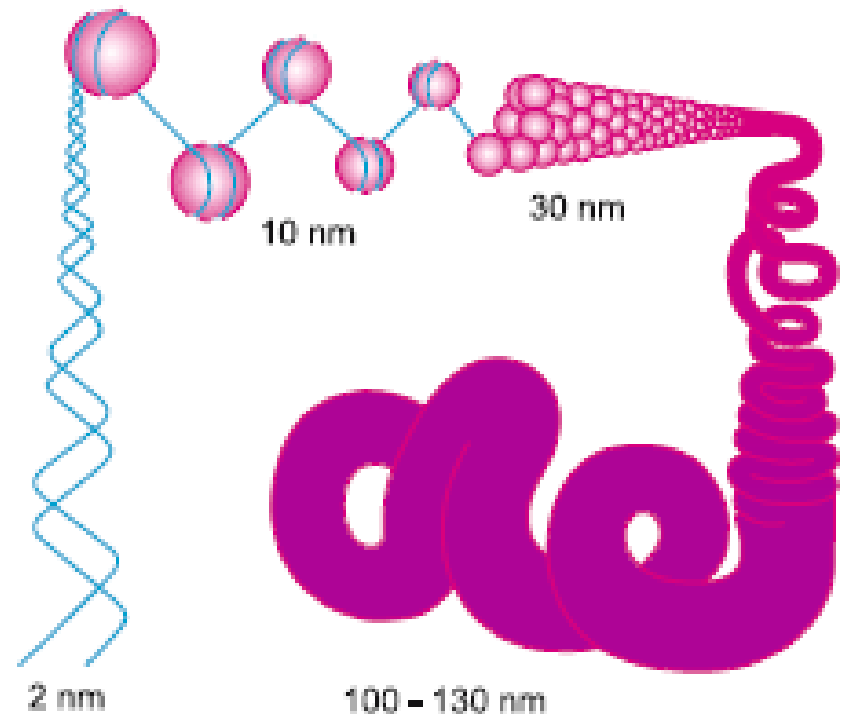


## Структура эукариотического гена

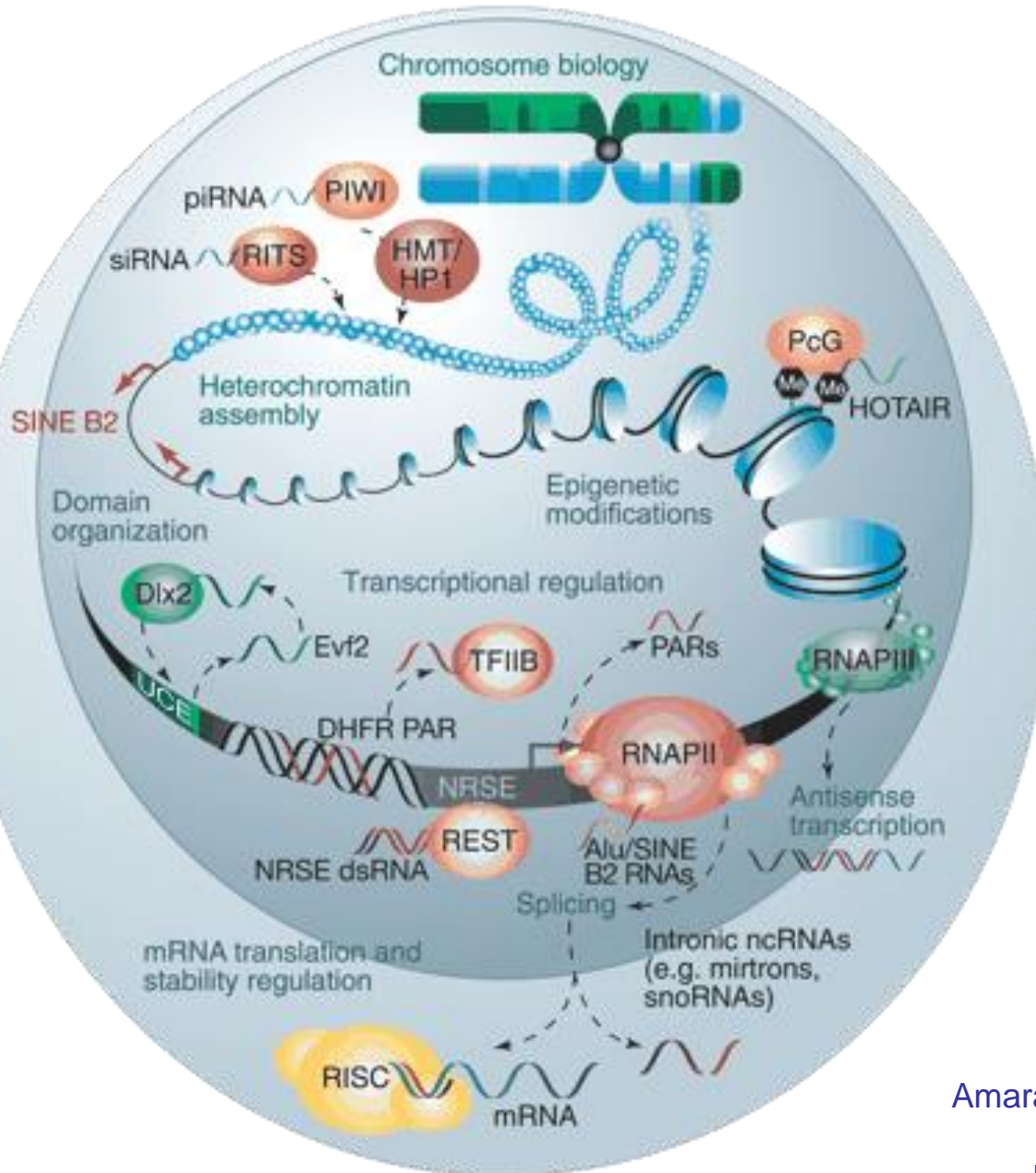


- 1 – энхансеры;
- 2 – сайленсеры;
- 3 – промотор;
- 4 – экзоны;
- 5 – интроны;
- 6 – участки экзонов, кодирующие нетранслируемые области

**Функция интронов -  
вне центральной догмы**



## Biology of ncRNAs



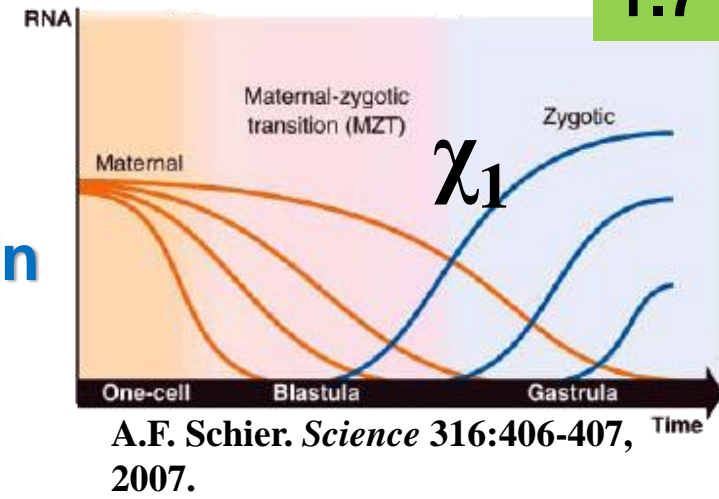
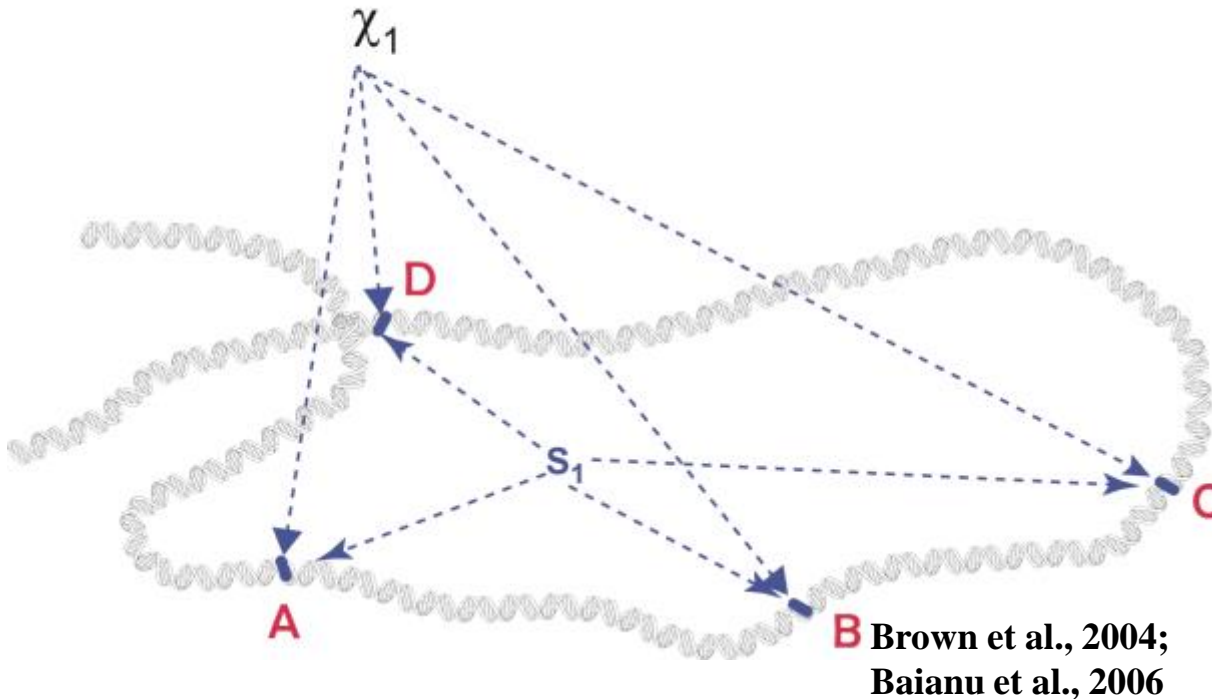
dsRNA, double-stranded RNA;  
 HMT, histone methyltransferases;  
 HP1, heterochromatin protein 1;  
 PARs, promoter-associated RNAs;  
 PcG, Polycomb group proteins;  
 RISC, RNA-induced silencing complex;  
 RITS, RNA-induced initiation of  
 transcriptional gene silencing;  
 siRNA, small interfering RNA;  
 TFIIB, transcription factor IIB;  
 UCE, ultraconserved element.

**Около 95 % всей  
 ДНК не кодирует  
 генов**

Amaral P.P., Dinger M.E., Mercer T.R., Mattick J.S. The Eukaryotic Genome as an RNA Machine. *Science* 319:1787-1789, 2008.

Already the first steps of ontogeny generate some mathematic objects

## Colimit representation for BO or early events in activation of chromatin



**Quantization of genomic information: An interim base of discrete transcripts is constructed over solid chromatin complex**

The set  $S_1$  of initially activated genes  $\{A, B, C, D\}$  arises as a result of choice of corresponding chromatin sites by means of parental transcription factors denoted here as characteristic function,  $\chi$ . The point at  $\chi_1$  position corresponds to the set of epigenetic regulatory elements, whereas the set  $S_1$  can be understood as a first step in formation of interim base of transcripts.

Претрансляция  
Предорганизация  
Предпучок

БО представлен набором информации из разных источников, а также воплощениями этих информации.

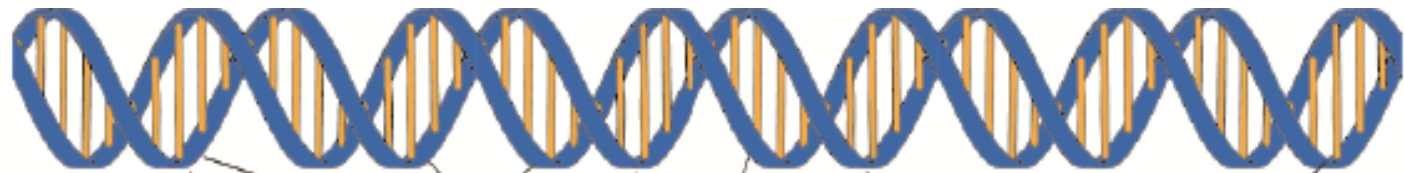
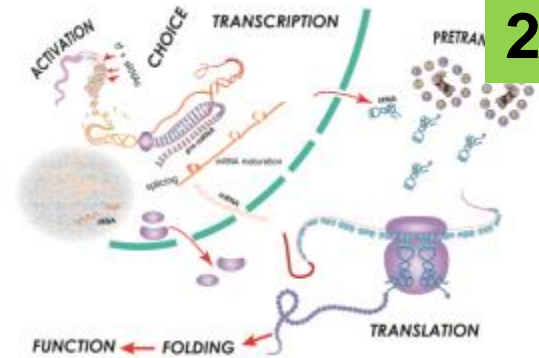
Эти информации создают фенотипическое представление БО. Тогда как представление  $G \rightarrow Ph$  - неполное и объекта и онтогенеза.

**Распространяется ли это заключение на синтез белка?**

**Дает ли ЦДМБ полное представление о синтезе белка?**

# Описание событий синтеза белка в онтогенезе

Транскрипция превращает молекулу белка в неупорядоченное множество транскриптов. Частичный порядок на этом множестве вначале задают элементы эпигенетической системы



First range fiber bundles

Bases

tRNAs

rRNAs

mRNAs

Fiberling the first range generated on an IM: local informational transcripts, such as mRNAs; global (on the genetic code scale) informational transcripts, such as tRNAs; structure constructing transcripts, such as rRNAs; and regulatory transcripts with known and unknown functions, such as short and long RNAs.

Decomposition of the second range

Germes

5SRNA

Premature transcripts  
5.8S 18S 28S

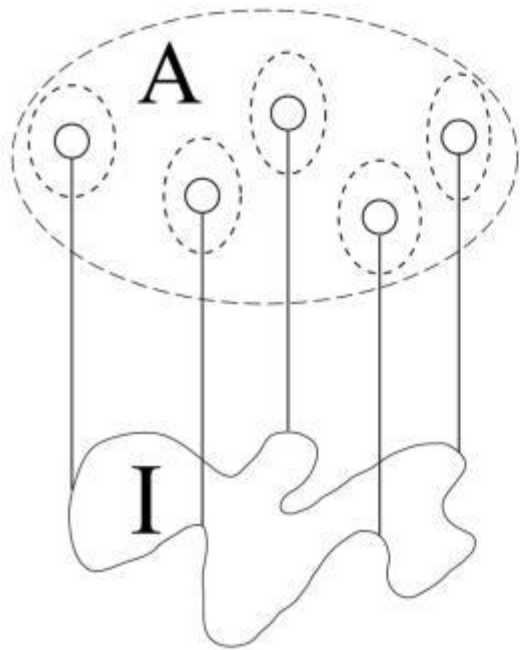
Fiberling the second range as the decomposition of rRNA bases into germes represented by individual rRNA molecules.

# Рекурсивный характер развертывания генетической информации и задания порядка на множестве транскриптов



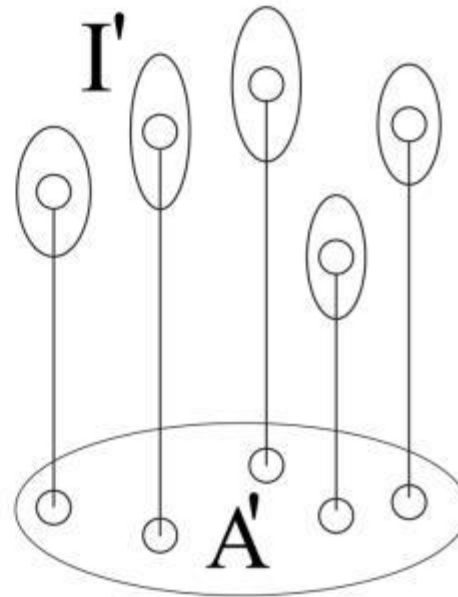
1. Хроматин представляет собой программно-операционное устройство, где все три типа структур (ДНК, Белок, Сигнальные молекулы) подвижны в разной степени. В данном случае сигналы передаются наиболее подвижными короткими РНК, относящимися к эпигенетической системе.
2. Порядок начинает задаваться родительскими факторами (стрелка-молния) и продолжает

# Схематическое представление процессов синтеза уникальных белков



Молекула ДНК

**Транскрипция**



Множество транскриптов

**Трансляция**

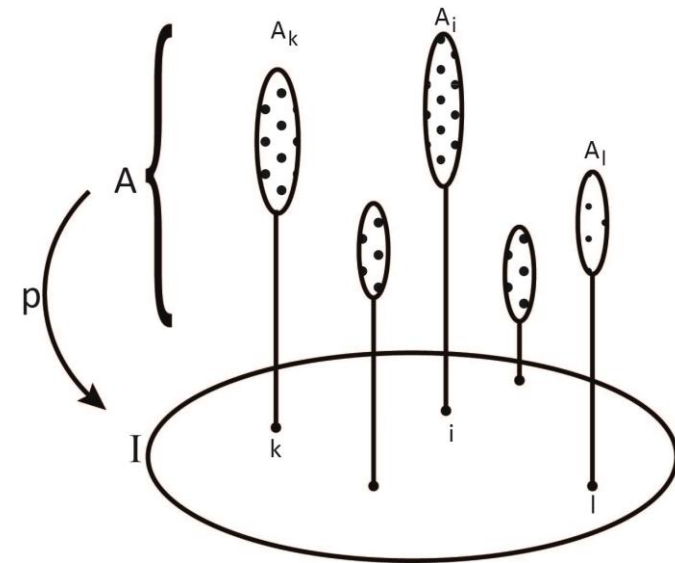
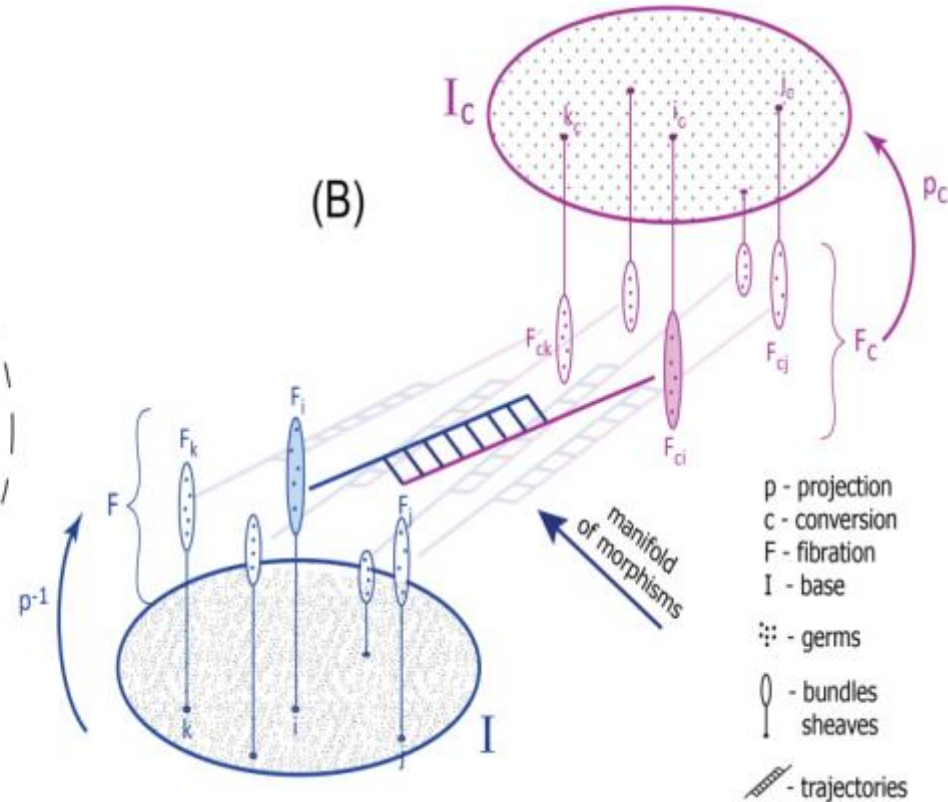
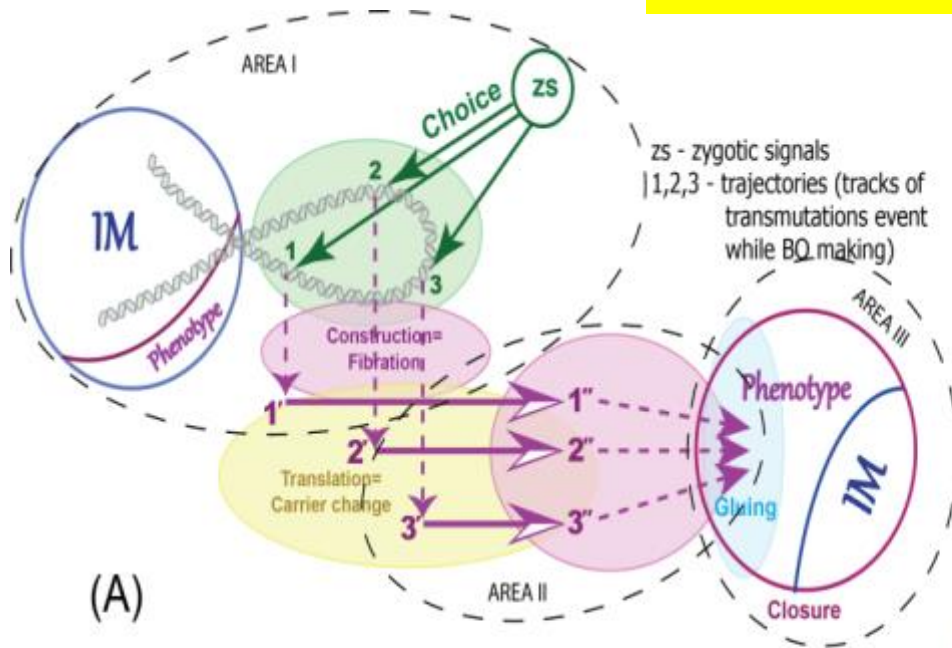


Рис 4.4 из Голдблатт «Топосы, категорный анализ логики». 1984



# Detailed correspondence of molecular-narrative (A) and topological (B) representations of BO's ontogeny

Концепция РКС (расслоение, конверсия, склеивание)



Area I includes events of creation of interim bases of germs (choice, transcription of translated and non-translated segments of DNA).

Area II includes events of transformations of germs (RNAs modifications, conversion, translation,).

Area III includes events of phenotype creation via gluing germs, sheaves of germs and other gluing variants.

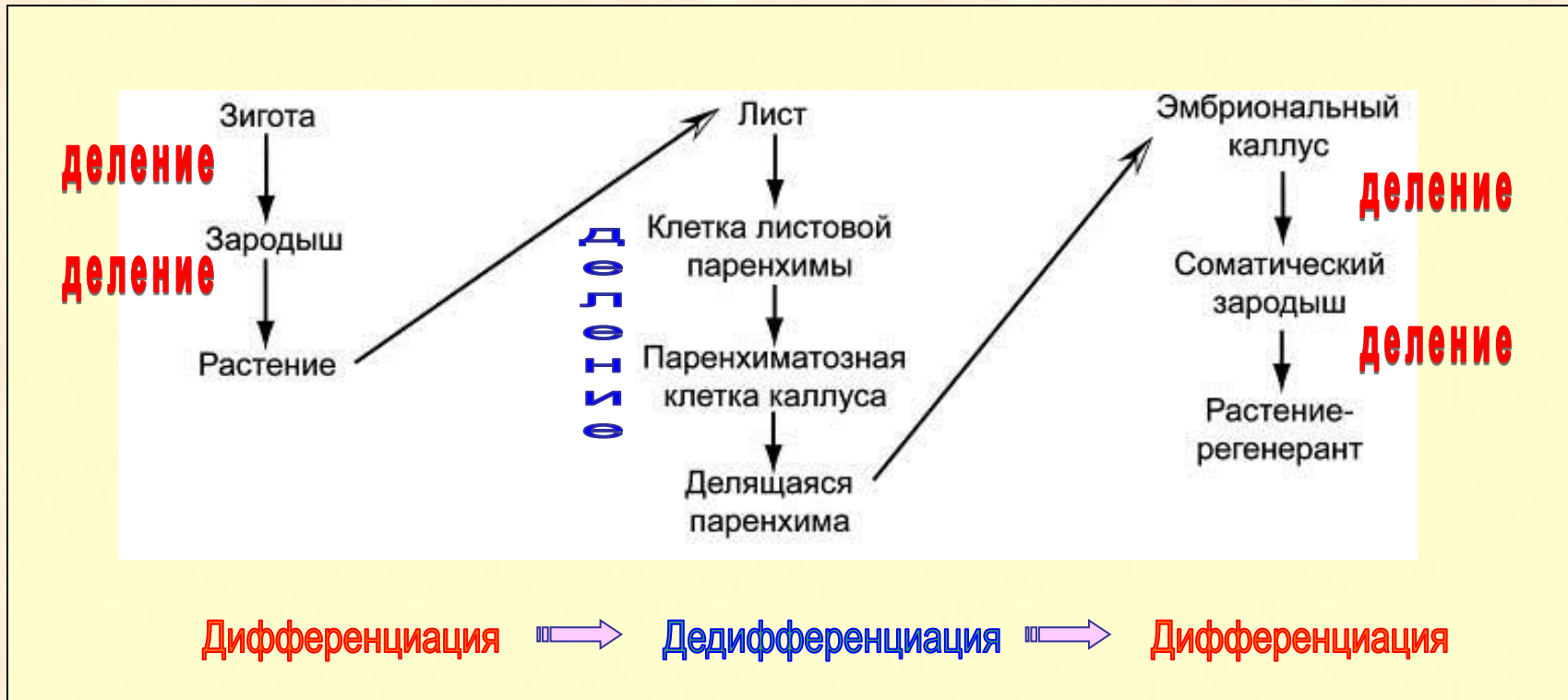
Zhuravlev, Yu. N. Guzev, M.A., Skurikhin, E.E. 2014. in: *Problems of Origin of Life and Evolution of Biosphere*. Annotated. Rep. 2013. 66-68.

Zhuravlev, Yu. N. Guzev, M.A., Skurikhin, E.E. 2014 *Towards the Mathematical Models of Ontogeny for Functional Genomics*. In: *BIT's 4th Annual World Congress of MolMed-2014*.

Zhuravlev, Yu.N. , Guzev, M.A., Skurikhin, E.E.. 2015. *Modelling ontogeny in Biology*. Proc. Intl. Conf. on Advances in: *Computing, Control and Network*. IRED, USA. 31-37.

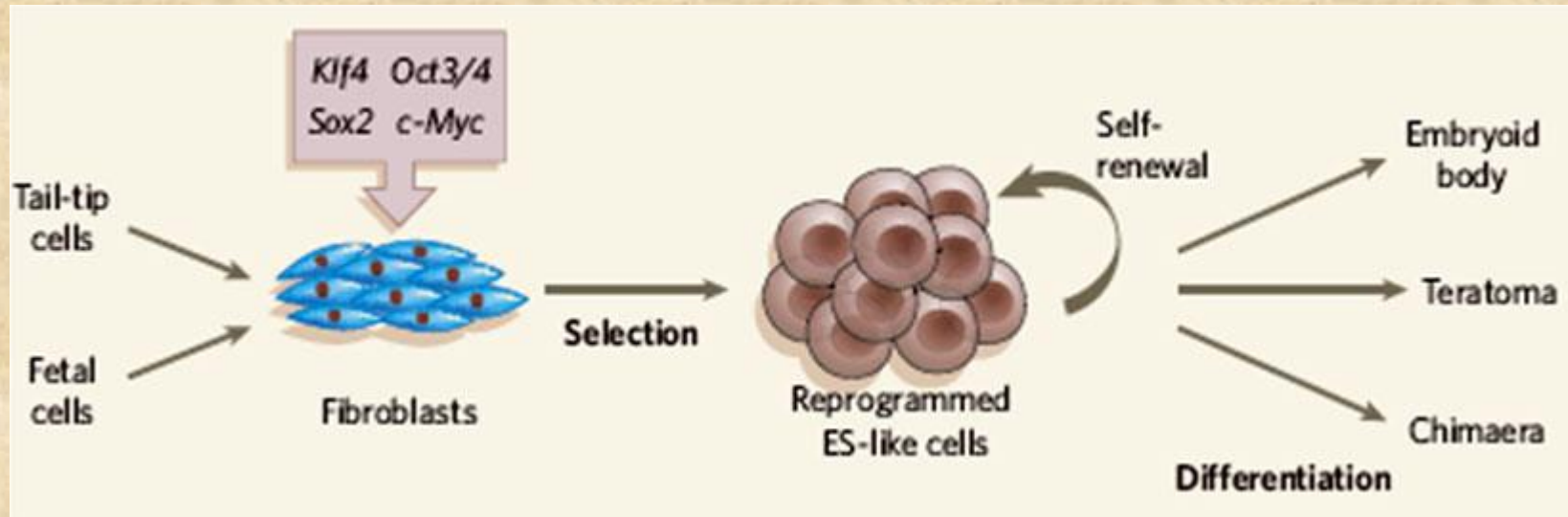
## РКС В ЖИВЫХ ОБЪЕКТАХ КАК ОСНОВА БИОТЕХНОЛОГИИ

Чтобы сделать новую склейку, надо вернуться к предыдущему расслоению



**Регенерация растений через стадию изолированных мезофильных клеток листа**

Экспрессия факторов транскрипции Oct4, Sox2, c-Myc and Klf4 индуцирует превращение фибробластов мыши в плюропотентные стволовые клетки (induced pluripotent stem (iPS) cells) [Takahashi, K. & Yamanaka, S. *Cell* 126 (2006)].



по: Surani and McLaren, 2006

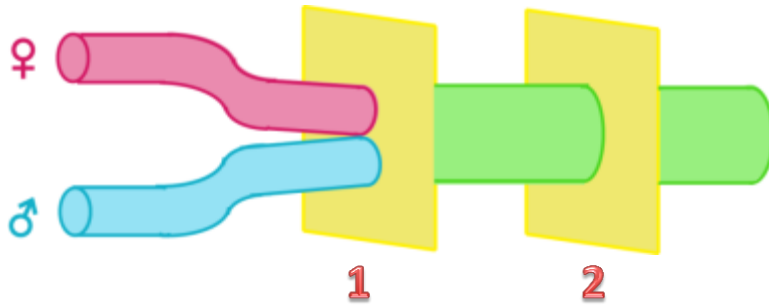
*Oct3/4*, *Sox2*, кодируют регуляторные белки генов, необходимых для поддержания свойств стволовых клеток (индуцируются в зиготе и эмбриональных тканях).

c-Myc and Klf4 поддерживают самообновление стволовых клеток, а Klf4 также увеличивает содержание Oct4.

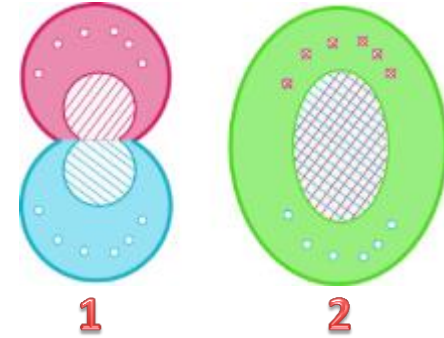
Один ключевой регулятор генной активности – белок Nanog оказался мало активен в репрограммированных фибробластах. ( Не для него ли нужен бластоцист?)

# Different gluing mechanisms produce specific differential geometry and topology of BO

Gluing as a mixture and as affine interaction in Coecke' category (B Coecke: *Kindergarten quantum mechanics*, 2005)

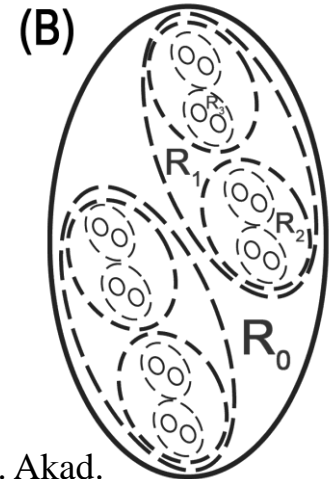
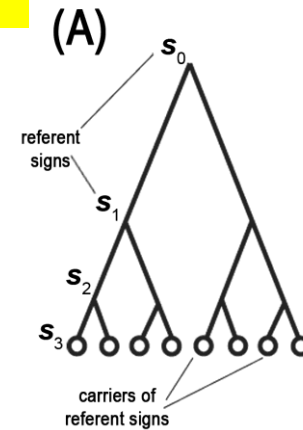
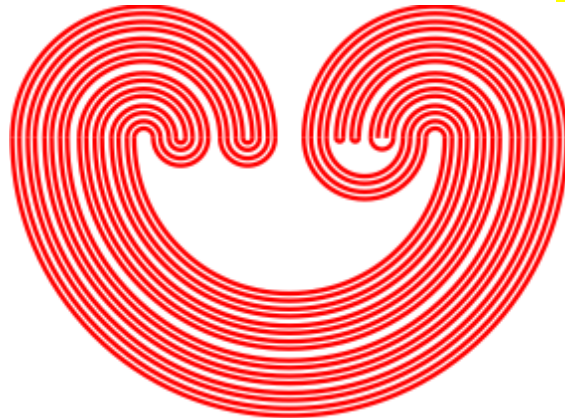


Fusion of gametes as a gluing of two systems in multicategory



Fine structure of cross-section through the site of gluing while fusion of gametes

## Gluing as inclusion



**Конверсия – это, в самом общем определении, отображение.**

Понятие конверсии охватывает своим описанием разнообразие переходов, в которых участвуют гермы.

Конверсия, как видно на примере трансляции, есть отображение гермов одного пространства с одним набором степеней свободы (для гермов) в другое пространство с другим набором.

Конверсия отображает гермы расслоений транскрипции в гермы расслоений трансляции топологически, то есть, связность гермов, имевшая место в слое аргумента, сохраняется в слое конвертированных гермов.

Различаются гомотопические и гетеротопические переходы.

## Герм (germ, росток)

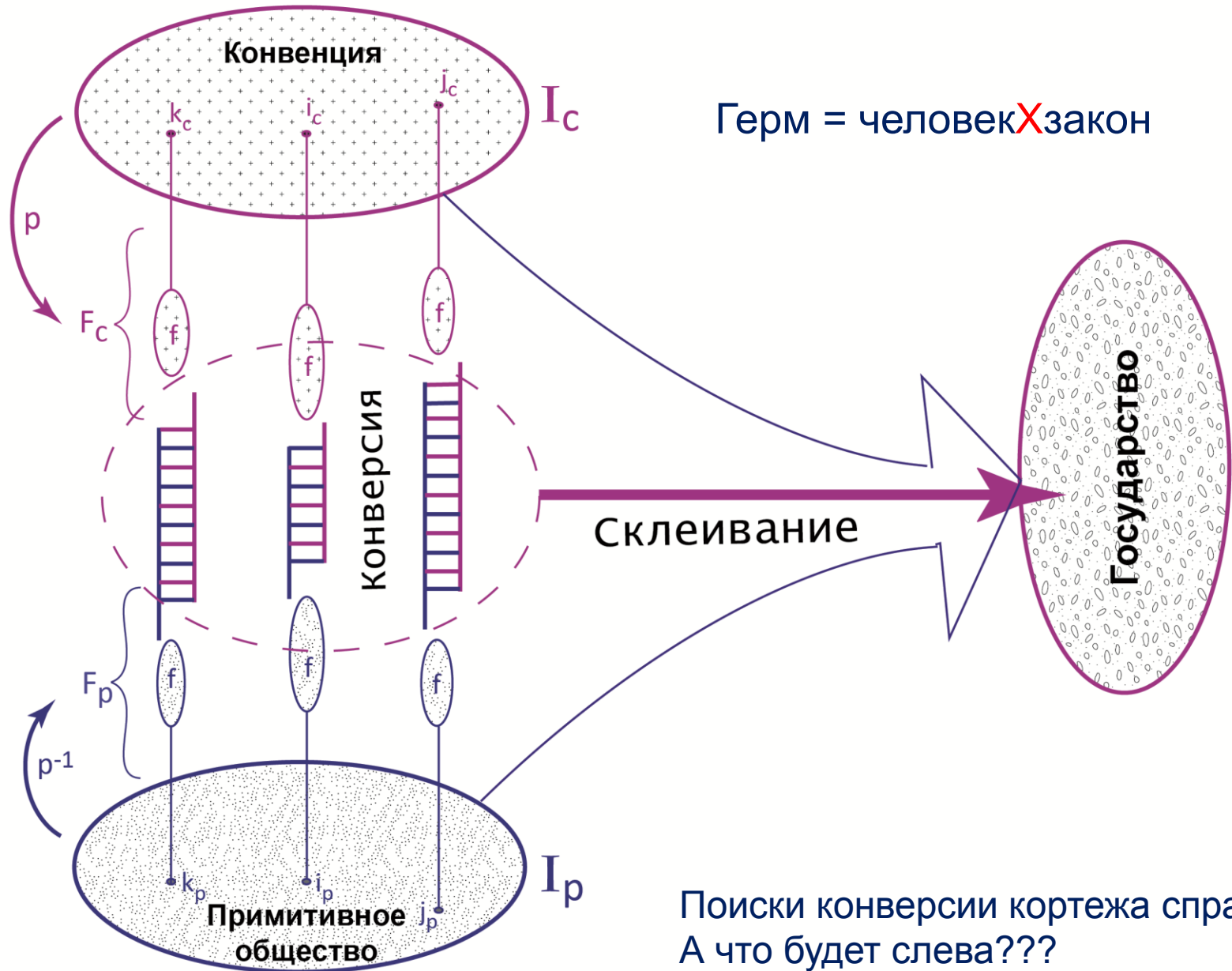
Под гермами мы понимаем индивидуальных носителей локальной информации, являющихся базовыми элементами организации. Функционально они элементарны, то есть неделимы, но комплексны по структуре, в связи с чем их можно дробить на составляющие, но они при этом утратят свою функциональность.

Так, транскрипты, как полимерные молекулы, имеют сложную структуру, но в контексте РКС концепции их следует считать базовыми элементами расслоения.

Множество гермов может иметь внутреннюю подразделенность, и в этом смысле множество транскриптов становится частично упорядоченным, а траектории их дальнейших отображений (конверсий в том числе) – организованными для участия, например, в регуляции, в склеивании и даже в таких удаленных действиях как взаимодействие с окружением.

Чтобы адекватно понять смысл герма, надо понять его смысл в теории расслоений, теории пучков и теории предпучков.

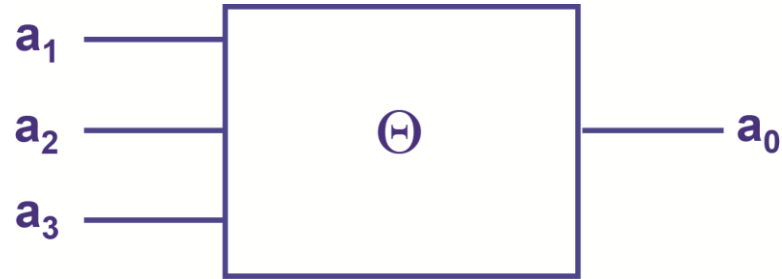
Если кто поймет смысл герма, у того появятся шансы понять смысл индивидуальности, комплексности, развития и эволюции.



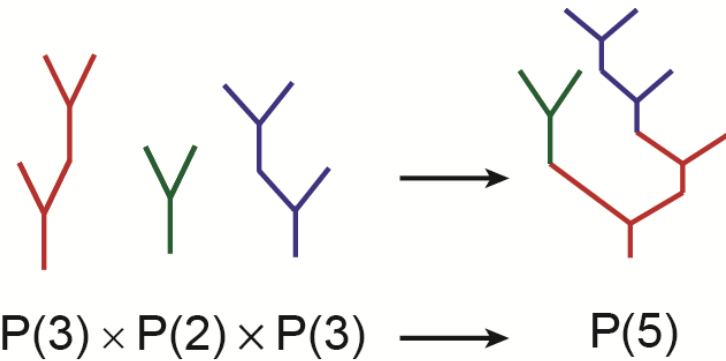
# Representation of gluing process in terms of:

(adopted from O. Jordache)

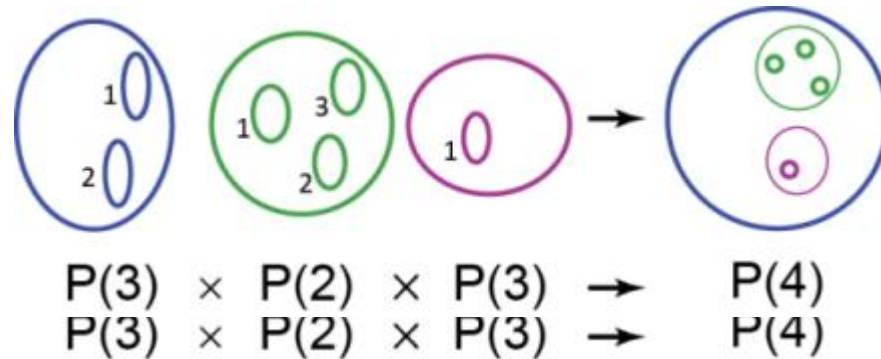
**MULTICATEGORY**



**POLYGRAPH**



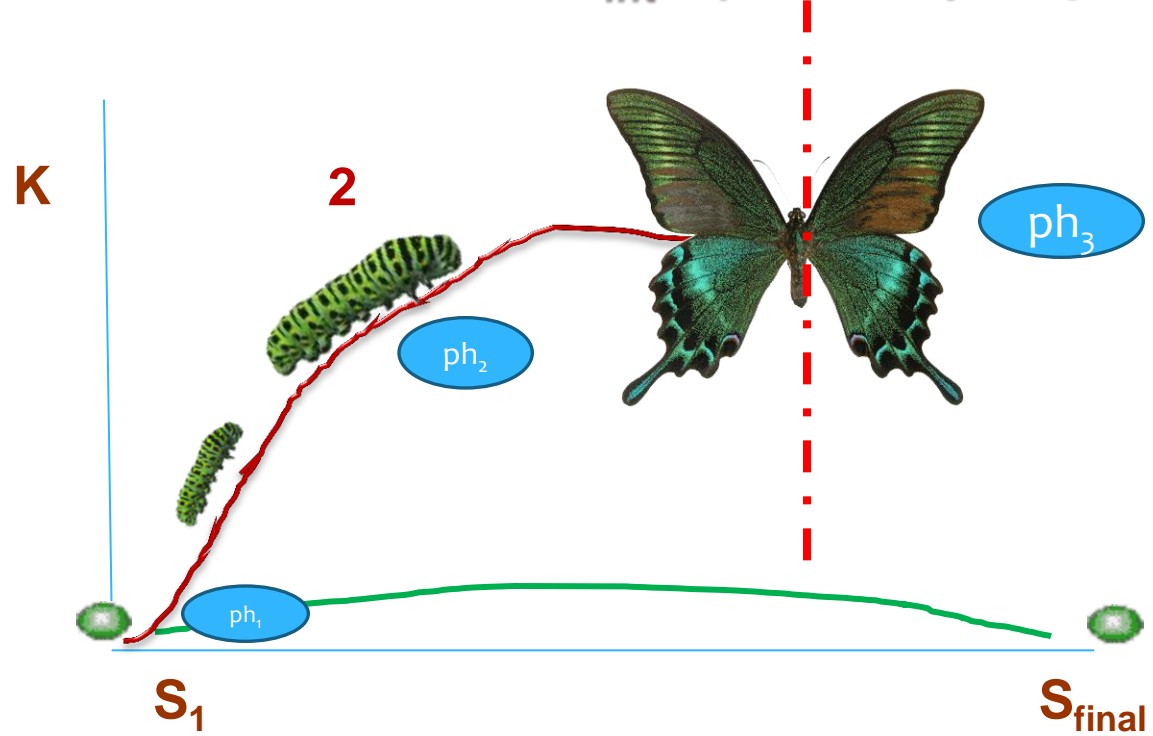
**OPERAD**



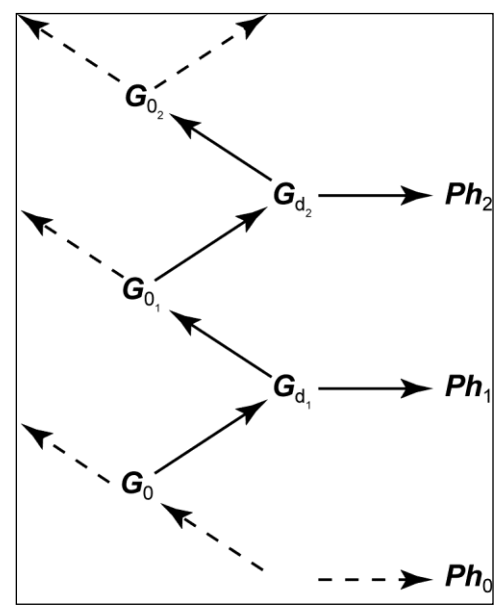


# Становление объекта в ходе индивидуального развития (внутреннее определение: объект есть триада,

$$O_{int} = (P, F, Ph), f: p \rightarrow pH$$



$p$  - программные признаки,  
 $f$  - функции,  
 $ph$  - наблюдаемые



1 – динамика репликации:  $P: P \rightarrow P$  (тождественное отображение,  $P$  - программа)  
 2 – динамика создания фенотипа:  $P: p \rightarrow f, F: p \rightarrow ph$  (сукцессия отображений)

Внутреннее определение носит генетический характер. Сукцессии, рекурсии и композиции отображений на базе трех компонентов триады создают биологический объект как таковой.

Внешнее определение носит реляционный характер

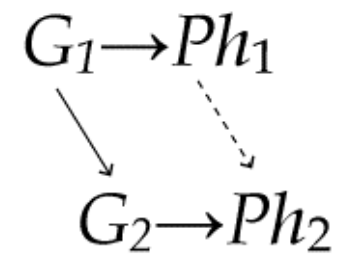
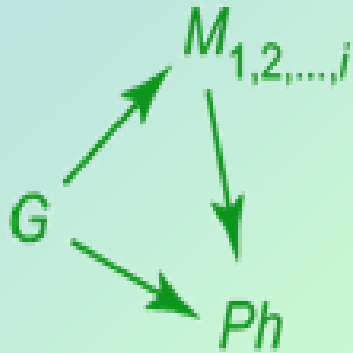
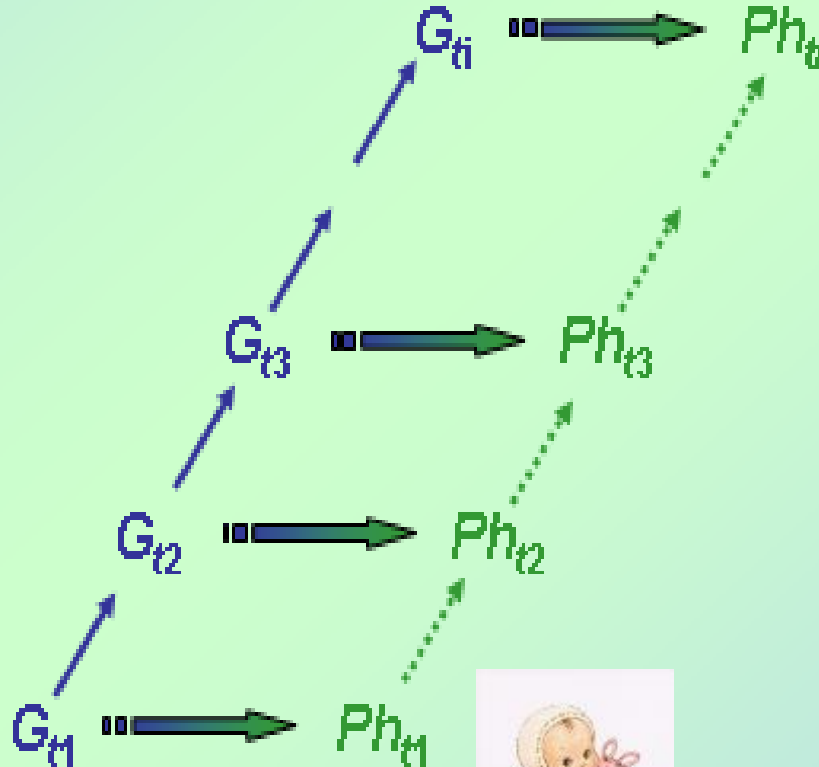


Диаграмма некоммутативна

## ОБМАН ЗРЕНИЯ ПРИ МАКРОСКОПИЧЕСКОМ ОПИСАНИИ РОСТА БО



Морфизмы – потенциальные пути отображения генотипа в фенотип

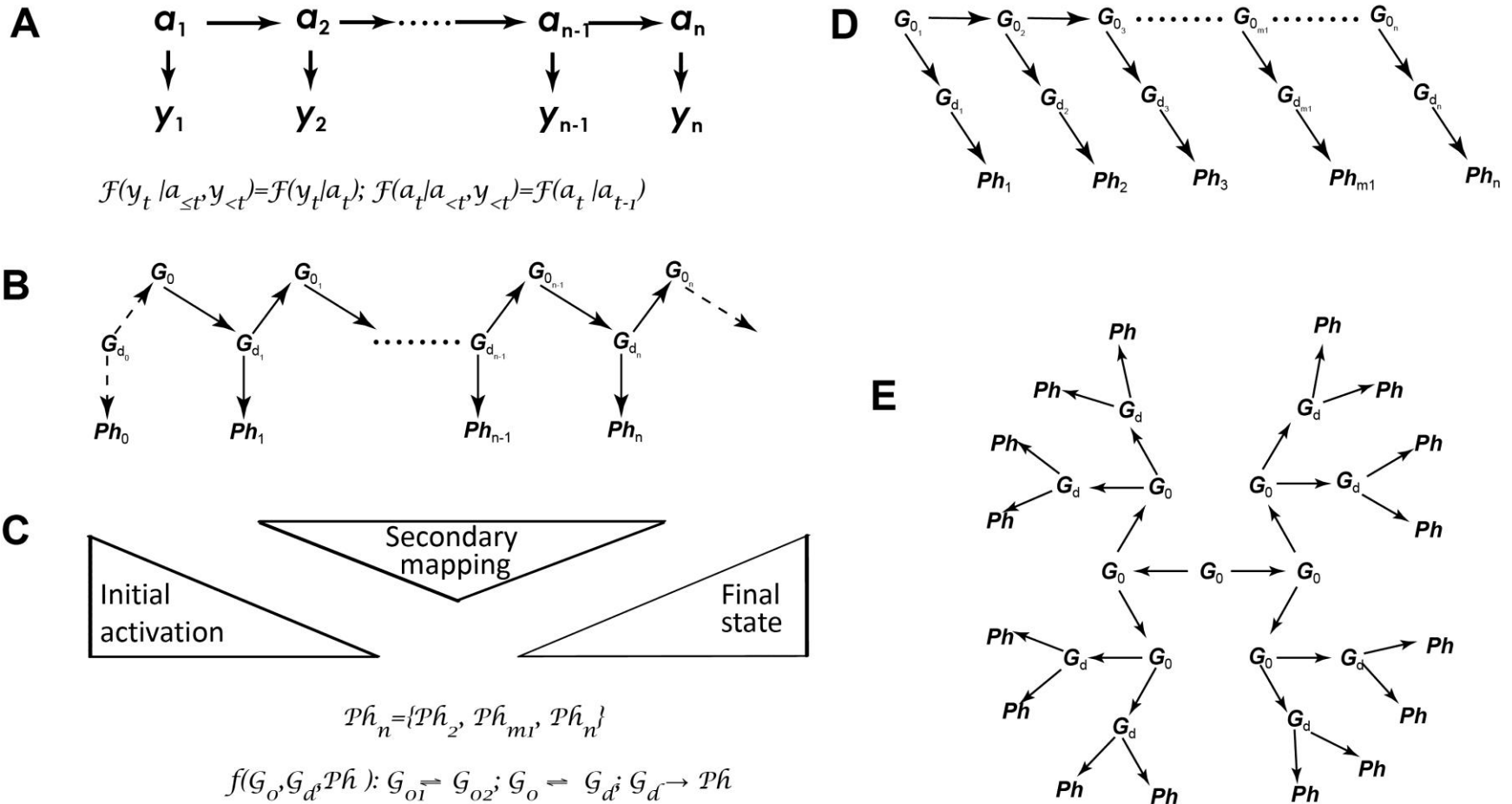


Глазами видим линейный и непрерывный рост фенотипов, а имеем конверсию и смешение фенотипов без их отображения друг в друга

Генотип переходит из состояния в состояние и в каждом состоянии дает новое отображение (образ) – фенотип.

Фенотипы взаимодействуют, но не превращаются друг в друга и не влияют на генотипы

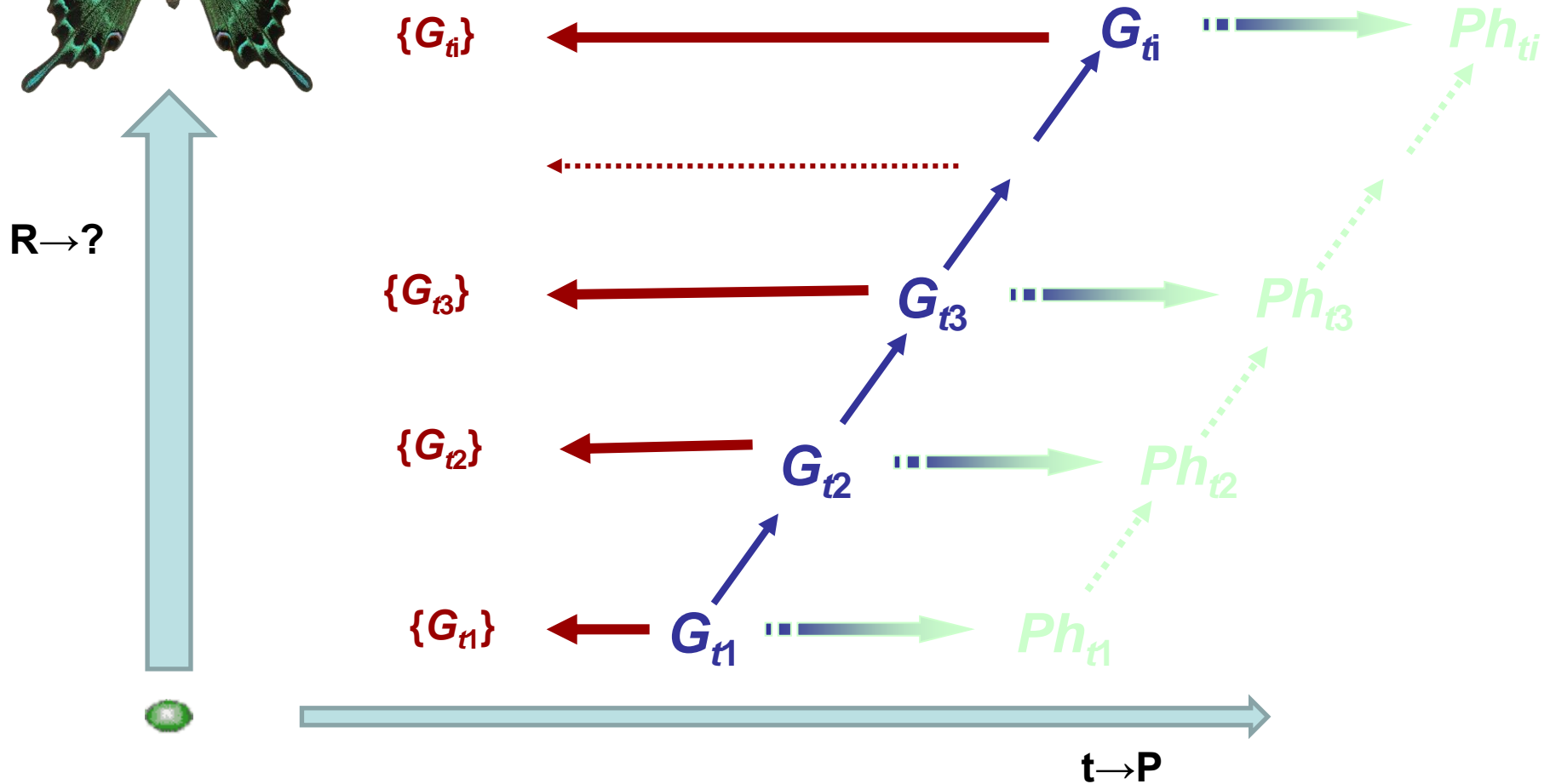
# БО в пространстве состояний



# Дьявол, однако, в деталях



**Сколько** представлений **и в каких пространствах** имеет развивающийся БО? В частности,  $BO_g$  и  $BO_e$ ???



**Развитие не имеет представления в «объективном» времени. Т онтогенеза – индивидуальный параметр.**

- Эйнштейн ввел параметр времени.
- Гамильтон ввел параметр роста.
- Живые системы постоянно пользуются «параметрами» роста и развития.

Но о каких пространствах идет речь, когда мы говорим о живых системах?

М. Громов: У нас имеется трехмерное пространство - в этом месте {вращает в руках свой мобильный телефон) имеется вращающаяся точка. Но если вы еще окажетесь в этом пространстве, то оно будет шестимерное.

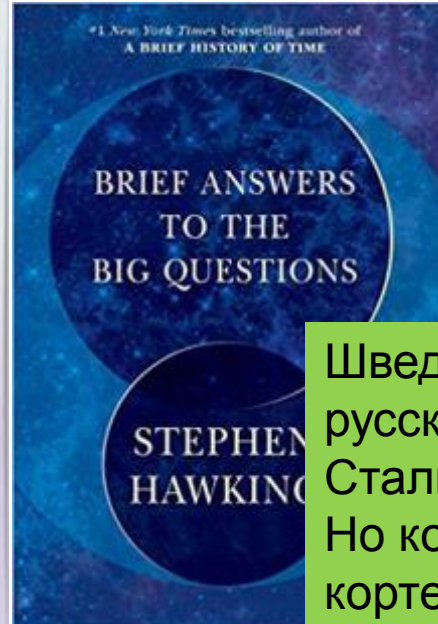
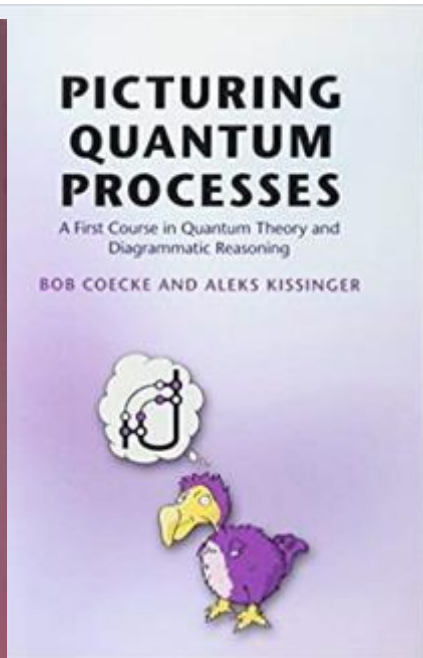
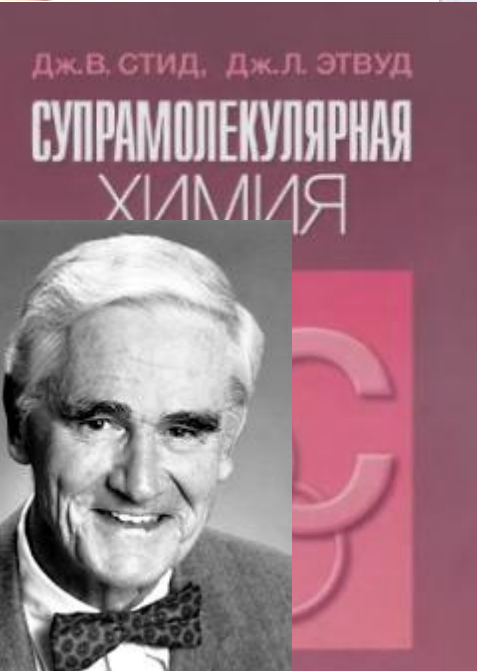
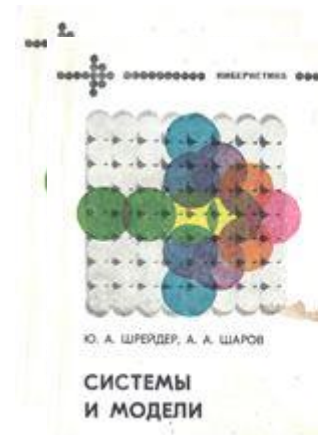
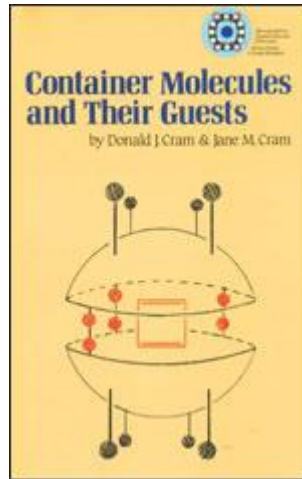
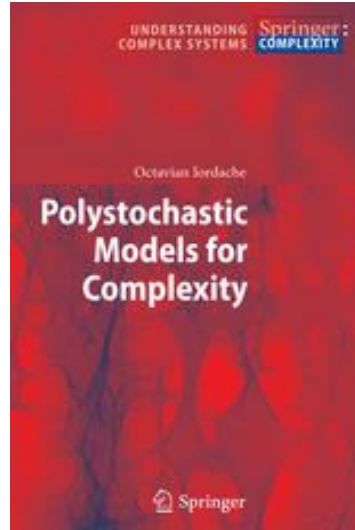
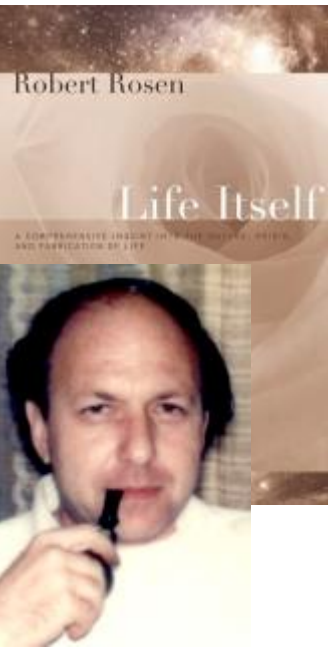
... дальше вы можете вращать в трех направлениях, то есть имеются три степени свободы вращения. Есть точка закрепления твердого тела - три координаты, а дальше - три направления вращения - всего шесть. Мы непрерывно живем и двигаемся в шестимерном пространстве.

MG: Да, да, по крайней мере, ведь если взять все ваши суставы, то еще будет черт-те знает сколько...

Надо исследовать:  $R_1+1$ .  $R_2+1$   $R_3+1$ .....  $R_n + 1$

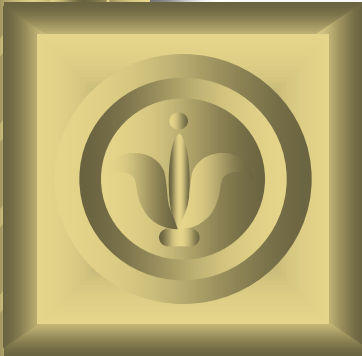
# Каждая из этих книг по-своему подводит к понятию: «Реляционная биология»

5.1



Шведу нужен управляющий;  
русскому...  
Сталин из бандита стал...  
Но кортеж,  
кортеж...деревня в девушке  
остается...

Шрейдер Ю.А., Шаров А.А. Системы и модели  
М.: Радио и связь, 1982. 152 с. (серия «Кибернетика»)  
Кратко о роли кортежей в построении теорий.



В 2008 г. в Томске состоялась конференция «Системы и модели: границы интерпретаций» в память выдающегося ученого и философа Юлия Анатольевича Шрейдера.  
В материалах нет слова «кортеж».

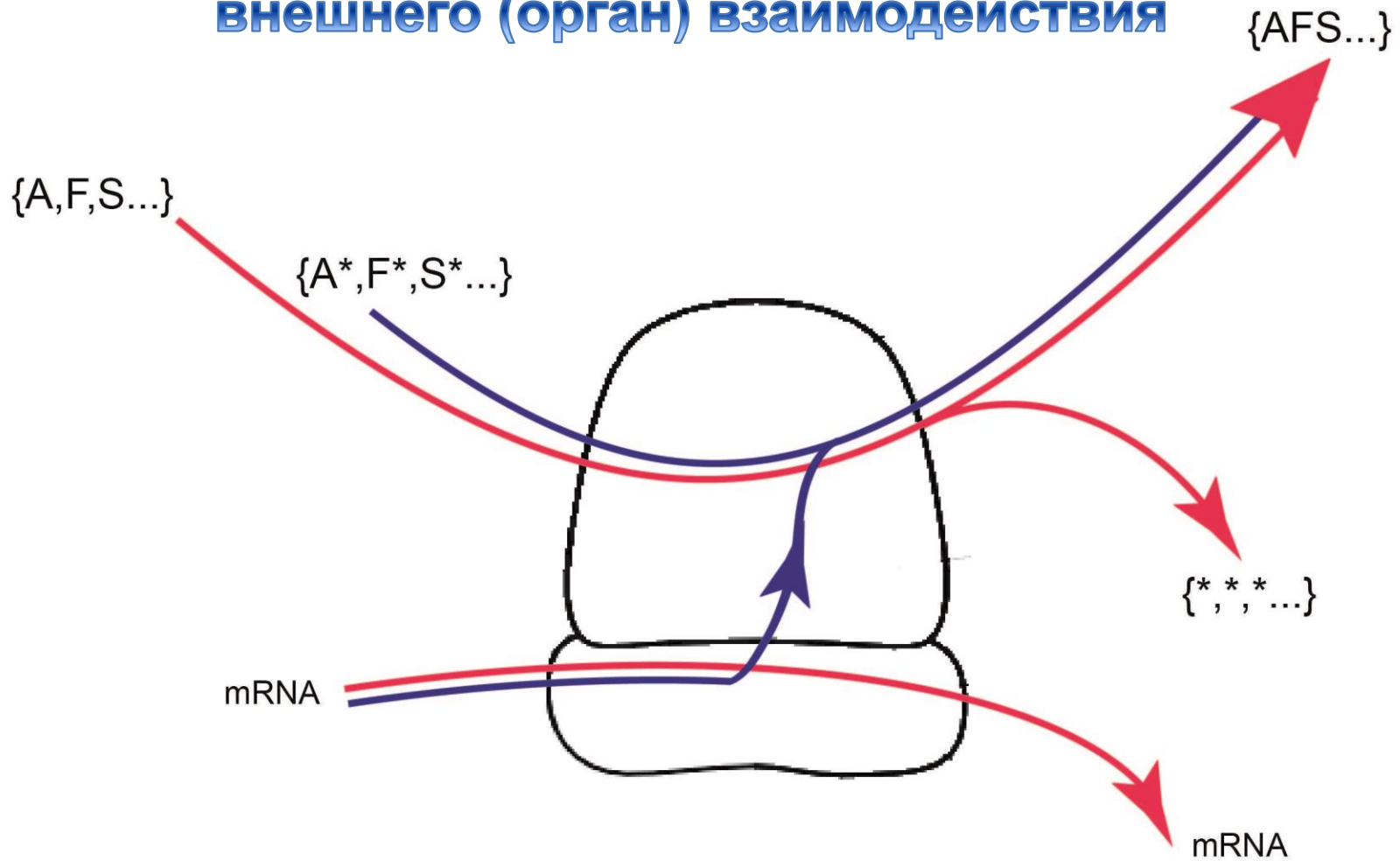
Кортеж (**tuple** англ)— это одномерная последовательность, упорядоченный набор фиксированной длины

Кортеж обладает свойствами частично упорядоченного множества. (ДНК, транскрипт, полипептид – это все частично упорядоченные множества).

**Самым привлекательным свойством кортежей является способность кортежа сохранить в одном объекте несколько значений.**

БО как кортеж имеет два класса свойств: 1 – внутреннего развития и 2 – внешнего взаимодействия. То и другое достигается воплощением информации от разных носителей.

# Синтез белка как способ создать средства для внутреннего (фермент) и внешнего (орган) взаимодействия





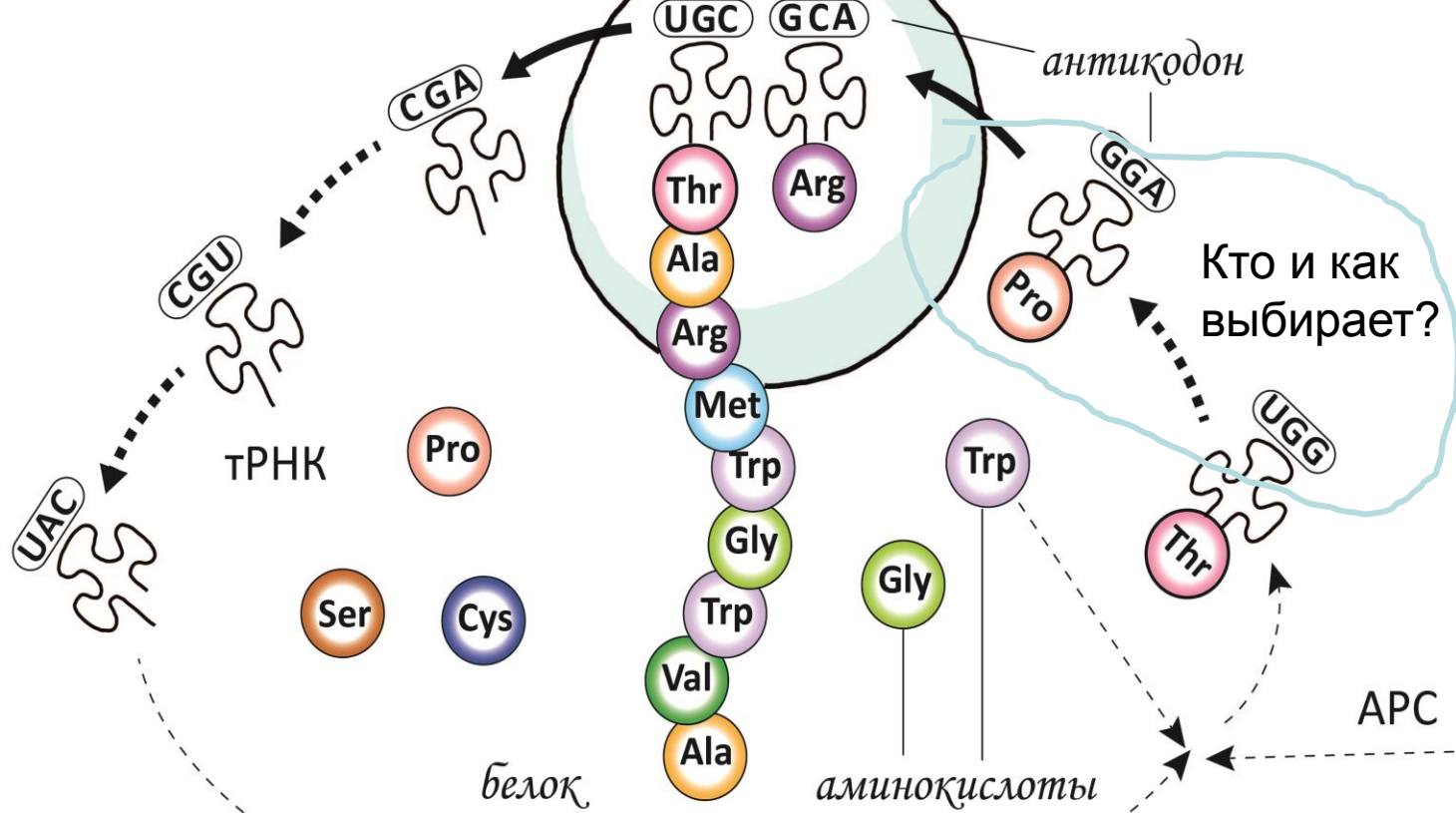
# Наличие темных мест в современном представлении о синтезе белка говорит о.....

*рибосома*



20+ АКТ  
15-20 об/сек  
2 кодон/диа

Кто и как выбирает?



Это даже не темные места, а места, куда пока никто не смотрел

# Значения и отношения участников синтеза как кортежа 5.5

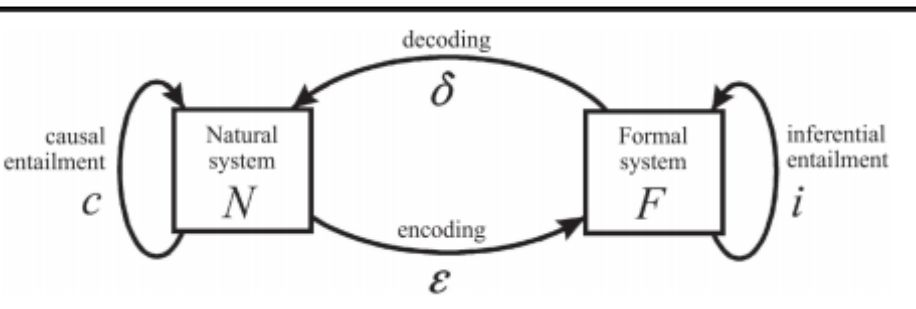
## Наивная логика от простого к сложному

В 2009 году канадские биохимики К. Боков и С. Штейнберг высказали предположение, что рибосомы могли сформироваться в результате постепенной эволюции из очень простой маленькой молекулы РНК— «проторибосомы», способной катализировать реакцию соединения двух аминокислот.=Вики.

Сама рибосома – не кортеж.

Кортеж – это комплекс трех взаимодействующих лигандов, включая рибосому, мРНК, аатРНК. Модель, которую надо построить, – это модель сопряжений трех потоков с учетом принципов последовательности, периодичности, порядка и комплементарности.

Розен: различать симуляцию и моделирование:



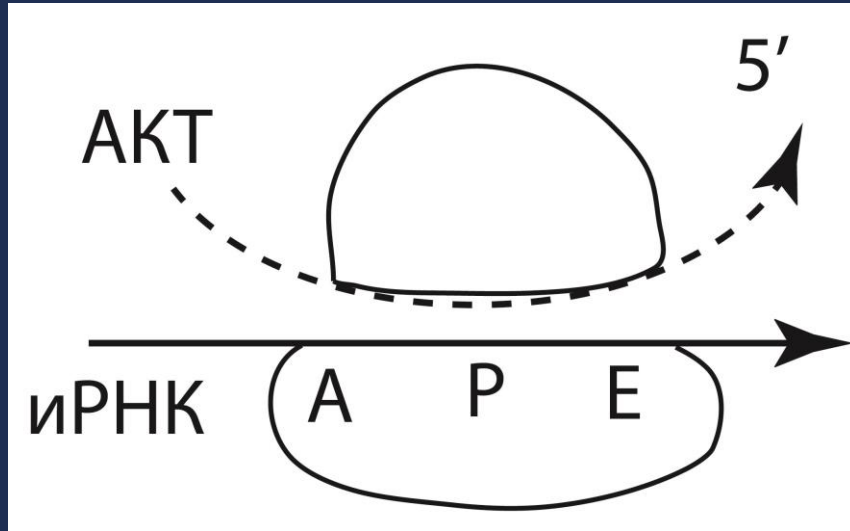
Симуляция – это альтернативное описание события или последовательности событий.

Модель – это тоже описание но описание, вскрывающее причинно-следственную связь событий, требует понимания **как** и **что** обеспечивает связь.

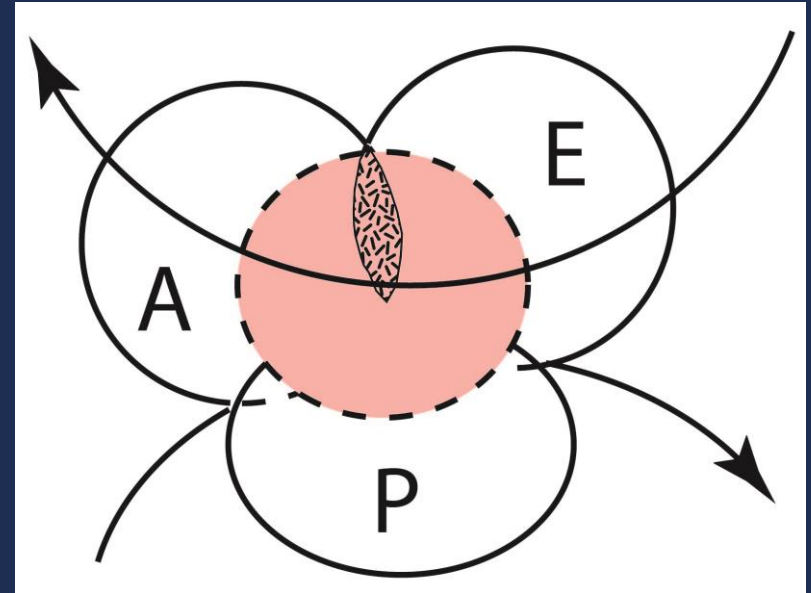
inferential дедуктивный; выведенный логически

Симуляция описывает, модель объясняет

Аллостерическое представление (симуляция) опирается на понятие сигнала, наша модель опирается на понятие импульса




**Схематическая симуляция последовательных аллостерических сигналов и взаимодействий**



**Централизованная модель, предполагающая существование исторического основного состояния,**

# Наши аксиомы

- 
- 1. Взаимодействия на рибосоме есть только этап в синтезе *уникального* белка.**
  - 2. Главная задача этапа – обеспечить уникальность сопряжением синтеза и порядка. Тогда главное событие этапа – совмещение в пространстве конверсии элементов материального и информационного кортежей. Так локализуется центр этапа.**
  - 3. Все, что предшествует состоянию совмещения, есть события предорганизации, тогда как состояние совмещения есть состояние организации. Оно исключительно кратковременно и разрешается запуском всех остальных механических, квазимеханических и электронно-химических движений.**
  - 4. Будущая модель должна дать описание событий трех классов: предорганизации, организации и реализации (посторганизации).**

# ОСНОВНЫЕ РАЗРАБОТЧИКИ НЕ НЕСУТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Original Scale-Free Representation of real Realm—Its Origin and Evolution

Yuravlev and V. A. Aretvisov

© Author(s) 2006. This work is licensed under a Creative Commons License

## The definition of life in the context of its origin

Y.N. Zhuravlev<sup>1</sup> and V. Aretvisov<sup>2</sup>  
 Institute of Biology and Virology, Russia  
 The Science Institute  
 Received: 5 October 2006  
 Revised: 23 May 2006

**Biogeosciences**

Abstract. Current life is that is so diverse in its human definition of life, plenty of life, as well as in its origin, are the old definition. Important of systems, ecosystems, etc. have been included. Ecosystem-defined characteristics of the pre-biotic state as an ecosystem comes life cannot be complete. Non-living components of the system are also defined in the period of evolution.

Information-defined life is shown to emerge and the way the operation of such transitional systems is defined in terms of the Shapero's model. In respect to the expression of the system, the differential regulation of postgenomes and proteins is a clear diversity of life. Moreover, considering the types of related information, the differentiation of processes, should be kept.

In many publications terms "living", "life", "techniques" which process different levels of the life.

Correspondence to: Y.N. Zhuravlev (y.n.zhuravlev@phs.dvo.ru)

Published by Copernicus



Проф. ИХФ РАН  
 Аветисов В.А.

Проф. ИПМ ДВО РАН  
 академик РАН  
 Гузев М.А.

Доктор физ.-мат. наук,  
 доцент ДВФУ  
 Гудименко А.И.

# Спасибо за внимание!

## Structure-Function Analysis of Transformation Events

Yuri N. Zhuravlev<sup>1</sup> and Vladik A. Aretvisov<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Institute of Biology and Soil Science, Far Eastern Branch  
<sup>2</sup>Science Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Russian Federation

## Genetic Transformation

INTECH

in biology. This is demanded by the scientific and paradigms that by. The clear linear event of molecular "tar" rules and then the linear schemes, rules, epigenetics - 2009; Hoffmeyer, have formed that Abi-Haidar et al., of cell cycle demands new of networks and 02), the mechanisms alternative splicing scripts and the role recently, we have a book with the title "r book, with a title", has not yet been completed with a new biological science. Attempts to formulate such attempts may and even "types", in to the genotypic

Modeling Ontogeny in Biology  
 Yuri N. Zhuravlev, Nikolai A. Guzev and Vladimir S. Ivanov

2015 PROCEEDINGS OF  
 International Conference On Advances in Computing, Control and Networking  
 21-22 February, 2015  
 Bangkok, Thailand

ISBN 978-1-63248-038-5

Дальневосточный математический журнал 2017. Том 16. № 2. С. 1-107. ISSN 1074-5143

О применимости теории категорий к описанию основных событий онтогенеза

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ МАТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1-2 2017

ScienceDirect  
 www.elsevier.com/locate/ecolmod

Modelling the early events of primordial life  
 Yu.N. Zhuravlev<sup>1</sup>, A.V. Tuzinkevich<sup>2</sup>, E.Ya. Frisman<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Institute of Biology and Soil Science, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Prospect 100-81 Vladivostok 199, Vladivostok 690027, Russia  
<sup>2</sup>Computer Analysis of Biological Problems, Siberian Federal University, 79/17b, Krasnoyarsk 660025, Russia

ECOLOGICAL MODELLING  
 An International Journal on Ecological Modelling and Systems Ecology

Volume 212, Issues 3-4, 10 April 2008 ISSN 0304-3800

1. Introduction  
 Numerous attempts to reconstruct chemical evolution to the taken after Oparin's proposal in (Doolittle, 1997; Orgel, 1998; Berezansky et al., 2006). However, the progress in modeling the early theory of primary biota (Fruman)

Editor-in-chief  
 Sven Erik Jørgensen

its wo  
 mple  
 red by  
 diffe  
 ation  
 presen  
 refer  
 f ultr  
 l of p  
 thro  
 squa  
 origin  
 ent l  
 and ir

evol  
 forma  
 tion"  
 s tra  
 espec  
 desc  
 tes c  
 and  
 the s

Y.N. Zhuravlev<sup>1</sup>, Institute of Biology and Virology, Russia  
 e-mail: y.n.zhuravlev@phs.dvo.ru  
 © Springer 2008

Biosphere Origin and Evolution  
 Nikolai Aretvisov, Nikolai Kuznetsov, Alexey Berezansky, Georgy Zaslavskiy

Springer