

УДК 576.353.25+004.942

doi 10.26089/NumMet.v19r430

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ КЛЕТОК В СТАДИИ МЕТАФАЗЫ НА СУПЕРКОМПЬЮТЕРЕ “ЛОМОНОСОВ-2”

М. А. Кривов¹, А. В. Зайцев², Ф. И. Атауллаханов³, П. С. Иванов⁴

Статья посвящена проблеме построения математической модели биологической клетки, описывающей процесс ее деления в рамках *M*-фазы. Рассмотрено предложенное авторами уточнение одной из известных моделей путем перехода с двумерного на трехмерный случай. Модифицированная модель реализована в виде универсального программного комплекса для моделирования деления клеток в стадиях прометафазы, метафазы и анафазы на локальных машинах и суперкомпьютерах. С его помощью на кластере “Ломоносов-2” изучено влияние размера активной области кинетохора на количество меротельных зацеплений в стадии метафазы. Показано, что наблюдаемая зависимость проявляется не столько из-за геометрических ограничений, как предполагалось ранее, сколько из-за больших углов разворота пар хромосом.

Ключевые слова: митоз, метафаза, кинетохор, меротельные микротрубочки, математическое моделирование, суперкомпьютер.

1. Введение. Суперкомпьютерное моделирование активно применяется при изучении совершенно различных по своей природе процессов — от оптимизации формы летательных аппаратов и расчета прочности строений до разработки лекарственных препаратов и создания новых материалов. Следует подчеркнуть, что во всех случаях использование суперкомпьютерных систем является не самоцелью, а вспомогательным подходом, позволяющим на порядки увеличить масштаб или точность виртуальных опытов, что, в свою очередь, повышает достоверность получаемых в рамках исследования выводов.

Если говорить о делении биологических клеток (митозе), то применение высокопроизводительных вычислений позволило авторам перейти от двумерной модели клетки к трехмерной, в несколько раз увеличить число варьируемых параметров модели и, главное, собирать статистику не с 50, а с 1000 моделируемых клеток. Благодаря проведению подобного масштабного моделирования, в частности, было уточнено предназначение одного из параметров процесса митоза, а именно размера активной области кинетохора, за которую могут зацепляться микротрубочки. Значение данного параметра известно из экспериментальных работ, а его влияние на митоз исследовано Зайцевым и др. в [1], однако именно проведенное моделирование позволило выяснить, почему даже несущественные изменения этой величины приводят к росту числа меротельных зацеплений в рамках метафазы.

Важность изучения особенностей деления клетки обусловлена потребностью в более фундаментальном понимании митоза, так как современные лекарственные препараты, разрабатываемые в первую очередь для лечения онкологических заболеваний, в большинстве своем воздействуют на скорость репродукции трансформированных клеток. Таким образом, чем точнее описан процесс митоза, тем больше возможностей появляется для подбора механизмов блокировки роста клеток-мишеней.

Настоящая статья имеет следующую структуру. Раздел 2 содержит краткое описание механики исследуемого биологического процесса. В разделе 3 приведен обзор работ, посвященных изучению отдельных этапов митоза, в которых применялся аппарат математического моделирования. Раздел 4 посвящен описанию используемой комплексной модели биологической клетки, которая была расширена в рамках данного исследования. Информация о разработанном программном комплексе, использовавшемся для проведения численных расчетов на суперкомпьютере “Ломоносов-2”, приведена в разделе 5. Наконец, раздел 6 содержит основные биофизические выводы, которые удалось сделать благодаря проведенному моделированию.

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет вычислительной математики и кибернетики, Ленинские горы, 119991, Москва; математик, e-mail: m.krivov@cs.msu.ru

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ул. Косыгина, 4, 119991, Москва; ст. науч. сотр., e-mail: zaytsev.anatoly@gmail.com

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ул. Косыгина, 4, 119991, Москва; директор, e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com

⁴ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, физический факультет, Ленинские горы, 119991, Москва; ст. науч. сотр. e-mail: psmart@rambler.ru

2. Исследуемый процесс. Процесс митоза изучен достаточно хорошо, но в основном с описательной точки зрения. Благодаря работам XX века, процесс деления клетки задокументирован с точностью до мелких деталей, однако при этом долгое время отсутствовало фундаментальное понимание молекулярных механизмов его запуска и регуляции. Как отмечают в своем фундаментальном руководстве Альбертс и др. [2, с. 1060], “много лет биологи наблюдали за синтезом ДНК, митозом и цитокинезом как за кукольными представлениями и совсем не имели понимания, кто же именно находится за занавесками и управляет этими процессами. Система воздействия на жизненный цикл клетки продолжала оставаться черным ящиком”. Примерно в 1980-х годах для управляемой блокировки клетки стали активно применяться флуоресцентные белки и методы генной инженерии, позволившие экспериментально прояснить многие детали митоза. Однако даже несмотря на эти успехи, текущую картину клеточного цикла и его регуляции никак нельзя назвать завершенной.

2.1. Клеточный цикл и митоз. Согласно современным представлениям [2, 3], у эукариот клеточный цикл состоит из четырех повторяющихся этапов, именуемых фазами G_1 , S , G_2 и M . В рамках фазы S (сокращение от “DNA Synthesis”) за время порядка 10 часов (для клеток млекопитающих) происходит удвоение хромосом, которые остаются неразделенными до середины митоза. В фазе M (“Mitosis”), которая длится около часа, происходит разрушение ядерной оболочки и расхождение наборов хромосом к противоположным полюсам так называемого веретена деления, после чего сама клетка разделяется на две новые. Фазы G_1 и G_2 (“Gaps”) необходимы для обеспечения варьируемых задержек между последовательными актами деления клетки и для управления клеточным циклом в целом.

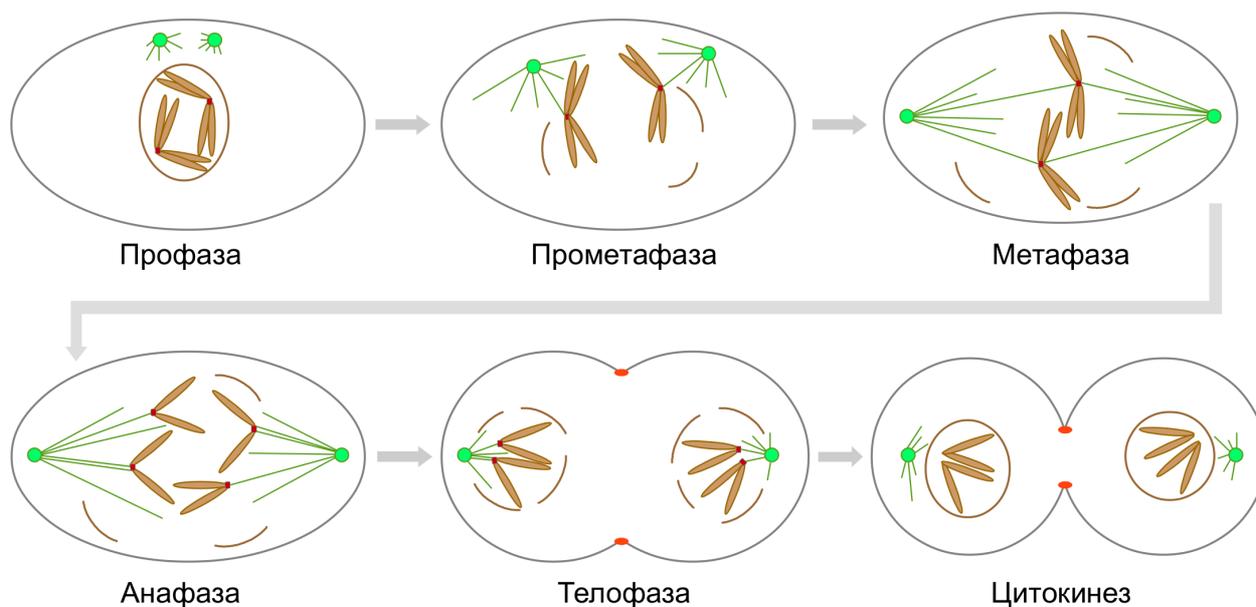


Рис. 1. Схематическое изображение клеточного цикла, фаза M

В свою очередь, фаза митоза M разделяется на пять стадий (рис. 1). В рамках профазы формируется веретено деления, которое состоит из двух полюсов и многочисленных микротрубочек белковой природы, обеспечивающих расхождение хромосом к разным полюсам. В следующей за ней прометафазе ядерная мембрана разрушается, и хромосомы поначалу дрейфуют в цитоплазме, но в конечном счете собираются в экваториальной плоскости веретена деления. Далее, во время метафазы полимерные микротрубочки, растущие от каждого полюса, прикрепляются к еще сцепленным парам сестринских хроматид и начинают их тянуть к соответствующим полюсам веретена деления. В самой короткой стадии митоза, анафазе, сестринские хроматиды разделяются и под действием сил со стороны микротрубочек начинают расходиться к полюсам, в результате чего у полюсов формируются два идентичных набора хромосом. Наконец, в телофазе происходит формирование ядерных мембран дочерних клеток и разборка микротрубочек веретена деления. После этих пяти фаз начинается цитокинез (который иногда рассматривается как заключительная стадия телофазы), в процессе которого клеточная мембрана окончательно разделяется, и образуются две дочерние клетки.

2.2. Метафаза митоза. В настоящей статье построена и исследована физическая модель процессов в метафазе. Как отмечено выше, к началу этой стадии еще неразделенные пары сестринских хроматид

выстраиваются вдоль экваториальной плоскости веретена деления, что обеспечивает относительно свободный доступ к ним многочисленных микротрубочек, которые могут зацепляться за кинетохор — белковый комплекс, расположенный ближе к центру каждой хромосомы. Следует отметить, что микротрубочки представляют собой белковые структуры, имеющие форму полых цилиндров и образованные многочисленными молекулами тубулина. Именно тубулин обеспечивает высокую динамичность: так называемый плюс-конец микротрубочки способен присоединять к себе свободные молекулы тубулина, тогда как на противоположном минус-конце происходит их отщепление.

От баланса между процессами полимеризации и деполимеризации зависит текущее состояние микротрубочки: рост или сокращение. Биологический смысл процессов сборки и разборки микротрубочек заключается в появлении механических сил, которыми они сопровождаются. Эти силы обеспечивают расщепление сестринских хроматид и последующее расхождение двух разделенных хромосом к разным полюсам веретена деления.

Следует отметить, что количество микротрубочек может исчисляться тысячами, при этом к одному кинетохору могут прикрепляться пучки из нескольких десятков микротрубочек. Как следствие, такие множественные прикрепления не свободны от ошибок. Поскольку микротрубочки могут прицепляться к кинетохору любой из двух соединенных хромосом, то у каждого полюса веретена деления возникает некоторое число микротрубочек, зацепившихся за “чужую” хромосому. Такие микротрубочки (и соответствующие зацепления) называются меротельными, и при их большом числе возможно появление ошибок в анафазе, которые приводят к гибели клетки. Из экспериментальных работ известно, что в живых организмах количество меротельных зацеплений относительно невелико и монотонно уменьшается по мере протекания митоза, к началу анафазы оно измеряется единицами.

На настоящий момент остается неясным, какие регуляторные механизмы позволяют минимизировать число ошибок при механическом разделении хромосом. В работе Грегана [4] эта проблема формализуется в виде списка из четырех открытых вопросов, и поиск частичного ответа на второй из них (“влияет ли растяжимая форма кинетохора на вероятность дополнительных ошибочных зацеплений за него?”) осуществляется авторами.

3. Схожие работы. Проблеме устойчивого функционирования системы микротрубочек при митозе посвящено значительное количество исследований, причем в подавляющем большинстве случаев она изучается с точки зрения биологии и биофизики. Так как авторы настоящей статьи для ее решения задействовали суперкомпьютерное моделирование, в этом разделе будут рассмотрены не статьи с ключевыми биофизическими результатами, а работы, в которых посредством численных расчетов осуществляется проверка определенных гипотез. Их краткий обзор мы приводим в хронологическом порядке, чтобы читатель смог сопоставить масштабы численных экспериментов с доступными на тот момент вычислительными ресурсами.

Гликсман и др. [5] численно изучали динамику роста микротрубочек и сравнивали полученные оценки с экспериментальными значениями, полученными на делящихся клетках тритона. Построенная авторами модель содержала шесть параметров: скорости роста и сокращения микротрубочек, вероятность перехода микротрубочки из состояния роста в состояние сокращения и вероятность обратного перехода, общее число микротрубочек и размер клетки. Интерес, в частности, представляют приведенные в [5] гистограмма длин микротрубочек и график зависимости средней длины микротрубочки от времени, поскольку их можно сопоставить с экспериментально полученными оценками.

В работе Неделека [6] проводилось намного более масштабное моделирование с учетом расхождения полюсов веретена деления и взаимодействия микротрубочек друг с другом. Автором предложена модель с 27 параметрами, примерно для половины из которых в то время были известны не точные значения, а лишь диапазоны. Проблема определения недостающих величин в [6] была решена путем перебора потенциальных вариантов и выбора тех комбинаций, при которых система переходила в стабильное состояние, соответствующее экспериментальным наблюдениям. В сумме автор осуществил около 10 000 численных опытов для двумерного случая и 50 000 для одномерной модели.

Бродленд и др. [7] рассматривали митоз на более высоком уровне, а именно в привязке к геометрическому паттерну деления клеток. В ряде случаев (например, при заживлении ран) клетки делятся строго в заданном направлении, и оставался открытым вопрос, какую роль в этом процессе играет митоз. Используемая авторами модель описывала группу клеток как набор двумерных сосудов с несжимаемой жидкостью и общими растягиваемыми стенками. С течением времени эти сосуды растут и делятся на новые, в результате чего общая структура ткани перестраивается под действием гидродинамических сил. В виртуальных опытах рассматривалась эволюция 50 клеток в зависимости от разных параметров, явно или неявно определяемых митозом отдельных клеток.

Достаточно интересная закономерность была подмечена в работе Герлича [8]: взаимное расположение хромосом сохраняется и передается дочерним клеткам, хотя в стадии метафазы еще нерасцепленные пары хромосом практически никак не взаимодействуют друг с другом и свободно перемещаются не только под действием сил, развиваемых микротрубочками, но и в результате тепловой диффузии. Данный факт был установлен экспериментально путем цветовой подсветки хромосом делящейся клетки млекопитающих. Для анализа этого явления была предложена модель, которая описывает прометафазу, метафазу и анафазу и в которой хромосомы представлены геометрическими объектами, перемещающимися под действием внешних сил. Проведенное моделирование не только показало совпадение экспериментальных и численных результатов, но и позволило сделать вывод, что при делении клетки сохраняются лишь определенные паттерны, в целом же расположение хромосом претерпевает изменения.

В небольшом очерке [9] Вулман и др. с помощью математического моделирования обосновали, что частота перехода микротрубочек из состояния роста в состояние сокращения не может оставаться константой. Согласно их результатам, в моделях типа описанной в [5] время прометафазы оказывается заметно большим, чем в изучаемых клетках. Чтобы исправить это несоответствие, авторы определили данную частоту через функцию градиента.

Еще одной идейно схожей статьей, посвященной численному изучению микротрубочек, является работа Грегоретти и др. [10]. В ней рассмотрен такой аспект, как “борьба” за свободные белки тубулина, распределенные в цитоплазме и необходимые для роста микротрубочек. Благодаря переходу на молекулярный уровень, авторам удалось отказаться от искусственных параметров типа скорости роста и частот смены состояний и оперировать только концентрациями белков, что тоже приблизило численные результаты, получаемые в рамках моделей типа [5], к наблюдаемым экспериментально.

Если рассматривать моделирование митоза в масштабе всей клетки, то следует отметить комплексную работу Пауля и др. [11], посвященную изучению влияния разных аспектов на продолжительность прометафазы и типы зацеплений микротрубочек. В частности, авторами показано, что в используемых в настоящий момент моделях при увеличении числа хромосом также растет время прометафазы, а это не соответствует экспериментальным наблюдениям. Дополнительно была рассмотрена функция числа меротельных зацеплений от времени и показано, что ее монотонное убывание обеспечивается рядом “защитных” механизмов.

Важно подчеркнуть, что работы по численному изучению митоза не ограничиваются приведенными статьями. Более подробный анализ предложенных математических моделей и их сравнение можно найти в специализированных обзорах [12–14].

4. Математическая модель. За основу авторами взята математическая модель из работы Зайцева и др. [1], которая на настоящий момент является достаточно актуальной и учитывает большинство аспектов, рассмотренных в предыдущем разделе. Основное отличие, внесенное авторами настоящего исследования, заключается в переходе от двумерного к трехмерному случаю, что порождает больший объем вычислений, но не вносит принципиальных изменений.

Здесь и далее система координат определена как декартова правая, начало координат расположено в центре клетки. Значения параметров модели, используемые для однозначного описания делящейся клетки, приведены в таблице.

4.1. Представление объектов. Согласно выбранной модели для описания делящейся клетки достаточно рассмотреть четыре типа объектов — клеточную мембрану, полюса деления, микротрубочки и хромосомы. Все биологические структуры, участвующие в митозе, представляются наиболее близкими геометрическими объектами (рис. 2А) и не могут деформироваться.

Клеточная мембрана представляется сферой радиуса R_{cell} , за пределы которой не могут выходить другие объекты. Полюса деления описываются двумя материальными точками,двигающимися по заранее определенному закону, который не подчиняется внутренним силам и зависит исключительно от типа проводимого численного эксперимента. В приведенных ниже расчетах полюса перемещались по четверти окружности и расходились из $(0, L_{\text{poles}}/2, 0)$ в точки $(\pm L_{\text{poles}}/2, 0, 0)$ за первые 180 секунд моделирования, после чего оставались неподвижными.

Микротрубочкам соответствуют линии нулевой толщины, растущие из левого ($x < 0$) и правого ($x > 0$) полюса под телесным углом π радиан, направленном вдоль и против оси Ox соответственно. В тех случаях, когда длина микротрубочки оказывается нулевой, направление для роста определяется случайным образом. Для этого используется формула

$$x = \pm \sqrt{1 - r_1^2} \cos r_2, \quad y = \sqrt{1 - r_1^2} \sin r_2, \quad z = r_2,$$

которая обеспечивает равномерное распределение и в которой $r_1 \in [0, 1]$, $r_2 \in [0, 2\pi)$ — случайные величины.

Параметры модели и их значения по умолчанию

Обозначение	Пояснение	Значение по умолчанию
Размеры объектов		
R_{cell}	Радиус клеточной мембраны	$6 \mu m$
L_{poles}	Расстояние между полюсами в метафазе	$10 \mu m$
L_{chr}	Длина хромосомы	$3 \mu m$
D_{chr}	Диаметр рук хромосомы	$0.5 \mu m$
L_{kin}	Длина кинетохора	$0.5 \mu m$
D_{kin}	Диаметр кинетохора	$0.3 \mu m$
α_{kin}	Угол активной области кинетохора	135°
S_L	Длина центромеры	$0.1 \mu m$
Число объектов		
N_{MTs}	Общее число микротрубочек от одного полюса	1500
N_{chrs}	Общее число пар хромосом	1 или 23
Параметры изменения и взаимодействия объектов		
V_{pol}	Скорость роста микротрубочек	$12.8 \mu m/min$
V_{dep}	Скорость сокращения микротрубочек	$14.1 \mu m/min$
K_{on}	Вероятность зацепления микротрубочки за кинетохор	1.0
K_{off}	Вероятность отцепления микротрубочки от кинетохора	0.002
f_{cat}	Вероятность перехода микротрубочки в состояние сокращения	0.058
f_{res}	Вероятность перехода микротрубочки в состояние роста	0.045
a	Максимальная сила, развиваемая микротрубочкой	45 pN
b	Коэффициент угасания силы, развиваемой микротрубочкой	$3.516 pN \cdot min/\mu m$
S_K	Коэффициент упругости центромеры	$1300 pN/\mu m$
γ	Коэффициент поступательного трения	$0.006 pN \cdot s/nm$
η	Коэффициент вращательного трения	$5700 pN \cdot s/rad$
D_{trans}	Коэффициент поступательной диффузии хромосом	$0.01 \mu m^2/s$
D_{rot}	Коэффициент вращательной диффузии хромосом	$0.0015 \mu m^2/s^{-1}$

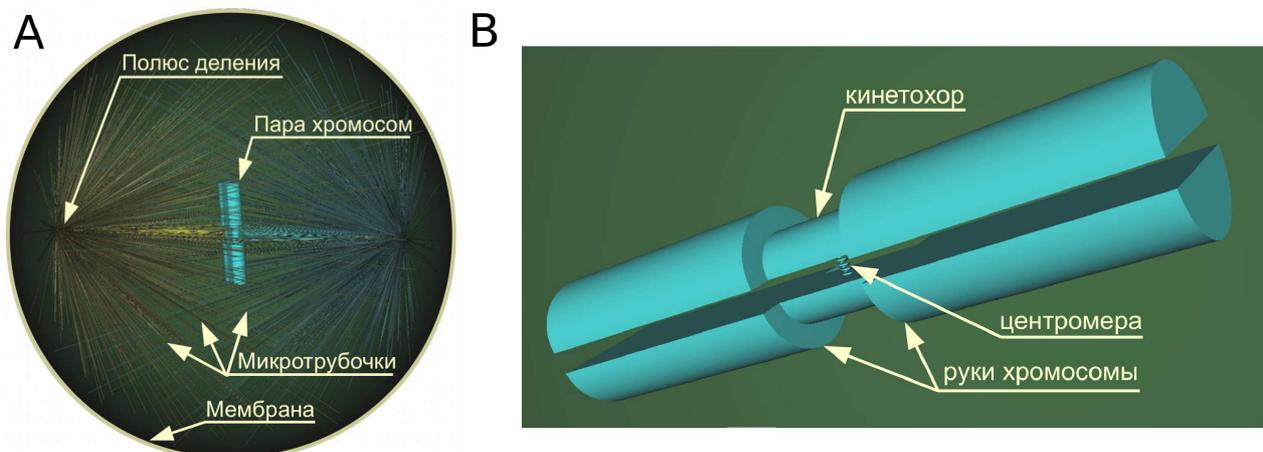


Рис. 2. Геометрическое представление клетки (А) и пары хромосом (В)

ны. Рост и сокращение происходит со скоростями V_{pol} и V_{dep} , переход между состояниями — с частотами f_{cat} и f_{res} .

Каждая хромосома представлена композицией из трех полуцилиндров (рис. 2В), из которых два крайних соответствуют рукам хромосомы, содержащим ДНК клетки. Средний полуцилиндр чуть меньшего размера описывает кинетохор. В выбранной модели центромера, соединяющая хромосомы между собой, может быть задана либо как абсолютно упругий стержень заданного размера S_L , либо как гуконская пружина длиной S_L и коэффициентом жесткости S_K . Условие разрыва тоже можно задать двумя способами — когда на всех хромосомах одновременно либо достигнут заданный порог для числа зацеплений, либо развиты силы, превышающие определенное значение.

4.2. Взаимодействие объектов. Если абстрагироваться от предметной области, то требуется рассмотреть 9 типов взаимодействия между объектами, такие как “микротрубочка–мембрана”, “хромосома–хромосома” и др. В реальности некоторые объекты между собой никогда не взаимодействуют (например, полюс с мембраной), что в рамках модели, в частности, обеспечивается за счет искусственного перемещения полюсов. Таким образом, оказывается достаточным определить только 5 типов взаимодействий:

- микротрубочка: с микротрубочкой, с клеточной мембраной и с хромосомой;
- хромосома: с клеточной мембраной и с хромосомой.

Согласно используемой модели, микротрубочки никак не взаимодействуют между собой, так как не имеют толщины и проходят сквозь друг друга. Когда микротрубочка достигает клеточной мембраны, она переключается в состояние сокращения, не выходя за ее пределы. Если хромосома сталкивается с микротрубочкой, то последняя переходит в состояние сокращения и обрывается таким образом, чтобы не было геометрического наложения объектов. Если же, дополнительно к этому, столкновение произошло не с руками хромосомы, а с кинетохором, то микротрубочка с вероятностью K_{on} может зацепиться за него. В таком случае она будет находиться в связанном состоянии до тех пор, пока не отцепится от него, что определяется отдельным событием с вероятностью K_{off} .

Оставшиеся два типа взаимодействия (“хромосома–хромосома”, “хромосома–мембрана”) на данный момент не рассматриваются, так как для исследуемого вопроса необходимо моделирование только одной пары хромосом, которая, в силу физических законов, всегда будет располагаться ближе к центру клетки. Однако в дальнейшем планируется реализовать недостающие типы взаимодействий за счет представления хромосом и клеточной мембраны в виде абсолютно упругих объектов.

4.3. Механика движения. Как можно заметить, клеточная мембрана всегда неподвижна, а микротрубочки и полюса перемещаются по искусственным законам. Таким образом, единственными объектами, на которые действуют силы, являются хромосомы. Каждая пара хромосом имеет семь степеней свободы — положение, ориентация и длина соединяющей их центромеры. После завершения метафазы и разрыва центромеры каждая хромосома начинает перемещаться независимо и уже имеет только шесть степеней свободы. Движение осуществляется под действием двух типов сил — тепловых, обусловленных броуновским движением молекул, и сил со стороны микротрубочек, зацепившихся за кинетохор и притягивающих хромосому к соответствующему полюсу.

Из-за высокой вязкости цитоплазмы ускорение оказывается пренебрежительно малым, поэтому итоговая система уравнений, описывающая динамику движения отдельно взятой пары хромосом, имеет следующий вид:

$$\alpha(t) - \gamma \mathbf{V} + \sum_{i=1}^{N_{MTs}} \mathbf{F}_i = 0, \quad \beta(t) - \nu \boldsymbol{\omega} + \sum_{i=1}^{N_{MTs}} \mathbf{M}_i = 0, \quad \left(\sum_{i=1}^{N_{MTs}^{\text{left}}} \mathbf{F}_i - \sum_{i=1}^{N_{MTs}^{\text{right}}} \mathbf{F}_i, \mathbf{n} \right) = \Delta S_L \cdot S_K.$$

В данной системе векторы \mathbf{V} и $\boldsymbol{\omega}$ являются линейной и угловой скоростью объекта (т.е. одной хромосомы или сцепленной пары), а γ и ν задают коэффициенты поступательного и вращательного трения. Величины \mathbf{F}_i и \mathbf{M}_i соответствуют силе и вращательному моменту, возникающим под действием i -й прикрепленной микротрубочки. Функции $\alpha(t)$ и $\beta(t)$ определяют шумовые члены в соответствии с уравнением Ланжевена. Третье уравнение является записью закона Гука для случая, когда представленная пружинной центромера еще не разорвалась. Следует отметить, что сила со стороны микротрубочки линейно зависит от скорости хромосомы и уменьшается по мере ее сокращения, поэтому можно использовать приближение $\mathbf{F}_i = \mathbf{R}_i(a - b(\mathbf{R}_i, \mathbf{V}_i))$, где \mathbf{R}_i — единичный вектор, направленный от точки закрепления к полюсу, \mathbf{V}_i — скорость движения точки закрепления, а a и b — константы, определяемые опытом. Таким образом, в общем случае система содержит семь неизвестных \mathbf{V} , $\boldsymbol{\omega}$ и ΔS_L и состоит из семи уравнений, что позволяет искать ее решение.

4.4. Дальнейшее развитие. Если говорить о направлениях развития математической модели, то в первую очередь стоит отметить необходимость перехода на микроуровень при представлении кинетохора. В настоящий момент вероятность зацепления и отцепления микротрубочки определяется искусственными событиями с некоторой вероятностью, однако имеется возможность достаточно точно описать данный процесс, рассматривая взаимодействие пар белков. С точки зрения модели это равносильно заданию кинетохора в виде трехслойной растягиваемой сетки примерно из 2000 узлов, которые прицепляются к концам микротрубочек и отцепляются от них при достижении определенных условий.

Другой и достаточно важный эффект, частичное воспроизведение которого можно обеспечить на базе используемой модели, заключается в строгом центрировании пар хромосом в экваториальной области клетки. Как показало проведенное моделирование, сил притяжения со стороны микротрубочек недостаточно для подобного поведения, поэтому следующим шагом является введение белков хромокинезина. Благодаря им появляется вспомогательная отталкивающая сила, возникающая при соударении микротрубочек с руками хромосомы. Таким образом, за счет баланса отталкивающих и притягивающих сил возможно удержание пары хромосом поблизости от экваториальной плоскости.

Последнее из направлений развития модели, над которыми ведутся работы, заключается в отказе от движения полюсов по искусственному закону. Действительно, если ввести взаимодействия между клеточной мембраной и микротрубочками, то ожидаемое расхождение полюсов может быть обеспечено за счет перехода веретена деления в равновесное состояние, которое, в силу симметрии клетки, будет близко к требуемому положению.

5. Программная реализация. Предложенный подход был реализован в виде относительно большого программного комплекса (34 тыс. строк кода), предназначенного для численного моделирования прометафазы, метафазы и анафазы. Данный пакет позиционируется как универсальный инструмент, с помощью которого исследователь может проверять различные гипотезы в рамках используемой модели. Чтобы обеспечить возможность проведения масштабных расчетов, пакет поддерживает CUDA-совместимые графические ускорители [15], а также может делегировать вычисления на суперкомпьютеры.

5.1. Постановка задачи. Если абстрагироваться от вероятностных событий и геометрических ограничений, логику которых сложно формализовать в виде уравнений, то используемую модель можно представить в виде следующей системы:

$$\frac{dL^i(t)}{dt} = I^i(t)V_{\text{pol}} - (1 - I^i(t))V_{\text{depol}}, \quad \frac{d\mathbf{X}^j(t)}{dt} = \mathbf{V}^j(t), \quad \frac{d\phi^j(t)}{dt} = \omega^j(t), \quad C^j(t) = \frac{F^j(t)}{S_k} + S_L, \quad t \in [0, T],$$

где начальные условия задаются в виде

$$L^i(0) = 0; \quad \mathbf{X}^j(0) = (0, 0, 0), \quad \phi^j(0) = (0, 0, 0).$$

Индекс $i \in \{1, \dots, N_{\text{mt}}(t)\}$ используется для указания свободных микротрубочек, в то время как $j \in \{1, \dots, N_{\text{chr}}\}$ идентифицирует пары хромосом. Константы V_{pol} , V_{depol} , S_k и S_L определены в таблице. Индикаторы $I^i(t) = \{0, 1\}$ зависят от вероятностных событий. Функции $\mathbf{V}^j(t)$, $\omega^j(t)$ и $F^j(t)$ определяются по системе уравнений из раздела 4.3 и неявно зависят от состояния микротрубочек, в частности от длин $L^i(t)$.

Искомые функциями являются $L^i(t)$ (длины свободных микротрубочек), $\mathbf{X}^j(t)$ (положения пар хромосом), $\phi^j(t)$ (ориентации) и $C^j(t)$ (длины центромер). В опытах, описание которых дано в разделе 6, производится моделирование группы клеток с одной хромосомой и 3000 микротрубочек. Так как в один момент времени в среднем имеется около 20 зацеплений, то для одной такой клетки итоговая система состоит примерно из 2986 обыкновенных дифференциальных уравнений.

5.2. Численный алгоритм. Численное моделирование осуществлялось с постоянным шагом Δt , который по умолчанию равен 0.1 секунды, но в ряде опытов понижался до 0.01. Для интегрирования системы обыкновенных дифференциальных уравнений использовался метод Эйлера, обладающий первым порядком точности по времени. Таким образом, вычисление изменений координат и углов пары хромосом, а также длин микротрубочек и центромер производилось следующим образом:

$$\begin{cases} L_l^i = L_{l-1}^i + \left(I_l^i V_{\text{pol}} - (1 - I_l^i) V_{\text{depol}} \right) \cdot \Delta t, & l \in \left\{ 1, \dots, \frac{T}{\Delta t} \right\}, \\ \mathbf{X}_l^j = \mathbf{X}_{l-1}^j + \mathbf{V}_l^j \cdot \Delta t, & \phi_l^j = \phi_{l-1}^j + \omega_l^j \cdot \Delta t, & C_l^j = \frac{F_l^j}{S_k} + S_L. \end{cases}$$

Важно отметить, что использование более совершенных методов интегрирования не приводит к повышению качества моделирования, так как в исследуемом процессе наблюдаются эффекты от броуновского

движения молекул цитоплазмы. Даже если на пару хромосом не оказывают действия силы со стороны микротрубочек, она может активно перемещаться под действием тепловой диффузии. В рамках модели эта особенность воспроизводится за счет добавления шумовых членов, и, таким образом, повышение точности метода будет нивелировано искусственно вводимой погрешностью.

Общую структуру численного алгоритма для метафазы, применяемого при переходе от времени t_l к $t_{l+1} = t_l + \Delta t$, можно представить в виде следующих последовательно выполняемых шагов.

Шаг 1. Переместить полюса деления согласно используемому закону.

Шаг 2. Обновить длины микротрубочек, для трубочек нулевой длины выбрать новые направления.

Шаг 3. Найти случаи наложения микротрубочек на хромосомы, укоротить микротрубочки таким образом, чтобы не было пересечений.

Шаг 4. Обработать вероятностные события зацепления и отцепления микротрубочек.

Шаг 5. Рассчитать силы, действующие на пары хромосом со стороны микротрубочек.

Шаг 6. Обновить положения (координаты и углы) хромосом, а также длины центромер.

Шаг 7. Скорректировать направления и длины микротрубочек таким образом, чтобы сохранялись точки зацепления за кинетохор.

Численное интегрирование, описание которого была дано выше, осуществлялось на шагах 2 и 6. Необходимые для этого значения скоростей V_l^j и ω_l^j определялись в рамках шага 5 по системе уравнений из раздела 4.3, которую после ряда несложных преобразований можно представить в виде системы линейных алгебраических уравнений с матрицей 6×6 . Подобные системы требуется решать для каждого временного шага и для каждой пары хромосом, что в данной работе осуществлялось с помощью метода вращений, являющегося прямым алгоритмом.

Для отслеживания событий, подобных зацеплению микротрубочек за кинетохор (шаг 3), требуется проводить множество геометрических проверок, большинство из которых сводится к поиску пересечения между отрезком и полуцилиндром. Для этого использовался популярный двухэтапный подход, когда сначала осуществляются проверки для описывающих объекты сфер, а в случае их пересечения определяется факт наложения самих объектов. Отдельно следует остановиться на таком моменте, как генерация случайных событий (зацепление микротрубочек из шага 4, а также шумовые функции). Так как требовалось обеспечить воспроизводимость результатов и добавить поддержку графических ускорителей, то было решено использовать собственный 32-битный линейный конгруэнтный генератор случайных чисел вида $R_i = R_{i-1} \cdot C + A \bmod B$.

Все расчеты проводились с одинарной точностью, так как погрешностью, вносимой округлением последнего знака после запятой, можно пренебречь из-за наличия броуновского движения. При этом стоит отметить, что в ряде случаев погрешность все же может накапливаться и приводить к ошибочным результатам. Например, матрицы поворота (шаги 6 и 7) достаточно быстро перестают быть ортогональными, в результате чего требовалось периодически их строить заново.

5.3. Программный комплекс. Пакет состоит из трех независимых компонентов — расчетного модуля, визуализатора и библиотеки интерфейсов для интеграции с внешними средами разработки. Расчетный модуль разработан на языке программирования C++ и реализован в виде консольного приложения. Он проводит моделирование на локальной системе по заданному файлу проекта, содержащему значения параметров, начальное состояние клетки и закон движения полюсов, после чего сохраняет результаты в виде файлов .cell. Формат этих файлов является потоковым и устойчивым к ошибкам, поэтому в случае аварийной остановки приложения результаты можно восстановить. Расчеты могут проводиться как для одной клетки, так и для группы клеток, что позволяет эффективнее загружать графический ускоритель.

С помощью визуализатора пользователь может осуществить первичную оценку корректности моделирования, которая обычно сводится к проверке настроек виртуального опыта и факта перехода клетки в изучаемое состояние. Данное приложение позволяет по файлу .cell воспроизвести весь процесс деления клетки, перемещать камеру, измерять численные характеристики отдельных объектов, а также экспортировать интересующие этапы в видеоформат .wmv.

Для анализа результатов может использоваться любая внешняя среда разработки, поддерживающая технологию .NET, например Visual Studio и C#. После подключения библиотеки с интерфейсами пользователь может загружать результаты моделирования из файлов .cell и осуществлять работу с ними на

привычном языке программирования. Потребность в подобном разделении пакета на три компонента была обусловлена существенно различающейся структурой извлекаемой информации. Например, в рамках одного виртуального опыта может потребоваться оценить среднее время первого зацепления микротрубочки за кинетохор, а цель другого будет заключаться в построении графика зависимости ориентации хромосомы от времени. Таким образом, учесть все возможные сценарии анализа данных только на уровне расчетного модуля было бы технически сложно.

5.4. Моделирование на суперкомпьютере. В отличие от классических задач математической физики, вычислительная сложность алгоритма заключается не в численном решении системы дифференциальных уравнений методом Эйлера и даже не в решении сопутствующей системы линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) методом вращений. Основной объем вычислений порождается на этапе построения матрицы и правой части СЛАУ, так как требуется осуществлять множество проверок на наложение геометрических объектов друг на друга.

Масштабность задачи можно проиллюстрировать на следующем примере, который по объему вычислений соответствует отдельному опыту из раздела 6. Пусть требуется проверить некоторую гипотезу на группе из 1000 клеток в стадии метафазы, в каждой из которых содержится одна пара хромосом и 3000 микротрубочек, при этом моделирование должно осуществляться с шагом 0.1 секунды для интервала продолжительностью два часа. Для этого потребуется построить и решить $1000 \times 72000 = 72 \times 10^6$ вспомогательных СЛАУ с матрицей 6×6 , а также выполнить до $1000 \times 72000 \times 3000 \times 2 \times 3 = 1.296 \times 10^{12}$ геометрических проверок вида “отрезок–полуцилиндр”. Если проводить эти вычисления на одном процессорном ядре Intel Xeon E3-1230, то подобные расчеты занимают примерно 20 часов, и это только для одной гипотезы. Например, для получения представленных в разделе 6 результатов по изучению активной области кинетохора в сумме было проведено 37 подобных опытов.

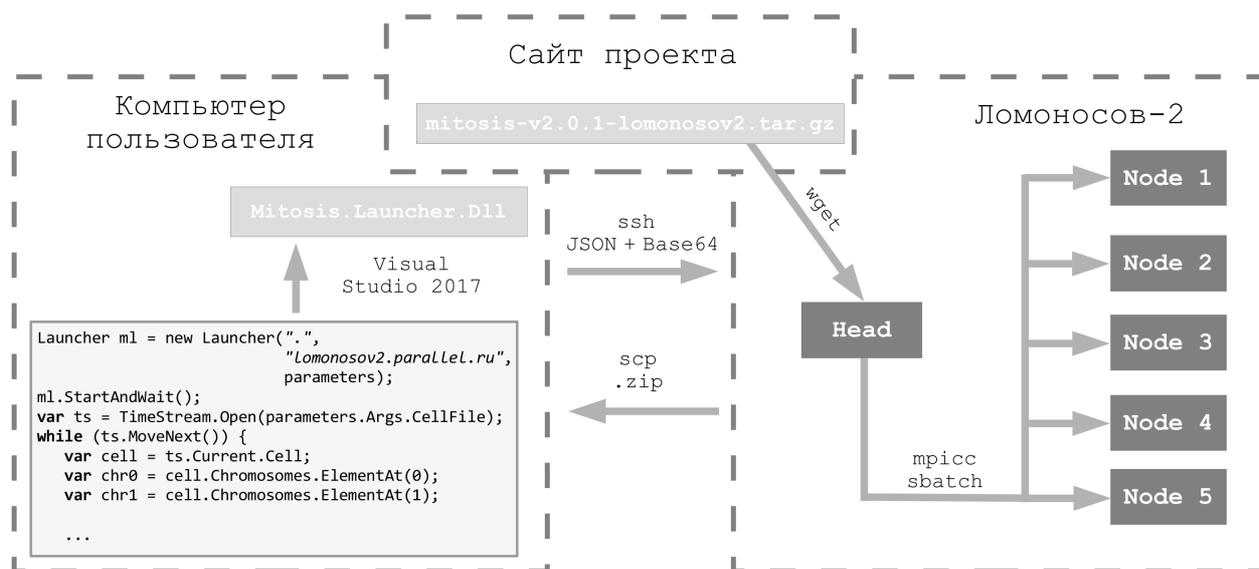


Рис. 3. Схема автоматического делегирования расчетов на суперкомпьютер

Чтобы иметь возможность проводить в том числе и подобные масштабные опыты, в разрабатываемый пакет была добавлена поддержка кластерных систем. С точки зрения пользователя пакета, моделирование на суперкомпьютере практически не отличается от расчетов на локальной системе. Данный режим накладывает всего два ограничения — расчетный модуль должен быть запущен не напрямую, а через библиотеку интерфейсов, а также пользователь должен дополнительно указать логин, путь к ключу и пароль для авторизации на головном узле кластера. После этого библиотека интерфейсов начнет автоматически отправлять запросы на проведение моделирования, выгружать подготовленные результаты и размещать их по тому же пути, что и локальная версия. Таким образом, пользователь может проводить масштабные расчеты, даже не обладая опытом работы с суперкомпьютерными системами.

На рис. 3 приведена схема работы пакета в рассматриваемом режиме. Когда требуется провести моделирование, библиотека подключается по протоколу `ssh` к головному узлу кластера и загружает с помощью команды `wget` с сайта проекта архив с вспомогательным сервисом. Данная служба представлена C#-сборкой, собранной компилятором Mono в виде нативного исполняемого файла. Из входного потока

сервис считывает сериализованные команды, а в выходной записывает ответы о результате их выполнения. Сериализация осуществляется в два этапа — сначала .NET-объект представляется в формате JSON, после чего дополнительно конвертируется в Base64, чтобы была возможность работы с полученным набором байт как с текстовой строкой. Для выгрузки с суперкомпьютера полученных результатов моделирования (файлы .cell) используются архиватор zip и протокол scp.

Чтобы провести вычисления на узлах кластера, сервис подготавливает и компилирует достаточно простую MPI-программу, которая запускается через команду sbatch и выполняет логику расчетного модуля на каждом узле. Распределение нагрузки по ядрам осуществляется с помощью технологии OpenMP за счет параллелизма по клеткам, а для отслеживания статуса выполнения запросов сервисом используется команда squeue. После завершения вычислений все подготовленные файлы переименовываются, архивируются и отсылаются пользователю для их последующего анализа на локальной машине. Как можно заметить, узким местом предложенной авторами архитектуры является необходимость копирования больших объемов данных на компьютер пользователя, что в настоящий момент решается техническими путями — уменьшением частоты сохранения временных слоев и наличием быстрого канала связи с суперкомпьютером.

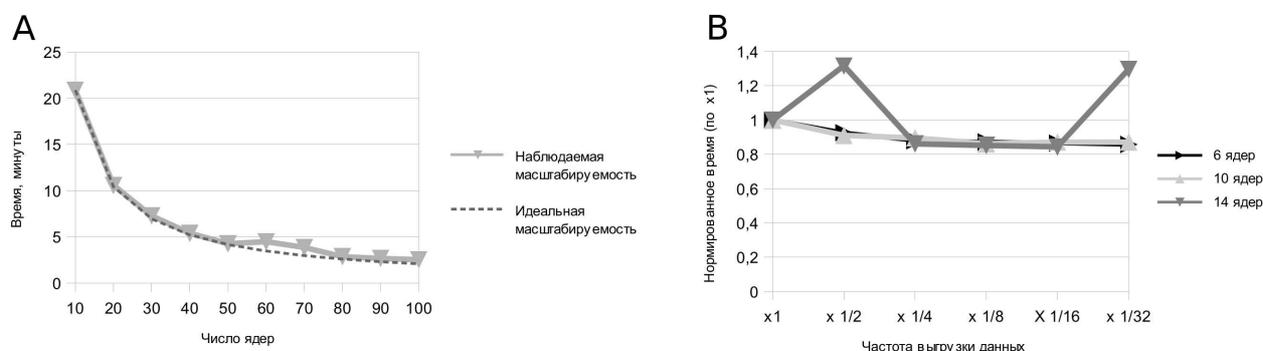


Рис. 4. Масштабируемость по ядрам при моделировании 1000 клеток (А), влияние частоты сохранения данных на производительность при моделировании 100 клеток (В)

Отдельно следует остановиться на таком важном аспекте, как достигаемая производительность. На рис. 4 приведены графики скорости расчетов на суперкомпьютере “Ломоносов-2” для отдельно взятого сценария из раздела 6. При увеличении числа ядер процессора с 10 (один узел) до 100 (десять узлов) наблюдалась практически идеальная масштабируемость, что обусловлено отсутствием потребности в каких-либо коммуникациях между узлами. Дополнительно был оценен вклад параллельной файловой системы в итоговую скорость расчетов, так как при выгрузке всех временных слоев объем данных оказывается достаточно большим и варьируется от 0.7 до 2 гигабайт на клетку. Как оказалось, в случае использования кластера сохранение результатов не является узким местом, в то время как при расчетах на локальном компьютере увеличение периода выгрузки с 0.1 до 1.6 секунды приводило к многократному снижению времени расчетов.

6. Результаты моделирования. Одним из вопросов, для решения которых был разработан программный комплекс, является изучение влияния активной области кинетохора (параметр модели a_{kin} , см. рис. 5А) на число меротельных зацеплений. При небольших значениях параметра микротрубочкам, в силу геометрических ограничений, становится сложнее зацепляться за противоположный кинетохор, что является основным механизмом, приводящем к уменьшению числа меротельных зацеплений. Этот вывод был сделан в работе А. Зайцева и др. [1, с. 3990] на основе результатов моделирования групп из 50 виртуальных клеток и варьирования угла от 0 до 180 градусов. Так как при переходе к трехмерному случаю у хромосомы появляется три дополнительные степени свободы, то отдельный интерес представляет попытка воспроизведения этих результатов в рамках более общей модели.

Согласно проведенному моделированию (рис. 5D), уменьшение размера активной области кинетохора действительно приводит к существенному снижению числа меротельных зацеплений, в результате чего при целевом значении параметра $a_{kin} = 115^\circ$ к концу метафазы их остается всего несколько штук. При этом данный эффект обусловлен не столько геометрическими ограничениями, как предполагалось в [1], сколько ошибочным разворотом хромосом. На рис. 5В приведено распределение клеток в зависимости от угла между осью пары хромосом и соединяющей полюса линией. Как можно заметить, если активная область покрывает весь кинетохор, то предпочтительными оказываются конфигурации, в кото-

рых пары хромосом расположены перпендикулярно к линии полюсов, что и приводит к большому числу меротельных зацеплений. Когда размер области уменьшается, хромосомы начинают позиционироваться коллинеарно линии полюсов, что соответствует ожидаемому состоянию клетки в конце метафазы.

Кроме того, следует отметить одно отличие трехмерной модели от двумерной, которое заключается в крайне быстром росте числа зацеплений в первые минуты и последующем их небольшом спаде (рис. 5С). На аналогичном графике из [1, с. 3991] оцениваемая функция является монотонно возрастающей и достигает своих максимальных значений только к 20 минуте. Подобные несоответствия вызваны иной логикой обработки событий наложения микротрубочек на хромосомы, которые многократно происходят при расхождении полюсов. Согласно трехмерной модели, в таких случаях микротрубочки обрываются и тут же могут зацепиться за кинетохор, что приводит к резкому росту числа зацеплений. Если не рассматривать подобные боковые зацепления, то будет наблюдаться практически полное соответствие двумерным результатам из [1]. Так как на состояние, в которое клетка переходит ближе к концу метафазы, эти отличия не влияют, то достаточно сложно определить, какой из вариантов является более корректным.

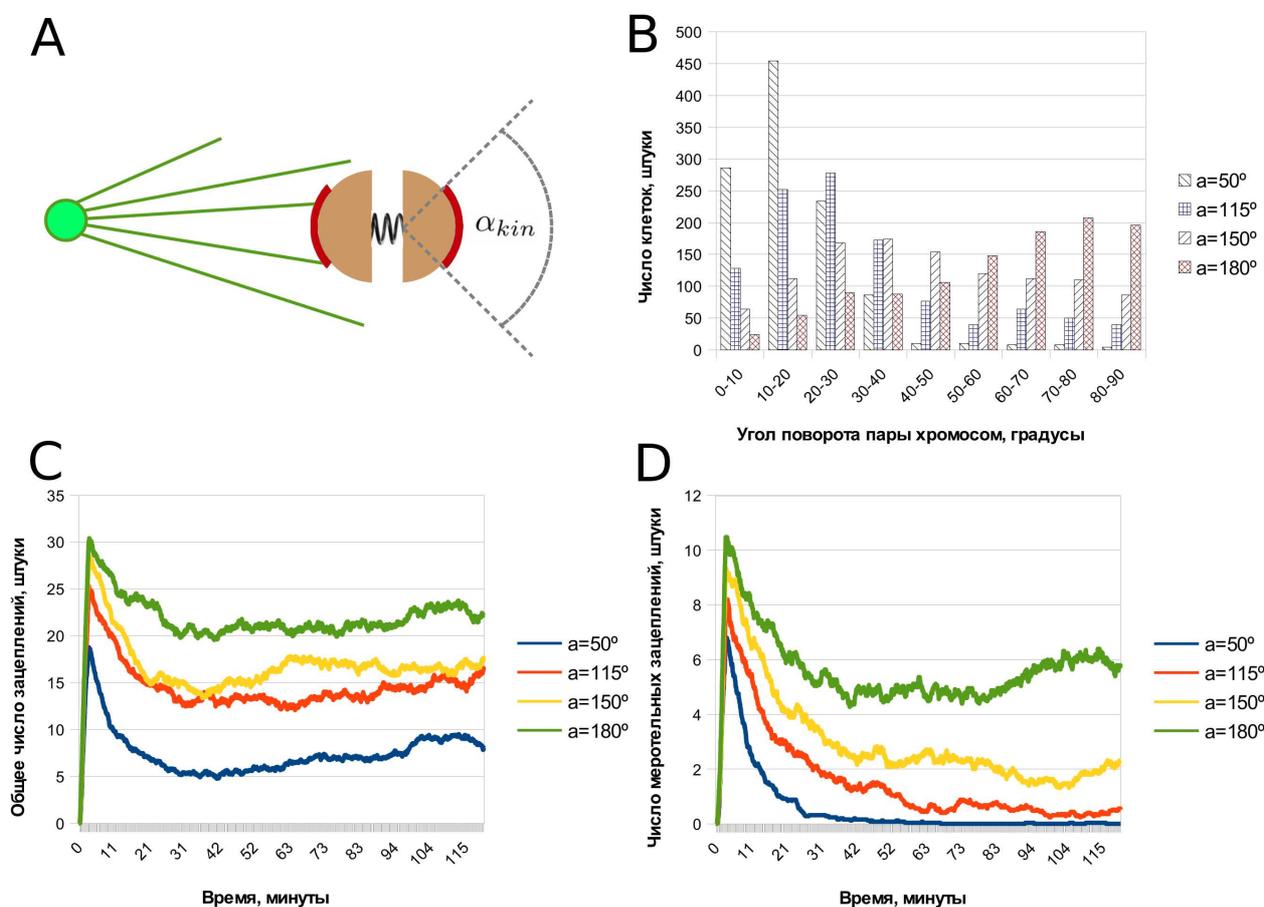


Рис. 5. Схематическое изображение активной области кинетохора (А), распределение клеток по углам поворота хромосом в конце метафазы (В), усредненная зависимость числа зацеплений микротрубочек от времени (С), усредненная зависимость числа меротельных зацеплений от времени (D)

7. Заключение. Разрабатываемый программный комплекс является универсальным инструментом для моделирования процесса деления клеток в стадиях прометафазы, метафазы и анафазы с целью изучения отдельных клеточных механизмов. В отличие от схожих работ, в рассматриваемом проекте акцент сделан на возможность проведения масштабных расчетов за счет делегирования вычислений на суперкомпьютер, что позволяет собирать более качественную статистику и варьировать большее число параметров модели.

Один из первых биологических результатов, который был получен на базе разрабатываемого комплекса, заключается в уточнении предназначения размера активной области кинетохора, за который могут зацепляться микротрубочки. Если раньше предполагалось, что этот параметр напрямую влияет на число

меротельных зацеплений, то в результате проведенного моделирования было установлено, что от него в первую очередь зависит ориентация пары хромосом в конце метафазы, которая, в свою очередь, уже может приводить к росту числа меротельных зацеплений.

Представленные результаты были получены путем проведения численных опытов на суперкомпьютере “Ломоносов-2”. В сумме были промоделированы 37 групп клеток в стадии метафазы, каждая из которых состояла из 1000 идентичных клеток.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ им. М. В. Ломоносова.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-07-2-01064а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zaytsev A.V., Grishchuk E.L. Basic mechanism for biorientation of mitotic chromosomes is provided by the kinetochore geometry and indiscriminate turnover of kinetochore microtubules // *Molecular Biology of the Cell*. 2015. **26**, N 22. 3985–3998.
2. Alberts B. et al. *Molecular biology of the cell*. New York: Garland Science, 2002. 1053–1104.
3. Morgan D.O. *The cell cycle: principles of control*. Sunderland: Sinauer Associates, 2006.
4. Gregan J., Polakova S., Zhang L., et al. Merotelic kinetochore attachment: causes and effects // *Trends in Cell Biology*. 2011. **21**, N 6. 374–381.
5. Gliksman N.R., Skibbens R.V., Salmon E.D. How the transition frequencies of microtubule dynamic instability (nucleation, catastrophe, and rescue) regulate microtubule dynamics in interphase and mitosis: analysis using a Monte Carlo computer simulation // *Molecular Biology of the Cell*. 1993. **4**, N 10. 1035–1050.
6. Nédélec F. Computer simulations reveal motor properties generating stable antiparallel microtubule interactions // *The Journal of Cell Biology*. 2002. **158**, N 6. 1005–1015.
7. Brodland G.W., Veldhuis J.H. Computer simulations of mitosis and interdependencies between mitosis orientation, cell shape and epithelia reshaping // *Journal of Biomechanics*. 2002. **35**, N 5. 673–681.
8. Gerlich D. et al. Global chromosome positions are transmitted through Mitosis in mammalian cells // *Cell*. 2003. **112**, N 6. 751–764.
9. Wollman R. et al. Efficient chromosome capture requires a bias in the “Search-and-Capture” process during mitotic-spindle assembly // *Current Biology*. 2005. **15**, N 9. 828–832.
10. Gregorette I.V. et al. Insights into cytoskeletal behavior from computational modeling of dynamic microtubules in a cell-like environment // *Journal of Cell Science*. 2006. **119**, N 22. 4781–4788.
11. Paul R. et al. Computer simulations predict that chromosome movements and rotations accelerate mitotic spindle assembly without compromising accuracy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. **106**, N 37. 15708–15713.
12. Mogilner A. et al. Modeling mitosis // *Trends in Cell Biology*. 2006. **16**, N 2. 88–96.
13. McIntosh R. et al. Biophysics of mitosis // *Quarterly Reviews of Biophysics*. 2012. **45**, N 2. 147–207.
14. Civelekoglu-Scholey G., Cimini D. Modelling chromosome dynamics in mitosis: a historical perspective on models of metaphase and anaphase in eukaryotic cells // *Interface Focus*. 2014. **4**, N 3. doi 10.1098/rsfs.2013.0073.
15. Кривов М.А., Захаров Н.Ю. и др. Разработка пакета для моделирования деления клеток на графических ускорителях // *Суперкомпьютерные дни в России: Труды Международной конференции (26–27 сентября 2016 г., Москва)*. М.: Изд-во МГУ, 2016. 582–588.

Поступила в редакцию
22.06.2018

Modeling the Division of Biological Cells in the Stage of Metaphase on the “Lomonosov-2” Supercomputer

M. A. Krivov¹, A. V. Zaytsev², F. I. Ataullakhanov³,
and P. S. Ivanov⁴

¹ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics; Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; Mathematician, e-mail: m_krivov@cs.msu.ru*

² *Center of Theoretical Problems in Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences; ulitsa Kosygina 4, Moscow, 119991, Russia; Ph.D., Senior Scientist, e-mail: zaytsev.anatoly@gmail.com*

³ *Center of Theoretical Problems in Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences; ulitsa Kosygina 4, Moscow, 119991, Russia; Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com*

⁴ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics; Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; Ph.D., Senior Scientist, e-mail: psmart@rambler.ru*

Received June 26, 2018

Abstract. This paper is devoted to the construction of a mathematical model for a biological cell to describe the process of its division during the *M*-phase. We propose a refinement for one of the well-known models by extending it from two-dimensional to three-dimensional case. The modified model is implemented as an universal software package for modeling the cell division in the stages of prometaphase, metaphase, and anaphase on workstations and supercomputers. Using this software and the “Lomonosov-2” supercomputer, we study the relation between the size of the kinetochore active area and the number of merotelic attachments in the metaphase. It is shown that the observed correlation is not a result of geometric constraints, as it was earlier assumed, but is an effect of large rotation angles of chromosome pairs.

Keywords: mitosis, metaphase, kinetochore, merotelic microtubules, mathematical simulation, supercomputer

References

1. A. V. Zaytsev and E. L. Grishchuk, “Basic Mechanism for Biorientation of Mitotic Chromosomes is Provided by the Kinetochore Geometry and Indiscriminate Turnover of Kinetochore Microtubules,” *Mol. Biol. Cell* **26** (22), 3985–3998 (2015).
2. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, et al., *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York, 2002).
3. D. O. Morgan, *The Cell Cycle: Principles of Control* (Sinauer Associates, Sunderland, 2006).
4. J. Gregan, S. Polakova, L. Zhang, et al., “Merotelic Kinetochore Attachment: Causes and Effects,” *Trends Cell Biol.* **21** (6), 374–381 (2011).
5. N. R. Glikzman, R. V. Skibbens, and E. D. Salmon, “How the Transition Frequencies of Microtubule Dynamic Instability (Nucleation, Catastrophe, and Rescue) Regulate Microtubule Dynamics in Interphase and Mitosis: Analysis Using a Monte Carlo Computer Simulation,” *Mol. Biol. Cell* **4** (10), 1035–1050 (1993).
6. F. Nédélec, “Computer Simulations Reveal Motor Properties Generating Stable Antiparallel Microtubule Interactions,” *J. Cell Biol.* **158** (6), 1005–1015 (2002).
7. G. W. Brodland and J. H. Veldhuis, “Computer Simulations of Mitosis and Interdependencies between Mitosis Orientation, Cell Shape and Epithelia Reshaping,” *J. Biomech.* **35** (5), 673–681 (2002).
8. D. Gerlich, J. Beaudouin, B. Kalbfuss, et al., “Global Chromosome Positions Are Transmitted through Mitosis in Mammalian Cells,” *Cell* **112** (6), 751–764 (2003).
9. R. Wollman, E. N. Cytrynbaum, J. T. Jones, et al., “Efficient Chromosome Capture Requires a Bias in the ‘Search-and-Capture’ Process during Mitotic-Spindle Assembly,” *Curr. Biol.* **15** (9), 828–832 (2005).
10. I. V. Gregoretta, G. Margolin, M. S. Alber, and H. V. Goodson, “Insights into Cytoskeletal Behavior from Computational Modeling of Dynamic Microtubules in a Cell-Like Environment,” *J. Cell Sci.* **119** (22), 4781–4788 (2006).
11. R. Paul, R. Wollman, W. T. Silkworth, et al., “Computer Simulations Predict that Chromosome Movements and Rotations Accelerate Mitotic Spindle Assembly without Compromising Accuracy,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106** (37), 15708–15713 (2009).
12. A. Mogilner, R. Wollman, G. Civelekoglu-Scholey, and J. Scholey, “Modeling Mitosis,” *Trends Cell Biol.* **16** (2), 88–96 (2006).
13. J. R. McIntosh, M. I. Molodtsov, and F. I. Ataullakhanov, “Biophysics of Mitosis,” *Q. Rev. Biophys.* **45** (2), 147–207 (2012).
14. G. Civelekoglu-Scholey and D. Cimini, “Modelling Chromosome Dynamics in Mitosis: A Historical Perspective on Models of Metaphase and Anaphase in Eukaryotic Cells,” *Interface Focus* **4** (2014). doi 10.1098/rsfs.2013.0073
15. M. A. Krivov, N. Yu. Zakharov, F. I. Ataullakhanov, and P. S. Ivanov, “Development of Software for Modeling Cell Division on Graphics Accelerators,” in *Proc. Int. Conf. on Russian Supercomputing Days, Moscow, Russia, September 26–27, 2016* (Mosk. Gos. Univ., Moscow, 2016), pp. 582–588.