

АГЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ ЧЕЛОВЕКА В СЛУЧАЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

М. А. Бурилина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центральный экономико-математический институт Российской академии наук, Москва, Россия,
e-mail: maribu@mail.ru

Поступила в редакцию 18.06.2019 г.

Аннотация – В работе предлагается подход моделирования, помогающий воссоздавать для исследований реальную среду, где агенты взаимодействуют между собой. Такой тип моделей называется агентным моделированием, показавшим за последний десяток лет огромный спрос у ученых различных направлений. Рассмотрено применение данного метода в различных областях науки, в том числе системной биологии, химической и экологической безопасности. Представлена разработанная автором модель, описывающая распространение генома человека, модифицированного в соответствии с инновационной технологией редактирования генома CRISPR/Cas9.

Ключевые слова: поведение агентов, технология CRISPR/Cas9, агент-ориентированные модели, редактирование генома человека, генная инженерия.

AGENT-ORIENTED MODELING AS A TOOL FOR PREDICTING HUMAN MUTATIONS IN RESPONSE TO EXTERNAL ENVIRONMENT CHANGES

M. A. Burilina

Federal State Budgetary Institution of Science Central Economics and Mathematics Institute of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: maribu@mail.ru

Received June 18, 2019

Abstract – A modeling approach is proposed that helps to recreate a real-life research environment where agents interact with each other. This type of simulation is called an agent-oriented modeling, which has shown an increasing demand from researchers in various fields over the past ten years. The application of this approach in particular science areas, including systems biology, chemical and environmental safety, is considered. A model developed by the author, describing the distribution of human genome modified by means of the innovative CRISPR/Cas9 genome editing technology is presented.

Keywords: agent behavior, CRISPR/Cas9 technology, agent-based models, human genome editing, genetic engineering.

ВВЕДЕНИЕ

Агентное моделирование является широко используемым подходом для количественного моделирования динамических систем [1]. В последнее десятилетие связи с развитием высоких технологий и суперкомпьютеров, агент-ориентированное моделирование (АОМ) набирает все больший интерес среди ученых, применяющих компьютерное моделирование в различных областях науки. Помимо возможности за считанные секунды анализировать огромные информационные и статистические данные, оно дает возможность визуализировать как результаты, так и динамическое состояние системы.

Каждая модель АОМ определяется набором автономных агентов, чьи взаимодействия между собой и с окружающей средой регулируются рядом основанных на вероятности или детерминированных правил [1, 2], в том числе в них зачастую используются вероятностные уравнения. Модели АОМ децентрализованы, то есть поведение системы определяется коллективным поведением каждого отдельного агента в системе. Набор агентов включает самих агентов, их атрибуты и правила поведения. Поведенческие правила агентов определяют их решения и действия. В АОМ агенты могут представлять широкий спектр отдельных объектов, таких как потребители, рынки и географические регионы в экономических моделях [3–6], животные в экосистемах [7–9] и биологические клетки и белки в моделях системной биологии [10–12].

Набор «агентских отношений и методов взаимодействия» [13] определяет критерии группы объектов, с которыми каждый агент обязан взаимодействовать, и то, как эти взаимодействия выполняются. Например, некоторые модели АОМ могут разрешать агентам взаимодействовать с другими агентами только напрямую, некоторые могут разрешать только косвенные взаимодействия между агентами, а некоторые могут разрешать и то, и другое [14]. Прямое взаимодействие представляет собой непосредственное воздействие одного агента с другим. Столкновение частиц – это пример прямого взаимодействия, когда сталкивающиеся агенты частиц напрямую влияют на состояния друг друга. С другой стороны, косвенные взаимодействия использовались для имитации длительных эффектов передаваемых сигналов [15–18]. Пример косвенного взаимодействия агента включает химическую секрецию как форму межклеточной коммуникации. Этот пример химической секреции классифицируется как косвенный, потому что агенты изменяют состояния окружающей среды для связи, а не изменяют состояния агентов-получателей напрямую. В имитационной среде находятся автономные агенты. Это пространство может быть дискретным на основе решетки, непрерывным безрешеточным или гибридным [19–21]. Среда может поддерживать локальные атрибуты в зависимости от приложения и базовой реализации.

В работе [22] была использована платформа Netlogo, и, таким образом, большая часть используемой в рассматриваемой модели терминологии была взята из словаря NetLogo [23]. В этой реализации трехмерная среда представляет собой ткань человека. 3D пространство окружающей среды дискретизируется на прямоугольные объемы, называемые 3D патчи.

Переменные патча были использованы для представления состояния ткани в трех состояниях - здоровая, поврежденная и восстановленная; агентами являлись тромбоциты, коллаген и медиаторы воспаления. Тромбоциты и коллаген выступали активными агентами, пространственно распределенными по правилам данной модели. В зависимости от перечисленных выше состояний кожи и действующие вещества (агенты) – тромбоциты и коллаген распределялись в поврежденных тканях согласно заданным правилам модели.

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АОМ

Моделирование АОМ высокого разрешения в биологии часто имеет дело с большими объемами данных. Обработка такого количества данных требует значительных вычислительных ресурсов. Для решения проблем, связанных с огромными вычислительными требованиями крупных АОМ, в последние годы были разработаны инструменты для множественных высокопроизводительных вычислений и созданы суперкомпьютеры. Например, платформа FLAME [24] представляет собой реализацию инфраструктуры ABM (Agent based models) для параллельных архитектур на основе потоковых X-машин. FLAME используется для ускорения моделирования экологических систем различного типа, в том числе для обработки данных системной биологии [25]. FLAME GPU и SugarScape [25, 26] разработаны для поддержки ускорения работы моделей на платформах графических процессоров. Было показано, что эти инструменты по распараллеливанию данных из одной среды в другую могут быть применены для моделирования биологических систем, например, моделирования поврежденных тканей и заболеваний [25, 26].

Специально для приложений системной биологии были также разработаны другие инструменты – например, AgentCell, основанная на Repast структура для моделирования отдельных клеток и популяций бактерий [27]. Платформа AgentCell обеспечивает поддержку одновременного запуска нескольких невзаимодействующих экземпляров одной ячейки на массивно параллельных компьютерах. Другие примеры включают платформы HPC ABM для многоядерных процессоров, таких как CompuCell3D, CellSys и Morpheus. Эти платформы предназначены для ускорения многоядерных процессоров на одном вычислительном узле с использованием OpenMP. Кроме того, были предложены другие методы для ускорения конкретных биологических моделей на многоядерных процессорах или графических процессорах. Однако ни один из вышеупомянутых методов или инструментов HPC ABM не использует вычислительную мощность одновременно процессоров и графических процессоров, что приводит к неоптимальному использованию ресурсов.

Другая важная проблема моделирования системной биологии заключается в многомасштабной природе модели [28]. Для обеспечения оптимальной производительности важно, чтобы различия в пространственно-временных масштабах между клеточными и химическими взаимодействиями обрабатывались экономически эффективным образом. Движения клеток происходят со скоростью микрометров в час ($\mu\cdot\text{м}/\text{ч}$), в то время как диффузия цитокинов в ткани имеет скорость порядка микрометров в секунду ($\mu\cdot\text{м}/\text{с}$).

Наиболее неэффективным подходом могло бы стать итеративное моделирование модели в наименьшем требуемом временном масштабе, что приведет к непомерному увеличению затрат на вычисления. Возможное решение состоит в том, чтобы использовать грубые методы, чтобы снизить интенсивность вычислений [29] и создать менее точные, но наиболее достоверные и менее затратные по времени условия модели. Концепция крупных, мультиагентных моделей подразумевает моделирование суперагентов, которые демонстрируют агрегированное поведение более мелких групп. В работе [30] применена 2D-структура, использующая механизм, который фиксирует поведение нескольких итерационных процессов более мелкого масштаба, например, химической диффузии, по грубому временному окну с использованием свертки [31]. Результат интенсивных вычислений затем выгружается в один графический процессор, в то время как ядра процессора сосредоточены на обработке грубых клеточных процессов.

Визуализация является эффективным компонентом и имеет важное значение для понимания прогресса моделирования и возникающих тенденций. Однако с учетом того, что после каждой итерации создаются миллиарды точек данных, реализация визуализации в реальном времени является непростой задачей. Обычно визуализация выполняется на предварительно смоделированных/предварительно обработанных данных, которые хранятся на диске. Такой метод известен как *post-hoc* визуализация. С другой стороны, большие наборы данных моделирования побудили исследователей работать одновременно над координацией моделирования и визуализации, также известной как визуализация *in situ* [32].

Визуализация позволяет анализировать результаты на той же машине, которая их произвела. Возможность выполнять анализ данных на месте уменьшает количество перемещений данных между сервером и удаленными пользователями, что позволяет сэкономить значительное количество времени. Это свойство делает визуализацию *in situ* идеальным способом визуализации симуляций, которые производят большие наборы данных. Подходы на основе битовой карты и на основе квадродерева [33] были предложены соответственно для анализа численного вывода *in situ* и сокращения несущественных данных моделирования. Большинство из этих стратегий смогли снизить нагрузку на диск, но все еще требовали дискового пространства для оставшихся важных данных. В аналогичной работе [34] был использован VirtualGL в качестве инструмента для разработки *in situ* визуализации на суперкомпьютере, который обходит проблемы дискового хранилища и может непосредственно визуализировать моделируемые выходные сигналы. Эта функция визуализации в реальном времени поможет исследователям отслеживать прогресс и управлять ходом симуляции, а также вносить различные коррективы.

НАСТРОЙКА МОДЕЛИ

Рассмотрим далее, какие вероятности автор предлагает использовать при моделировании искусственного общества, созданного в среде разработки Visual Studio.

В работе [35] ранее уже рассматривался вопрос о моделировании общества в случае применения генома человека на ограниченной территории с целью выявления мутации в третьем поколении. Целью было исследовать – насколько быстро все население подвергнется мутации и как это отразится на будущих поколениях.

Такие вопросы при приведении опытов с редактированием генома человека беспокоят весь мир, особенно в связи с недавней разработкой нового метода генной инженерии – CRISPR/Cas9 технологии редактирования генома, что рассматривается в данной работе. Термин CRISPR означает «короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами» (англ. clustered regularly interspaced short palindromic repeats). Суть технологии CRISPR/Cas9 состоит в том, что белок Cas9 (CRISPR-ассоциированный белок 9), полученный из бактериальной иммунной системы, используется в качестве «молекулярных ножниц», создавая двухцепочечные разрывы ДНК в определенном участке гена, которые затем восстанавливаются по механизму направленной репарации. Это позволяет последовательно включать, удалять или перемещать фрагменты ДНК, например, удалять ненужные клетки, то есть производить комплементарное связывание РНК с нуклеиновыми кислотами чужеродных элементов, которые разрезаются белками Cas [35].

Стоит задуматься, как отредактированная с помощью CRISPR/Cas9 ДНК эмбриона человека будет передавать по наследству измененный геном, и какие изменения наследственности сможет повлечь за собой. Науки о человеке находятся на том этапе, когда развитие биотехнологий и лечение наследственных заболеваний может принять совершенно новые формы.

В работе [36] авторы призывают осмотрительно относиться к развитию генной инженерии и изменениям ДНК детей при планировании продолжения рода. Описывается положительное влияние использования технологии редактирования генома, которое заключается в эффективном подходе к лечению многих заболеваний человека, включая ВИЧ/СПИД, гемофилию, один из видов анемии и даже нескольких форм рака. Все методы, которые в настоящее время находятся на разных стадиях клинических испытаний, сосредоточены на изменении генетического материала соматических клеток, таких как Т-клетки (тип лейкоцитов). Мнение авторов заключается в том, что редактирование генома у человеческих эмбрионов с использованием современных технологий может иметь непредсказуемые последствия для будущих поколений, что делает такие вмешательства опасными и даже этически неприемлемыми. Однако, если все же в будущем эта технология будет применяться повсеместно, то распространение такой мутации может быть ускорено или, наоборот заторможено определенными рычагами. С другой стороны, есть вероятность вызвать общественный резонанс в отношении такого этического нарушения, что может помешать перспективной области развития терапии, а именно, создать генетические изменения, которые нельзя унаследовать. Создание биороботов или «сверх»-людей с помощью измененных ДНК также является одним из вызовов человечеству. Все чаще отмечается, что люди с одинаковой группой крови и схожими участками ДНК

имеют одинаковые пищевые аллергии, а также ряд тяжелых заболеваний, в том числе и онкологических.

Технология CRISPR значительно расширила границы исследований по редактированию генов человека, однако сложно предсказать ситуацию, при которой ее использование в человеческих эмбрионах даст терапевтическое преимущество по сравнению с существующими и развивающимися методами. Один из минусов такого метода – невозможность точно контролировать, сколько клеток модифицировано. Увеличение дозы используемой нуклеазы увеличило бы вероятность того, что мутированный ген будет исправлен (и не повлечет ряд наследуемых болезней), но это одновременно повышает риск сокращения участков в других местах генома, то есть истончения. Эту проблему частично решило использование белка SpCas9 (ассоциированный белок 9), который используется для создания разрывов в двойной спирали ДНК. Наряду с известными инструментами – цинк-пальцевыми нуклеазами (zinc-finger nucleases, ZFNs) и эффекторными нуклеазами, подобными активаторам транскрипции, (transcription-activator-like effector nucleases, TALENs), он является приоритетным компонентом системы редактирования генома человека, но по сравнению с последними он значительно расширяет каталог генетически приемлемых модельных организмов, например, его применение позволило вводить мультиплексные мутации у некоторых обезьян [37].

Положительный экспериментальный опыт описывается в работе китайских ученых Huang et al. [37]. Они провели ряд экспериментов на нежизнеспособных эмбрионах по редактированию гена, мутированного при β -талассемии. На определенном участке ДНК были вырезаны клетки, имеющие наследственные заболевания, и заменены на новые участки, не имеющие такой патологии. После применения технологии CRISPR/Cas9, оплодотворенная клетка-эмбрион перешла в стадию деления, где выявилось следующее: при делении клетка меняла отредактированные (замененные на новые здоровые) клетки на множество клеток, с такими же ДНК, перенося новые здоровые участки ДНК на нужные. Однако такие эксперименты вызывают ряд вопросов, и многие высказывают беспокойство, так как сейчас практически невозможно предсказать, какие мутации получит будущее общество.

ВЕРОЯТНОСТНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АОМ

Пусть задана популяция, в которой a – это агенты. Обозначим с помощью индексов агенты, рожденные без генетических вмешательств a_n^{nn} , где верхние индексы означают способ размножения родителей – n «natural», а нижний индекс – способ зачатия индивида a . У агентов, рожденных в результате вмешательства генной инженерии, назовем их «здоровая нация», индексы будут отличаться: для первого поколения верхние индексы будут неизменными, так как родители агента a имели обычный способ зарождения (без генного вмешательства), а нижние индексы будут отличаться. В случае использования редактирования генома у эмбриона назовем агент a_g^{nn} , где g – «genetic». Таким образом, через поколение эти две популяции могут смешиваться между собой. А через три поколения (в период t_3) мы будем иметь

6 типов скрещивания [38]. Варианты смешения генов популяций a_n^{nn} и a_g^{nn} будут заданы следующим образом:

a_n^{nn} скрещивание агентов a_n^{nn} обычным методом (1)

a_g^{nn} скрещивание агентов a_n^{nn} методом генной инженерии (2)

a_n^{ng} скрещивание агентов a_n^{nn} и a_g^{nn} обычным методом (3)

a_g^{ng} скрещивание агентов a_n^{nn} и a_g^{nn} методом генной инженерии (4)

Для третьего поколения мы будем иметь помимо (1)–(4) исходов

a_n^{gg} скрещивание агентов $a = \begin{cases} a_n^{ng} \\ a_g^{ng} \end{cases}$ второго уровня обычным методом (5)

a_g^{gg} скрещивание агентов $a = \begin{cases} a_n^{ng} \\ a_g^{ng} \end{cases}$ второго уровня методом генной инженерии (6).

Значение вероятности мутации будет меняться от поколения к поколению. Пока правовые ограничения отсутствуют в ряде стран, сложно строить модель, отталкиваясь от эмпирических данных.

В рассматриваемой модели вероятность того, что при создании семьи и продолжения рода агенты отдадут предпочтение альтернативе i , равна вероятности того, что полезность альтернативы i больше или равна полезности j или другой полезности набора J (см. уравнение 7). Мы можем упростить это предположение, так как в рассматриваемом случае – только две альтернативы, n и g , которые соответствуют типу размножения.

Рассмотрим вероятность выбора способа размножения у агентов, объединившихся в семью и планирующих продолжение рода.

$$prob_i = prob(U_i \geq U_j) \forall j \in j = 1, \dots, J; i \neq j \quad (7)$$

Метод бинарного выбора для рассматриваемой модели можно представить следующими уравнениями:

$$U_{n1} = U_n = \beta Z_n + v_n \quad (7)$$

$$U_{n2} = U_g = \beta Z_g + v_g, \quad (8)$$

где v_n и v_g – экстремумы функции полезности при выборе альтернативы n и g , соответственно.

$$\text{Вероятность } P_n = \frac{\exp(\beta Z_n)}{\exp(\beta Z_n) + \exp(\beta Z_g)} = \frac{1}{1 + \exp(\beta Z_g - \beta Z_n)} = \frac{1}{1 + \exp(\Delta U)}. \quad (9)$$

U_g – полезность, полученная агентом «семья» n при выборе альтернативы скрещивания i . Полезность каждой альтернативы зависит от набора альтернатив и индивидуальных предпочтений семьи, наследуемых болезней, доступности данной процедуры в стране, ее стоимости, рекомендаций со стороны наблюдаемых врачей и т.д. P_n – вероятность выбора агентами

альтернативы n ; βZ_n – функция полезности при рождении ребенка с альтернативой n ; βZ_g – функция полезности агентов, выбравших метод g . Таким образом, независимо от поколений, семья выбирает из двух альтернатив, однако можно усложнить модель, предсказывая неудачные опыты редактирования генома, что, в свою очередь, создаст смещение к выбору альтернативы n .

Обозначим как t_1 промежуток времени, в период которого возможны скрещивания двух первых уровней, см. рис. 1.

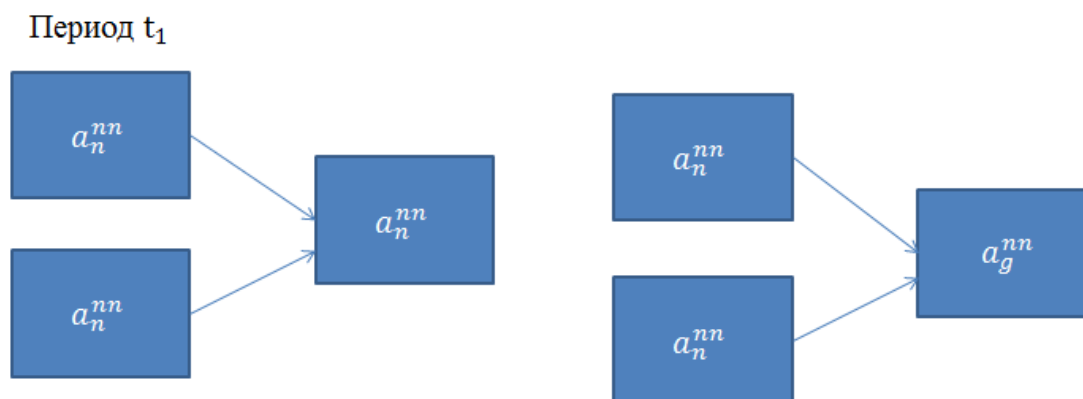


Рис. 1. Схема скрещивания агентов первого периода обычным методом и методом геной инженерии.

Таким образом, промежуток времени t_2 – это период, в котором возможны скрещивания, как двух первых уровней, так и следующих поколений, которые могли быть зачаты с помощью редактирования генома человека, более подробно схема размножения «второго» поколения представлена на рис. 2.

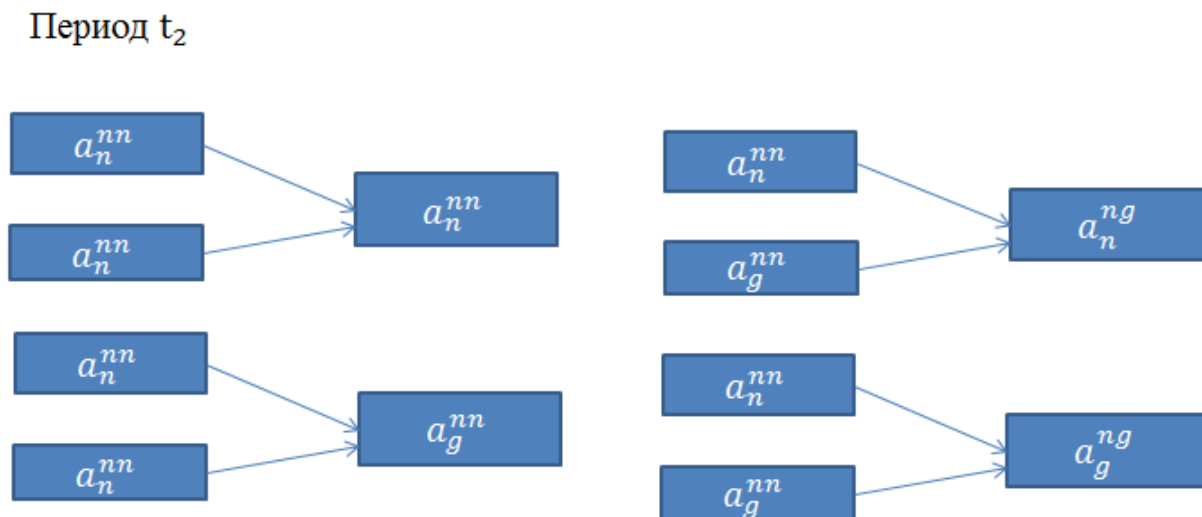


Рис. 2. Схема скрещивания агентов второго периода обычным методом и методом геной инженерии, с учетом преобладания в этой группе агентов с отредактированными ДНК в предыдущем поколении.

Под третьим поколением будем понимать промежуток времени t_3 , в котором явным образом может преобладать население, отдавшее предпочтение генной инженерии, родители и будущие потомки соответственно зачаты с помощью редактирования генома человека. Для этого поколения существенно значимыми являются агенты, представленные на рисунке 3.

Период t_3



Рис. 3. Схема скрещивания агентов третьего поколения обычным методом (справа) и методом генной инженерии (слева).

На рисунке 3 представлена схема скрещивания для двух новых типов агентов, появившихся во втором поколении. Стоит отметить, что здесь представлена только схема размножения между собой агентов нового типа, появившихся во втором периоде.

Обозначим как N – размер популяции агентов $N_1 \dots N_n$, для каждого следующего периода $t_1 \dots t_n$, индексы n – natural и g – genetic – это уровни мутации, l – длина стратегии. В качестве длины стратегии может быть выбран любой промежуток времени, но при этом $l \gg t_3$, так как нас интересует разновидность 6 типов агентов, последние два из которых появятся в третьем поколении.

В качестве ограничений в модели может быть взята привязка к территории – часть стран имеет ряд ограничений и запретов для вмешательства в ДНК человека.

В дальнейшем планируется рассмотреть вероятность скрещивания индивидуумов в зависимости от частоты генетических наследуемых болезней в регионе. К примеру, в неблагоприятной экологической ситуации и с высокой вероятностью передачи наследственных болезней, родители будут чаще выбирать способ размножения с помощью технологии CRISPR/Cas9 и изменения ДНК, нежели обычный способ. Рассматриваемым объектом в работе является агент с отредактированным геномом, принимающий решение наряду с агентами, не имеющими генных изменений, о продолжении популяции. Вероятностная модель показывает распределение агентов двух типов на определенной территории, с учетом их индивидуальных требований к продолжению рода: с использованием методов генной инженерии и без них. Возможно, у мутированных особей первого поколения будут проявляться совершенно непредсказуемые мутации на разных участках ДНК. Таким

образом, очевидно, что все будущие поколения, подвергшиеся генной инженерии, будут склонны к наибольшей мутации и частоте возникновения тяжелых заболеваний пациента. Автор предлагает рассмотреть вероятностную модель выбора продолжения популяции с использованием генного моделирования и без него.

В следующей работе планируется с использованием агент-ориентированного моделирования произвести адаптацию агентов и их скрещивания с разными типами заданной популяции (рожденные с измененным геном и рожденные обычным методом). После этого можно будет смоделировать последующие популяции уже со смешанным геномом. Такая модель распространения модифицированного генома поможет не только экономистам в прогнозировании общества будущего, но и биологам для дальнейшего предсказания возможных болезней и скорости распространения мутированных генов.

Имея данные конкретной страны о рождаемости и склонность семейной пары иметь генно-отредактированных детей, можно посчитать к какому году все население определенной территории будет иметь мутацию типа a_g^{gg} . Однако при таком моделировании необходимо учитывать миграционные потоки индивидуумов a_n^{nn} на территорию, где разрешено генное моделирование клеток ДНК по технологии CRISPR/Cas9 у эмбрионов. Следовательно, длина стратегии будет меняться и пропорционально зависеть от миграционных потоков. На данном этапе сложно судить, как гипотеза о населении земли индивидуумами с типом мутации a_g^{gg} приведет к возможным необратимым болезням, которые наследуются на уровне разных миграционных потоков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлен самостоятельно разработанный подход к прогнозированию распространения мутаций, связанных с редактированием генома человека (а именно – с помощью технологии CRISPR/Cas9). Подчеркивается, что агент-ориентированное моделирование является одним из передовых методов прогнозирования, причем изложенный подход может быть применен в качестве инструмента прогнозирования не только распространения отредактированного генома человека и возможных генетических отклонений у будущих поколений. Этот подход может быть полезным для прогнозирования и распространения различных заболеваний населения, например, в случае биологических войн, а также при моделировании других проблем химической и биологической безопасности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 19-18-00240.

ACKNOWLEDGEMENT

The work was supported by the grant of Russian Science Foundation (Project No. 19-18-00240).

Список литературы:

1. *Macal C.M.* // J. Simul. 2016. V. 10. No. 2. P. 144. DOI: 10.1057/jos.2016.7.
2. *Hellweger F.L., Clegg R.J., Clark, J.R. et al.* // Nat. Rev. Microbiol. 2016. V. 14. P. 461. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.62.
3. *Tesfatsion L.* Agent-based computational economics: a constructive approach to economic theory In: Handbook of Computational Economics. Eds L. Tesfatsion and K.L. Judd. Amsterdam: Elsevier, 2006. V. 2. P. 831.
4. *Caiani A., Russo A., Palestini A., Gallegati M.* Economics with Heterogeneous Interacting Agents: A Practical Guide to Agent-Based Modeling. Cham: Springer, 2016.
5. *Макаров В.Л., Бахмузин А.П.* Социальное моделирование – новый компьютерный прорыв (агент-ориентированные модели). М: Экономика, 2013. 295 с.
6. *Бахмузин А.П.* Агент-ориентированные модели экономики. М.: Экономика, 2008.
7. *McLane A.J., Semeniuk C., McDermid G.J., Marceau D.J.* // Ecol. Modell. 2011. V. 222. No. 8. P. 1544. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2011.01.020.
8. *McLane A.J., Semeniuk C., McDermid G.J. et al.* // Ecol. Modell. 2017. V. 354. P. 123. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2017.03.019.
9. *Гольцман М.Е., Сушко Е.Д., Доронина Л.О., Крученкова Е.П.* // Зоологический журнал. 2018. Т. 97. № 11. С. 1400. DOI: 10.1134/S0044513418110041.
10. *D'Souza R.M., Lysenko M., Marino S., Kirschner D.* // Proceedings of the 2009 Spring Simulation Multiconference. San Diego, CA: Society for Computer Simulation International, 2009. P. 21.
11. *Krekhov A., Grüniger J., Schlönvoigt R., Krüger J.* Towards in situ visualization of extreme-scale, agent-based, worldwide disease-spreading simulations. In: SIGGRAPH Asia 2015 Visualization in High Performance Computing. Kobe, 2015.
12. *Shi Z., Chapes S.K., Ben-Arieh D., Wu C.-H.* // PLoS ONE. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0161131.
13. *Macal C.M., North, M.J.* // J. Simul. 2010. V. 4 P. 151. DOI: 10.1057/jos.2010.3.
14. *Ausloos M., Dawid H., Merlone U.* Spatial interactions in agent-based modeling. In: Complexity and Geographical Economics. Eds P. Commendatore, S. Kayam, I. Kubin. Cham: Springer, 2015. P. 353. DOI: 10.1007/978-3-319-12805-4_14.
15. *Godfrey S.S., Bull, C.M., James R., Murray K.* // Behav. Ecol. Sociobiol. 2009. V. 63. P. 1045. DOI: 10.1007/s00265-009-0730-9.
16. *Crandall D.J., Backstrom L., Cosley D. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. P. 22436. doi: 10.1073/pnas.1006155107.
17. *Gorochowski T.E.* // Essays Biochem. 2016. V. 60. P. 325. DOI: 10.1042/EBC20160037.
18. *Gorochowski T.E., Richardson T.O.* How behaviour and the environment influence transmission in mobile groups. In: Temporal Network Epidemiology. Eds N. Masuda and P. Holme. 2017. Singapore: Springer, 2017. P. 17.
19. *Wilensky U., Evanston I.* Netlogo: Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling. Evanston, IL: Northwestern University, 1999. P. 49.
20. *Van Liedekerke P., Buttenschön A., Drasdo D.* Off-lattice agent-based models for cell and tumor growth: numerical methods, implementation, and applications. In: Numerical Methods and Advanced Simulation in Biomechanics and Biological Processes. Eds M. Cerrolaza, S. Shefelbine, and D. Garzón-Alvarado. London, UK; San Diego, CA; Cambridge, MA; Oxford, UK: Elsevier Academic Press, 2018. P. 245.
21. *Chooramun N., Lawrence P.J., Galea E.R.* // Saf. Sci. 2012. V. 50. P. 1685. DOI: 10.1016/j.ssci.2011.12.022.
22. *Li N., Verdolini K., Clermont G. et al.* // PLoS ONE. 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0002789.
23. *Wilensky U.* The Netlogo 6.1.0 User Manual. 1999-2019.

24. *Kiran M., Richmond P., Holcombe M. et al.* // Proceedings of 9th Int. Conf. on Autonomous Agents and Multiagent Systems: V. 1. Toronto, ON: International Foundation for Autonomous Agents and Multiagent Systems, 2010. P. 1633.
25. *Richmond P., Walker D., Coakley S., Romano D.* // Brief. Bioinform. 2010. V. 11. P. 334. DOI: 10.1093/bib/bbp073.
26. *D'Souza R.M., Lysenko M., Rahmani K.* // Proceedings of Agent 2007 Conference (Chicago, IL, 2017).
27. *Emonet T., Macal C.M., North M.J., Wickersham C.E., Cluzel, P.* // Bioinformatics. 2005. V. 21. P. 2714. DOI: 10.1093/bioinformatics/bti391.
28. *Dallon J.C.* // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2010. V. 15. P. 24. DOI: 10.1016/j.cocis.2009.05.007.
29. *Qu Z., Garfinkel A., Weiss J.N., Nivala M.* // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2011. V. 107 P. 21. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.06.004.
30. *Seekhao N., Shung C., JaJa J., Mongeau L., Li-Jessen N.Y.K.* // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 304. DOI: 10.3389/fphys.2018.00304.
31. *Seekhao N., Shung C., JaJa J., Mongeau L., Li-Jessen N.Y.* // IEEE Int. Parallel Distrib. Process. Symp. Workshops. 2016. P. 463. DOI: 10.1109/IPDPSW.2016.20.
32. *Rivi M., Calori L., Muscianisi G., Slavnic V.* In-situ visualization: state-of-the-art and some use cases. PRACE White Paper. 2012. <http://www.prace-ri.eu/visualisation/> (дата обращения 18.06.2019).
33. *Su Y., Wang Y., Agrawal G.* // Proceedings of 24th International Symposium on High-Performance Parallel and Distributed Computing. Portland, OR, 2015. P. 61.
34. *Seekhao N., JaJa J., Mongeau L., Li-Jessen N.Y.* // Supercomput. Front. Innov. 2017. V. 4. P. 68. DOI: 10.14529/jsfi170304.
35. *Wang H., La Russa M., Qi L.S.* CRISPR/Cas9 in Genome Editing and Beyond. Annual Review of Biochemistry. 2016. V. 85. P. 227. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014607>.
36. *Lanphier E., Urnov F., Haecker S-H., Werner M., Smolenski J.* // Nature News Nature Publishing Group. 2015. V. 519. Iss. 7544.
37. *Liang P., Xu Y., Zhang X. et al.* // Protein Cell. 2015. V. 6. P. 363. DOI:10.1007/s13238-015-0153-5.
38. *Бурилина М.А.* // Наукоемкие технологии. 2018. Т. 19. № 8. С. 35. DOI 10.18127/j19998465-201808-05.

References:

1. *Macal C.M.* // J. Simul. 2016. V. 10. No. 2. P. 144. DOI: 10.1057/jos.2016.7.
2. *Hellweger F.L., Clegg R.J., Clark, J.R. et al.* // Nat. Rev. Microbiol. 2016. V. 14. P. 461. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.62.
3. *Tesfatsion L.* Agent-based computational economics: a constructive approach to economic theory In: Handbook of Computational Economics. Eds L. Tesfatsion and K.L. Judd. Amsterdam: Elsevier, 2006. V. 2. P. 831.
4. *Caiani A., Russo A., Palestrini A., Gallegati M.* Economics with Heterogeneous Interacting Agents: A Practical Guide to Agent-Based Modeling. Cham: Springer, 2016.
5. *Makarov V.L., Bakhtizin A.R.* Social modeling is a new computer breakthrough (agent-based models). M.: Ekonomika, 2013. 295 p. [in Russian].
6. *Bakhtizin A.R.* Economics agent-based models. M.: Ekonomika, 2008 [in Russian].
7. *McLane A.J., Semeniuk C., McDermid G.J., Marceau D.J.* // Ecol. Modell. 2011. V. 222. No. 8. P. 1544. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2011.01.020.
8. *McLane A.J., Semeniuk C., McDermid G.J. et al.* // Ecol. Modell. 2017. V. 354. P. 123. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2017.03.019.

9. *Goltsman M.E., Sushko E.D., Doronina L.O., Kruchenkova E.P.* // Zoologicheskii zhurnal [Zoological journal]. 2018. V. 97. No. 11. P. 1400 [in Russian]. DOI: 10.1134/S0044513418110041
10. *D'Souza R.M., Lysenko M., Marino S., Kirschner D.* // Proceedings of the 2009 Spring Simulation Multiconference. San Diego, CA: Society for Computer Simulation International, 2009. P. 21.
11. *Krekhov A., Grüniger J., Schlönvoigt R., Krüger J.* Towards in situ visualization of extreme-scale, agent-based, worldwide disease-spreading simulations. In: SIGGRAPH Asia 2015 Visualization in High Performance Computing. Kobe, 2015.
12. *Shi Z., Chapes S.K., Ben-Arieh D., Wu C.-H.* // PLoS ONE. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0161131.
13. *Macal C.M., North, M.J.* // J. Simul. 2010. V. 4 P. 151. DOI: 10.1057/jos.2010.3.
14. *Ausloos M., Dawid H., Merlone U.* Spatial interactions in agent-based modeling. In: Complexity and Geographical Economics. Eds P. Commendatore, S. Kayam, I. Kubin. Cham: Springer, 2015. P. 353. DOI: 10.1007/978-3-319-12805-4_14.
15. *Godfrey S.S., Bull, C.M., James R., Murray K.* // Behav. Ecol. Sociobiol. 2009. V. 63. P. 1045. DOI: 10.1007/s00265-009-0730-9.
16. *Crandall D.J., Backstrom L., Cosley D. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. P. 22436. doi: 10.1073/pnas.1006155107.
17. *Gorochowski T.E.* // Essays Biochem. 2016. V. 60. P. 325. DOI: 10.1042/EBC20160037.
18. *Gorochowski T.E., Richardson T.O.* How behaviour and the environment influence transmission in mobile groups. In: Temporal Network Epidemiology. Eds N. Masuda and P. Holme. 2017. Singapore: Springer, 2017. P. 17.
19. *Wilensky U., Evanston I.* Netlogo: Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling. Evanston, IL: Northwestern University, 1999. P. 49.
20. *Van Liedekerke P., Buttenschön A., Drasdo D.* Off-lattice agent-based models for cell and tumor growth: numerical methods, implementation, and applications. In: Numerical Methods and Advanced Simulation in Biomechanics and Biological Processes. Eds M. Cerrolaza, S. Shefelbine, and D. Garzón-Alvarado. London, UK; San Diego, CA; Cambridge, MA; Oxford, UK: Elsevier Academic Press, 2018. P. 245.
21. *Chooramun N., Lawrence P.J., Galea E.R.* // Saf. Sci. 2012. V. 50. P. 1685. DOI: 10.1016/j.ssci.2011.12.022.
22. *Li N., Verdolini K., Clermont G. et al.* // PLoS ONE. 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0002789.
23. *Wilensky U.* The Netlogo 6.1.0 User Manual. 1999-2019.
24. *Kiran M., Richmond P., Holcombe M. et al.* // Proceedings of 9th Int. Conf. on Autonomous Agents and Multiagent Systems: V. 1. Toronto, ON: International Foundation for Autonomous Agents and Multiagent Systems, 2010. P. 1633.
25. *Richmond P., Walker D., Coakley S., Romano D.* // Brief. Bioinform. 2010. V. 11. P. 334. DOI: 10.1093/bib/bbp073.
26. *D'Souza R.M., Lysenko M., Rahmani K.* // Proceedings of Agent 2007 Conference (Chicago, IL, 2017).
27. *Emonet T., Macal C.M., North M.J., Wickersham C.E., Cluzel, P.* // Bioinformatics. 2005. V. 21. P. 2714. DOI: 10.1093/bioinformatics/bti391.
28. *Dallon J.C.* // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2010. V. 15. P. 24. DOI: 10.1016/j.cocis.2009.05.007.
29. *Qu Z., Garfinkel A., Weiss J.N., Nivala M.* // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2011. V. 107 P. 21. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.06.004.
30. *Seekhao N., Shung C., JaJa J., Mongeau L., Li-Jessen N.Y.K.* // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 304. DOI: 10.3389/fphys.2018.00304.
31. *Seekhao N., Shung C., JaJa J., Mongeau L., Li-Jessen N.Y.* // IEEE Int. Parallel Distrib. Process. Symp. Workshops. 2016. P. 463. DOI: 10.1109/IPDPSW.2016.20.

32. *Rivi M., Calori L., Muscianisi G., Slavnic V.* In-situ visualization: state-of-the-art and some use cases. PRACE White Paper. 2012. <http://www.prace-ri.eu/visualisation/> (дата обращения 18.06.2019).
33. *Su Y., Wang Y., Agrawal G.* // Proceedings of 24th International Symposium on High-Performance Parallel and Distributed Computing. Portland, OR, 2015. P. 61.
34. *Seekhao N., JaJa J., Mongeau L., Li-Jessen N.Y.* // Supercomput. Front. Innov. 2017. V. 4. P. 68. DOI: 10.14529/jsfi170304.
35. *Wang H., La Russa M., Qi L.S.* CRISPR/Cas9 in Genome Editing and Beyond. Annual Review of Biochemistry. 2016. V. 85. P. 227. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014607>.
36. *Lanphier E., Urnov F., Haecker S-H., Werner M., Smolenski J.* // Nature News Nature Publishing Group. 2015. V. 519. Iss. 7544.
37. *Liang P., Xu Y., Zhang X. et al.* // Protein Cell. 2015. V. 6. P. 363. DOI:10.1007/s13238-015-0153-5.
38. *Burilina M.A.* // Naukoyomkiye tekhnologii [High-end technology]. 2018. V. 19. No. 8. P. 35. DOI 10.18127/j19998465-201808-05.