

УДК 612.519.876.5:577.29

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/17>

МЕТОДЫ И ДОСТИЖЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ КЛЕТКИ

©**Чиряпкин А. С.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, alexey.chiriapkin@yandex.ru

©**Глушко А. А.**, ORCID: 0000-0001-7465-5657, канд. фармацевт. наук, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, alexander.glushko@lcmmp.ru

©**Чиряпкин В. С.**, ORCID: 0000-0003-4807-591X, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, chiryapkin.v@yandex.ru

©**Гендугов Т. А.**, ORCID: 0000-0002-7447-8328, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Пятигорск, Россия, timbirlei2008@rambler.ru

METHODS AND ACHIEVEMENTS OF COMPUTER SIMULATION OF CELL

©**Chiriapkin A.**, ORCID: 0000-0001-8207-2953, Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, alexey.chiriapkin@yandex.ru

©**Glushko A.**, ORCID: 0000-0001-7465-5657, Ph.D., Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, alexander.glushko@lcmmp.ru

©**Chiriapkin V.**, ORCID: 0000-0003-4807-591X, Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, chiryapkin.v@yandex.ru

©**Gendugov T.**, ORCID: 0000-0002-7447-8328, Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, timbirlei2008@rambler.ru

Аннотация. Компьютерное моделирование является бурно развивающимся методом научных исследований. Сейчас проводятся вычислительные эксперименты в различных областях человеческой деятельности, в том числе в медицинской и фармацевтической. В данной статье рассматриваются современные достижения и научные подходы компьютерного моделирования клеточной стенки, а также трехмерной достоверной клеточной системы, которая поможет ученым исследовать клеточные процессы. В частности, разработав такую компьютерную модель, ученые смогут изучать механизмы развития заболеваний и действия лекарственных препаратов.

Abstract. Computer simulation is a rapidly developing method of scientific researches. Currently, computational experiments are being conducted in various fields of human activity, including medical and pharmaceutical. This article discusses the latest achievements and scientific approaches of computer modeling of the cell wall, as well as three-dimensional reliable cell system that will help scientists to study cell processes. In particular, by developing such a computer model, scientists will be able to study the mechanisms of developing diseases and the action of drugs.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, клеточная стенка, клетка, фармация, медицина.

Keywords: computer simulation, cell wall, cell, pharmacy, medicine.

Объяснение происходящих биохимических явлений в различных биологических системах на молекулярном уровне с помощью математических и физико-химических подходов предлагалось учеными с начала 20 века. В это время стали зарождаться и

развиваться первые теории, описывающие физико-химические основы функционирования биологических систем. С появлением электронно-вычислительных машин появилась возможность моделировать первые межмолекулярные взаимодействия. Далее с развитием электронно-вычислительных машин и написанием новых компьютерных программ, которые включали все более сложные вычислительные алгоритмы взаимодействия исследуемых частиц, ученые стали моделировать системы с большим числом атомов. Таким образом, рассматривались все более сложные биологические системы. В настоящее время исследователями проводится компьютерное моделирование различных по масштабу структурной организации биологических систем, начиная от лиганд-рецепторного взаимодействия вплоть до функционирования сложных систем, состоящих из связанных между собой большого числа клеток различных типов [1]. На данный момент актуальность использования компьютерного вычислительного подхода в научных исследованиях приобретает всё большую значимость в научном мире. Это связано в первую очередь с развитием электронно-вычислительных машин. Происходит постепенное повышение производительности используемых учеными компьютеров в своих научных исследованиях. Также следует отметить, что на современном этапе развития человечества электронные технологии занимают важную роль в деятельности человека. Сейчас ученый всё чаще прибегает к вычислительным исследованиям и следит за тенденциями их применения и развития, а также активно изучают современные компьютерные методы анализа [2, 3].

Одним из главных структурных составляющих клетки является клеточная мембрана. Эта биологическая оболочка состоит главным образом из фосфолипидов, которые образуют двойной молекулярный слой. Также в структуру клеточной мембраны включены белки, которые выполняют различные функции жизнедеятельности клетки. Клеточная мембрана является одним из основных механизмов регуляции биохимических процессов в клетке. Она селективно координирует скорость проникновения различных биологических соединений в клетку, тем самым осуществляя обмен веществ с окружающей средой. Двойной молекулярный слой, например, участвует в высвобождении синтезированных внутриклеточных ферментов в окружающую среду, в поддержании оптимального значения водородного показателя внутриклеточной среды [4]. Понимание процессов функционирования клеточной мембраны является важным элементом в медико-биологических исследованиях. В настоящее время с помощью компьютерного моделирования представляется возможным изучать на атомном уровне различные биохимические процессы бислоя. Такое компьютерное исследование позволяет в деталях наблюдать за динамикой интересующих ученого происходящих мембранных процессов при различных вводимых в модель физико-химических параметров. Полученные данные в ходе компьютерного моделирования представляют высокую ценность на этапе прогнозирования поведения клеточной мембраны в ответ на различные физико-химические факторы, а также в изучении различных мембранных теорий.

В ходе компьютерного моделирования свойств клеточных мембран используют различные силовые поля. Например, такие силовые поля как GAFF [5], CHARMM27 [6], но они не являются высоко специфическими для моделирования бислоя. В 2007 году было предложено новое силовое поле Martini, которое можно использовать для компьютерного исследования биохимических свойств клеточной мембраны. Martini - это крупнозернистое силовое поле, в котором молекулярная последовательность моделируемых соединений разделена по принципу полярности. Данный подход исследования позволяет снизить количество считающихся атомов изучаемой системы, при этом значительно уменьшается время, необходимое для моделирования масштабных биосистем. Точность расчетов при этом

заметно не страдает [7, 8]. Это силовое поле подходит для проведения молекулярной динамики белков, полимеров, РНК, ДНК, а также для моделирования процесса слияния липосом с содержащимися внутри них лекарственными веществами с клеточной мембраной. В 2017 году Андреас Майер со своими коллегами провели масштабное компьютерное моделирование слияние мембран клеток, используя силовое поле Martini [9]. Результаты этого исследования могут найти в дальнейшем широкое применение в биотехнологии и в изучении механизмов межмембранного взаимодействия клеток.

Уже давно ведутся исследования по моделированию липидных мембран клеток. В 2016 году ученые Московского физико-технического института использовали новый подход моделирования, который способен быстро и точно прогнозировать ответную реакцию клеточных мембран на воздействие на них лекарственных препаратов и токсинов. Выбранный алгоритм процесса моделирования прослеживает полное численное описание происходящих изменений в моделируемой системы, а затем предложенный учеными способ обработки результатов моделирования выделяет наиболее важные в конкретном исследовании данные. При этом снижается массив обрабатываемых данных в 10 раз. Методика была проверена на липидной молекуле диолеоилфосфатидилхолина [10]. Лекарственные препараты для оказания фармакологического или же токсического эффекта зачастую должны преодолеть клеточную мембрану, главными компонентами которой являются липиды. Изучение поведения липидов вплоть до атомного уровня при таком подходе исследования может позволить ученым спрогнозировать влияние лекарственных средств и токсинов на клеточную мембрану. Результаты таких исследований ускоряют поиск новых лекарственных препаратов, взаимодействующих с клеточной мембраной. Следует отметить, что в одном из механизмов старения человека лежат механизмы изменения структуры мембран клеток. Следовательно, данные компьютерного моделирования липидной мембраны могут расширить знания об этом возрастном процессе.

В структуре клеточной мембраны возникают липидные поры. Данные образования участвуют в регуляции проницаемости бислоя, а также могут являться результатом воздействия внешних сил на уровне клеточной мембраны [11]. В Институте Биоорганической химии в 2017 году было изучено формирование пор в липидных мембранах. Сформулированная теория порообразования в этих исследованиях построена на основе данных, полученных методом молекулярного моделирования. Известно, что перенос веществ через липидную мембрану может быть сопряжен с образованием пор. При этом остаётся неизвестным механизм перестройки структурных компонентов липидной мембраны, который в итоге формирует пору. В работах Института Биоорганической химии описывается процесс поглощения первоначально сформированной поры в компонентах липидной мембраны. Данные результаты были получены путем моделирования формирования пор в липидных мембранах методом молекулярной динамики. На основе полученных данных представляется возможным усовершенствовать современную теорию, объясняющую возникновение пор в липидной мембране. Учеными было сделано предположение, что возникновение пор сопряжено с образованием гидрофобного дефекта в мембране при небольших радиусах пор. В ходе осуществленных исследований научный коллектив обосновал и показал процесс перехода поверхности пор от гидрофобного до гидрофильного состояния, были проведены расчеты изменения энергетического барьера моделируемой биосистемы. В итоге исследователи пришли к выводу, что при изменении радиуса поры линейное натяжение в бислое на границе поры зависит от её радиуса. Экспериментальные данные далее подтвердили обоснованность выдвинутой порообразующей теории [12, 13].

Структурной элементарной единицей живого организма является клетка, кроме вирусов и вироидов. Понимание тончайших механизмов функционирования такой микросистемы жизни, а также деталей взаимодействия клеток между собой и с факторами окружающей среды открывает обширные возможности в различных видах человеческой деятельности. В медицине возможность моделирования клеток в перспективе позволяет виртуально изучать одноклеточные организмы, которые являются этиотропной причиной многих заболеваний человека, и анализировать клеточные процессы в патологических клетках макроорганизма. Например, можно будет изучать работу макрофагов и других иммунных клеток. В области фармации с использованием компьютерного конструирования клеток человека станет возможным точное прогнозирование действия спроектированной потенциально фармакологически активной молекулы на клетки-мишени человека. Также путем моделирования биохимических процессов клетки можно будет проверять достоверность выдвигаемых учеными клеточных теорий. Такое виртуальное изучение биосистем позволяет на мельчайшем уровне рассмотреть и проследить динамику происходящих биохимических клеточных явлений [14].

Одной из первых работ в области моделирования клетки является работа Харолда Моровица, ученого из Йельского университета, который в 1984 г предложил вычислительный алгоритм для моделирования бактерии *Mycoplasma* [15].

Идеи моделирования достоверной клеточной системы продолжались и развивались с конца 20 в. Большой прорыв в данной области исследований произошёл в 2012 г. Ученые из Стэнфордского университета заявили, что им удалось создать первую в мире полноценную вычислительную модель живой клетки, выступающей целостным организмом. В качестве объекта моделирования была выбрана бактерия *Mycoplasma genitalium* – это простейший паразитирующий микроорганизм, который наиболее часто поражает мочеполовую систему человека. *Mycoplasma genitalium* имеет 525 генов, что является небольшим геномом из ныне известных организмов, именно поэтому он был выбран исследователями в качестве первоначального объекта моделирования. Ученые провели огромную работу по сбору воедино всех имеющихся данных о функционировании клеточной системы, от них требовалось глубокое понимание механизмов организации биологических процессов внутри *Mycoplasma genitalium*. Финальная модель включает свыше 1900 экспериментально полученных параметров. Исследователи разделили происходящие в клеточном организме биологические процессы на 28 модулей (например, модуль метаболизма, транскрипции), обладающих своими уникальными алгоритмами работы. В конце полученные модули были соединены между собой для создания целостного функционирующего организма.

Модули в спроектированной системе взаимодействуют между собой, и при этом происходит обмен между ними информацией об различных переменных вычислительной системы с интервалом в 1 секунду. В итоге представляется возможным выполнить моделирование всего клеточного цикла организма [16]. В 2015 г были опубликованы другие работы по совершенствованию механизмов и алгоритмов компьютерного моделирования в микробиологии [17, 18].

В настоящее время продолжают исследования по доведению клеточной модели до максимально естественного поведения. Создаваемая такая компьютерная биосистема даёт возможность исследователям проникнуть в детали происходящих процессов в простейшем организме, которые не представляется возможным изучить экспериментально. По результатам компьютерного моделирования можно проследить динамику происхождения и развития разнообразных биохимических процессов в клетке. При изменении каких-либо параметров моделируемой системы возможно изучать интересующие исследователя

клеточные феномены. Созданная британскими учеными модель *Mycoplasma genitalium* – это начальный этап для дальнейшего компьютерного всестороннего клеточного моделирования тканей и органов человека.

Ученые Коннектикутского университета здравоохранения, расположенного в США, с 1999 года разрабатывают пакет программного обеспечения (ППО) VCell, который предназначен для моделирования биологических процессов клетки. Последняя версия VCell v.7.1 вышла в ноябре 2018 г. Данный ППО включает широкий спектр молекулярных механизмов моделирования различных клеточных процессов, например, кинетику химических реакций, диффузию, мембранный транспорт. В программный код включены как детерминистические, так и стохастические математические алгоритмы, поддерживающие согласованность моделирования клетки. Особенностью VCell является возможность преобразования изображения сложных клеточных геометрий с микроскопа в автоматически создаваемый программой алгоритм по переносу клеточного строения в моделированную систему.

Таким образом, осуществляется непосредственный перенос экспериментальных данных в вычислительную модель клетки. К тому же у исследователей есть возможность написания собственного программного кода, включаемого в вычислительный алгоритм VCell. Всё это создаёт высокую гибкость моделируемого биологического процесса и возможность пользоваться данным ППО ученым, которые не владеют хорошо программированием. VCell работает с множеством различных типов входных и выходных данных, присутствует интерфейс визуализации получаемых данных моделирования [19-21].

Результаты таких компьютерных исследований могут быть использованы для оценки клеточных теорий, предсказания ответных реакций клетки на модулируемые параметры изучаемой системы, с целью расширения знаний о процессах, происходящих в клетках, а также в изучении влияния лекарственных веществ на клеточном уровне.

Создание трехмерной динамической модели клетки является важным этапом в развитии биологических и смежных с ней дисциплин. Такая модель поможет ученым в области медицины и фармации разобраться в механизмах развития заболеваний и действия лекарственных препаратов.

Список литературы:

1. Чиряпкин А. С., Глушко А. А. Математическое моделирование в области медицины и фармации // Ростовский научный журнал. 2019. № 3. С. 343-351.
2. Шилов М. А., Веселов В. В. Компьютерное моделирование молекулярных систем методом молекулярной динамики. Иваново: ИГТА, 2010. 168 с.
3. Schlecht M. F. Molecular Modeling on the PC with 3.5 Disk. John Wiley & Sons, Inc., 1998.
4. Иванов В. Г., Берестовский Т. Н. Липидный бислой биологических мембран. М.: Наука, 1982.
5. Wang J., Wolf R. M., Caldwell J. W., Kollman P. A., Case D. A. Development and testing of a general amber force field // J. Comput. Chem. 2004. V. 25. P. 1157–1174. DOI: 10.1002/jcc.20035.
6. Feller S. E., Mackerell A. D. An Improved Empirical Potential Energy Function for Molecular Simulations of Phospholipids // J. Phys. Chem. B. 2000. V. 104. P. 7510-7515. DOI: 10.1021/jp0007843.

7. Marrink S. J., Risselada H. J., Yefimov S. et al. The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2007. V. 111. P. 7812–7824. DOI: 10.1021/jp071097f.
8. Davis R. S., Sunil Kumar P. B., Sperotto M. M., Laradji M. Predictions of Phase Separation in Three-Component Lipid Membranes by the MARTINI Force Field // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2013. V. 117. P. 4072–4080. DOI: 10.1021/jp4000686.
9. D'Agostino M., Risselada H. J., Lürick A., Ungermann C., Mayer A. A tethering complex drives the terminal stage of SNARE-dependent membrane fusion // *Nature*. 2017. V. 551. P. 634–638. DOI: 10.1038/nature24469.
10. Buslaev P., Gordeliy V., Grudinin S., Gushchin I. Principal Component Analysis of Lipid Molecule Conformational Changes in Molecular Dynamics Simulations // *J. Chem. Theory Comput.* 2016. V.12. P. 1019–1028. DOI: 10.1021/acs.jctc.5b01106.
11. Антонов В. Ф. Биофизика. М.: ВЛАДОС, 2006. 287 с.
12. Akimov S. A., Volynsky P. E., Galimzyanov T. R., Kuzmin P. I., Pavlov K. V., Batishchev O. V. Pore formation in lipid membrane I: Continuous reversible trajectory from intact bilayer through hydrophobic defect to transversal pore // *Sci Rep*. 2017. V. 7. P. 12152. DOI: 10.1038/s41598-017-12127-7.
13. Akimov S. A., Volynsky P. E., Galimzyanov T. R., Kuzmin P. I., Pavlov K. V., Batishchev O. V. Pore formation in lipid membrane II: Energy landscape under external stress // *Sci Rep*. 2017. V. 7. P. 12509. DOI: 10.1038/s41598-017-12749-x.
14. Buck T. E., Li J., Rohde G. K., Murphy R. F. Toward the virtual cell: Automated approaches to building models of subcellular organization "learned" from microscopy images // *BioEssays*. 2012. V. 34. P. 791-799. DOI: 10.1002/bies.201200032.
15. Fraser C. M., Gocayne J. D., White O. et al. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium* // *Science*. 1995. V. 270. P. 397–403. DOI: 10.1126/science.270.5235.397.
16. Karr J. R., Sanghvi J. C., Macklin D. N., Gutschow M. V., Jacobs J. M., Bolival B., Assad-Garcia N., Glass J. I., Covert M. W. A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype // *Cell*. 2012. V. 150. P. 389–401. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.044.
17. Клименко А. И., Мустафин З. С., Чеканцев А. Д., Зудин Р. К., Матушкин Ю. Г., Лашин С. А. Современные подходы к математическому и компьютерному моделированию в микробиологии // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015. V.19. P. 745-752. DOI: 10.18699/VJ15.095.
18. Karr J. R., Takahashi K., Funahashi A. The principles of whole-cell modeling, *Current Opinion in Microbiology* // *Current Opinion in Microbiology*. 2015. V. 27. P. 18-24. DOI: 10.1016/j.mib.2015.06.004.
19. Loew L., Schaff J. The Virtual Cell: a software environment for computational cell biology // *Trends in Biotechnology*. 2001. V. 19. P. 401-406. DOI: 10.1016/S0167-7799(01)01740-1.
20. Moraru I. I., Schaff J. C., Slepchenko B. M., Blinov M. L., Morgan F., Lakshminarayana A., Gao F., Li Y., Loew L. M. Virtual Cell modelling and simulation software environment // *IET Systems Biology*. 2008. V. 2. P. 352–362. DOI: 10.1049/iet-syb:20080102.
21. Schaff J. C., Vasilescu D., Moraru I. I., Loew L. M., Blinov M. L. Rule-based modeling with Virtual Cell // *Bioinformatics*. 2016. V. 15. P. 2880-2882. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw353.

References:

1. Chiriapkin, A. S., & Glushko, A. A. (2019). Mathematical modeling in the field of medicine and pharmacy. *Rostov scientific journal*, (3). 343-351. (in Russian).
2. Shilov, M. A., & Veselov, V. V. (2010). Computer simulation of molecular systems by molecular dynamics method. Ivanovo, 168. (in Russian).
3. Schlecht, M. F. (1998). *Molecular Modeling on the PC with 3.5 Disk*. John Wiley & Sons, Inc.
4. Ivanov, V. G., & Berestovsky, T. N. (1982). Lipid bilayer of biological membranes. Moscow: Science. (in Russian).
5. Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *J. Comput. Chem*, (25). 1157-1174. doi:10.1002/jcc.20035.
6. Feller, S. E., & Mackerell, A. D. (2000). An Improved Empirical Potential Energy Function for Molecular Simulations of Phospholipids. *J. Phys. Chem. B*, (104). 7510-7515. doi:10.1021/jp0007843.
7. Marrink, S. J., Risselada, H. J., & Yefimov, S. et al. (2007). The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, (111). 7812-7824. doi:10.1021/jp071097f.
8. Davis, R. S., Sunil Kumar, P. B., Sperotto, M. M., & Laradji, M. (2013). Predictions of Phase Separation in Three-Component Lipid Membranes by the MARTINI Force Field. *The Journal of Physical Chemistry B*, (117). 4072-4080. doi:10.1021/jp4000686.
9. D'Agostino, M., Risselada, H. J., Lürick, A., Ungermann, C., & Mayer, A. (2017). A tethering complex drives the terminal stage of SNARE-dependent membrane fusion. *Nature*, 551. 634-638. doi:10.1038/nature24469.
10. Buslaev P., Gordeliy V., Grudinin S., Gushchin I. (2016). Principal Component Analysis of Lipid Molecule Conformational Changes in Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput*, (12). 1019-1028. doi:10.1021/acs.jctc.5b01106.
11. Antonov, V. F. (2006). Biophysics: studies. for University students. Moscow, 287. (in Russian).
12. Akimov, S. A., Volynsky, P. E., Galimzyanov, T. R., Kuzmin, P. I., Pavlov, K. V., & Batishchev, O. V. (2017). Pore formation in lipid membrane I: Continuous reversible trajectory from intact bilayer through hydrophobic defect to transversal pore. *Sci Rep*, (7). 12152. doi:10.1038/s41598-017-12127-7.
13. Akimov, S. A., Volynsky, P. E., Galimzyanov, T. R., Kuzmin, P. I., Pavlov, K. V., & Batishchev, O. V. (2017). Pore formation in lipid membrane II: Energy landscape under external stress. *Sci Rep*, (7). 12509. doi:10.1038/s41598-017-12749-x.
14. Buck, T. E., Li J., Rohde, G. K., Murphy, R. F. (2012). Toward the virtual cell: Automated approaches to building models of subcellular organization "learned" from microscopy images. *BioEssays*, (34). 791-799. doi:10.1002/bies.201200032.
15. Fraser, C. M., Gocayne, J. D., & White, O. et al. (1995). The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*. V. 270. P. 397-403. doi:10.1126/science.270.5235.397.
16. Karr, J. R., Sanghvi, J. C., Macklin, D. N., Gutschow, M. V., Jacobs, J. M., Bolival, B., Assad-Garcia, N., Glass, J. I., & Covert, M. W. (2012). A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype. *Cell*, (150). 389-401. doi:10.1016/j.cell.2012.05.044.
17. Klimentko, A. I., Mustafin, Z. S., Chekantsev, A. D., R. K. Zudin, Yu. G. & Matushkin, S. A. (2015). Lashin Modern approaches to mathematical and computer modeling in Microbiology. *Vavilov journal of genetics and plant breeding*, (19). 745-752. doi:10.18699/VJ15.095.

18. Karr, J. R., Takahashi, K., & Funahashi, A. (2015). The principles of whole-cell modeling, *Current Opinion in Microbiology*, (27), 18-24. doi:10.1016/j.mib.2015.06.004.
19. Loew, L., & Schaff, J. (2001). The Virtual Cell: a software environment for computational cell biology. *Trends in Biotechnology*, (19), 401-406. doi:10.1016/S0167-7799(01)01740-1.
20. Moraru, I. I., Schaff, J. C., Slepchenko, B. M., Blinov, M. L., Morgan, F., Lakshminarayana, A., Gao, F., Li, Y., & Loew, L. M. (2008). Virtual Cell modelling and simulation software environment. *IET Systems Biology*, (2), 352-362. doi:10.1049/iet-syb:20080102.
21. Schaff, J. C., Vasilescu, D., Moraru, I. I., Loew, L. M., & Blinov, M. L. (2016). Rule-based modeling with Virtual Cell. *Bioinformatics*, (15), 2880-2882. doi:10.1093/bioinformatics/btw353.

Работа поступила
в редакцию 04.04.2019 г.

Принята к публикации
08.04.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Чиряпкин А. С., Глушко А. А., Чиряпкин В. С., Гендугов Т. А. Методы и достижения компьютерного моделирования клетки // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 128-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/17>.

Cite as (APA):

Chiriapkin, A., Glushko, A., Chiriapkin, V., & Gendugov, T. (2019). Methods and Achievements of Computer Simulation of Cell. *Bulletin of Science and Practice*, 5(5), 128-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/17>. (in Russian).