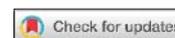


БИОИНФОРМАТИКА BIOINFORMATICS



УДК 004.6
<https://doi.org/10.37661/1816-0301-2021-18-1-105-122>

Оригинальная статья
Original Paper

Комплексный анализ данных при исследовании сложных биомолекулярных систем

Н. Н. Яцков[✉], В. В. Апанасович

Белорусский государственный университет,
пр. Независимости, 4, 220030, Минск, Беларусь
[✉]E-mail: yatskou@bsu.by

Аннотация. Развитие биомолекулярных технологий напрямую связано с разработкой эффективных методов и алгоритмов обработки большого объема информации, получаемой с помощью современного высокопроизводительного экспериментального оборудования. В числе приоритетных задач – разработка перспективных инструментов анализа и интерпретации биофизической информации с использованием методов анализа больших данных и компьютерных моделей.

Предложен комплексный подход к обработке больших наборов данных на основе методов интеллектуального анализа данных и имитационного моделирования, позволяющий определять параметры биофизических и оптических процессов, происходящих в сложных биомолекулярных системах. Идея комплексного подхода состоит в использовании имитационного моделирования биофизических процессов, протекающих в объекте исследования, сравнении отобранных методами снижения размерности смоделированных и наиболее информативных экспериментальных данных, определении характеристик исследуемых процессов с применением алгоритмов интеллектуального анализа данных.

Рассмотрено применение разработанного подхода для исследования биомолекулярных систем в экспериментах флуоресцентной спектроскопии. Эффективность алгоритмов подхода проверена в ходе анализа смоделированных и экспериментальных данных, представляющих системы молекул и белков. Применение комплексного анализа повышает эффективность исследования биофизических систем в ходе анализа больших данных.

Ключевые слова: биомолекулярная система, биофизические процессы, имитационное моделирование, интеллектуальный анализ данных, флуоресцентная спектроскопия с временным разрешением, флуоресцентная флукуационная спектроскопия

Для цитирования. Яцков, Н. Н. Комплексный анализ данных при исследовании сложных биомолекулярных систем / Н. Н. Яцков, В. В. Апанасович // Информатика. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 105–122. <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2021-18-1-105-122>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию | Received 04.11.2020
Подписана в печать | Accepted 05.01.2021
Опубликована | Published 26.03.2021

Data analysis in complex biomolecular systems

Mikalai M. Yatskou[✉], Vladimir V. Apanasovich

Belarusian State University,
av. Nezaliezhnasti, 4, 220030, Minsk, Belarus
[✉]E-mail: yatskou@bsu.by

Abstract. The biomolecular technology progress is directly related to the development of effective methods and algorithms for processing a large amount of information obtained by modern high-throughput experimental equipment. The priority task is the development of promising computational tools for the analysis and interpretation of biophysical information using the methods of big data and computer models.

An integrated approach to processing large datasets, which is based on the methods of data analysis and simulation modelling, is proposed. This approach allows to determine the parameters of biophysical and optical processes occurring in complex biomolecular systems. The idea of an integrated approach is to use simulation modelling of biophysical processes occurring in the object of study, comparing simulated and most relevant experimental data selected by dimension reduction methods, determining the characteristics of the investigated processes using data analysis algorithms.

The application of the developed approach to the study of bimolecular systems in fluorescence spectroscopy experiments is considered. The effectiveness of the algorithms of the approach was verified by analyzing of simulated and experimental data representing the systems of molecules and proteins. The use of complex analysis increases the efficiency of the study of biophysical systems during the analysis of big data.

Keywords: biomolecular system, biophysical processes, simulation modelling, data analysis, time-resolved fluorescence spectroscopy, fluorescence fluctuation spectroscopy

For citation. Yatskou M. M., Apanasovich V. V. Data analysis in complex biomolecular systems. *Informatics*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 105–122 (in Russian). <https://doi.org/10.37661/1816-0301-2021-18-1-105-122>

Conflict of interest. The authors declare of no conflict of interest.

Введение. Стремительное развитие компьютерных технологий, вычислительных систем, экспериментального оборудования и облачных хранилищ информации дало толчок активному внедрению технологий интеллектуального анализа данных (ИАД, от англ. data mining) и имитационного моделирования [1–6]. Появление методов ИАД связано с необходимостью обработки информации, накапливаемой в современных хранилищах, и поиска новых знаний или закономерностей, не поддающихся обнаружению стандартными методами статистического анализа или экспертным путем [7–11]. Использование методов имитационного моделирования [12, 13] в ходе анализа больших данных открывает новые возможности перед аналитиками, исследователями и инженерами в области высокотехнологичных междисциплинарных исследований (биоинформатики [14], биомедицины [15], фармацевтики [16], пищевой промышленности [17], биофотоники [18], энергетики [19], аэрокосмических систем [20]), так как обуславливает низкую стоимость проведения вычислительных экспериментов в сравнении с реальными экспериментами при относительно высокой скорости вычислений (с учетом применения высокопроизводительных распределенных вычислений), позволяет моделировать систему практически любой сложности и проводить вычислительные эксперименты, труднодостижимые на практике. В числе основных задач следует отметить разработку перспективных методов анализа, интерпретации и хранения биофизической информации, создание инфраструктуры для приема, обработки и распространения результатов экспериментальных исследований.

Классический анализ больших наборов биофизических данных заключается в отдельной обработке каждого набора данных с использованием аналитических моделей (например, в ходе анализа данных флуоресцентной спектроскопии [21, 22]) и имеет ряд ограничений: трудно применим, когда аналитической модели не существует или вывод аналитического решения затруднен ввиду возрастающей сложности системы; не учитывает стохастичность моделируемой системы, что особенно важно в ходе решения задач анализа больших данных, связанных с «проклятием размерности»; теряет точность в оценке параметров моделей в условиях высоко-

го экспериментального шума, что характеризуется появлением локальных минимумов на поверхности целевой функции; необходимы значительные временные и вычислительные ресурсы для выполнения процедур моделирования и поиска параметров моделей; возникает сложность выбора начальных приближений в процедурах оценки параметров. Полным или частичным путем устранения перечисленных выше ограничений является применение алгоритмов интеллектуального анализа данных и имитационного моделирования. Использование методов интеллектуального анализа данных вместе с алгоритмами имитационного моделирования требует создания нового подхода для решения задач комплексного анализа биофизической информации в современных экспериментах и сверхбольших хранилищах данных [23–25].

В работе предлагается комплексный подход на основе методов интеллектуального анализа данных и имитационного моделирования для исследования биомолекулярных систем. Особенностью подхода является применение алгоритмов имитационного моделирования для воспроизведения процессов в исследуемых системах, что устраняет недостатки классического подхода и позволяет повысить точность оценки исследуемых характеристик биофизических процессов; углубить знания о физике и механизмах исследуемых процессов; создать новые инструменты прогнозирования, когда адекватных аналитических моделей не существует или вывод аналитических решений затруднен ввиду возрастающей сложности системы, представляемой большими данными. Интеграция алгоритмов ИАД способствует более точному определению закономерностей, получаемых в результате анализа больших экспериментальных данных, которые невозможно определить классическими методами статистического анализа, основанными на использовании аппроксимационных моделей, не учитывающих физику процессов.

Методология. Предполагается, что через серию экспериментов, порождающих наборы больших данных, исследуется некоторый биофизический объект, существенные признаки, или характеристики, которого, например набор биофизических параметров A , должны быть определены в ходе анализа данных. В комплексном подходе к наборам многомерных данных применяются алгоритмы интеллектуального анализа с целью выделения наиболее информативных или существенных данных для последующего глубокого изучения и нахождения оценок параметров A с использованием имитационных моделей. Рассмотрим основные компоненты комплексного подхода.

Данные. Данные в биофизических экспериментальных исследованиях можно условно разделить на три большие группы: данные в текстовом виде, содержащие, например, закодированные последовательности нуклеотидов; данные описательного или категориального типа, например аннотации биологических элементов; численные данные, представляющие, например, оценку экспрессии генов [26, 27]. Указанные группы данных можно успешно преобразовать в единый набор или табличный вид с использованием процедур предварительной обработки данных или специальных преобразований, в частности алгоритмов векторизации символьных последовательностей [28, 29].

Пусть имеются N наблюдений, примеров или измерений $H_E = \{E_1, E_2, \dots, E_N\}$ объекта исследования E , размещенные в базе данных или получаемые в реальном физическом эксперименте. Рассмотрим формализацию проведения эксперимента по исследованию изучаемого объекта (рис. 1).



Рис. 1. Схема исследования объекта в физическом эксперименте

Будем предполагать, что эксперимент объединяет набор датчиков для регистрации некоторых свойств наблюдений объекта. Регистрируемые свойства будем далее называть признаками, атрибутами или переменными. Признаки могут быть двух видов. Первые (обозначим их X)

представляют собой независимые измерения, в том числе и воздействия извне, задаваемые исследователем, который планирует эксперимент (сюда можно отнести и время как сигнал, привязку наблюдения). Вторые (обозначим их Y) представляют собой измерения в зависимости от выбранных значений признаков первой группы. Независимые измерения X принято называть признаками объектов, а зависимые Y – целевыми переменными, определяющими решения задач анализа данных [30]. В результате измерения свойств наблюдений регистрируется набор данных (X, Y) , объединяющий K независимых и R зависимых признаков наблюдений:

$$\eta(X, Y) \neq 0, \quad (1)$$

где η – некая мера взаимосвязи X и Y , например ковариация.

Измерения над объектами формируют векторы признаков X_1, X_2, \dots, X_K и матрицу входных данных X . Измерения над объектами при фиксированных значениях X_1, X_2, \dots, X_K формируют векторы целевых признаков или выходных характеристик Y_1, Y_2, \dots, Y_R и матрицу выходных данных Y . Таким образом, наблюдения H_E характеризуются наборами $H_X = \{X_1, X_2, \dots, X_K\}$ результатов измерений свойств объекта и наборами $H_Y = \{Y_1, Y_2, \dots, Y_R\}$ результатов измерений свойств объекта при фиксированных значениях H_X . Структура данных объекта рассматривается в терминах заданных признаков X и зависимых переменных Y .

Данные (X, Y) , получаемые из реального эксперимента, представим в виде таблицы, содержащей регистрируемые значения свойств объекта исследования.

Набор многомерных данных, регистрируемый в некотором физическом эксперименте и представляющий наблюдения или измерения H_E объекта исследования E

H_E	X				Y			
	X_1	X_2	...	X_K	Y_1	Y_2	...	Y_R
E_1	x_{11}	x_{12}	...	x_{1K}	y_{11}	y_{12}	...	y_{1R}
E_2	x_{21}	x_{22}	...	x_{2K}	y_{21}	y_{22}	...	y_{2R}
...
E_N	x_{N1}	x_{N2}	...	x_{NK}	y_{N1}	y_{N2}	...	y_{NR}

Модель взаимосвязи в данных может быть представлена в виде выражения

$$Y = \Xi(X), \quad (2)$$

где Ξ – набор операторов соответствий, переводящий независимые признаки X в зависимые переменные Y .

Интеллектуальный анализ данных. Рассмотрим постановку задачи анализа данных. Общая задача анализа данных состоит в нахождении функциональных преобразований Π (оценок соответствий Ξ) и их параметров Θ , преобразующих исходный набор признаков X в теоретический набор зависимых характеристик

$$Y^T = \Pi(X, \Theta), \quad (3)$$

таких, чтобы выполнялось условие минимальности отличия наблюдаемых выходных характеристик Y от теоретических Y^T .

Под моделями интеллектуального анализа данных будем понимать математические модели, обеспечивающие решение задач (2) и (3), т. е. функциональные преобразования (для параметрических моделей) $\mathcal{M} = \{\Pi(X, \Theta) \mid \Theta \in D_\Theta\}$, где $\Pi: X \times \Theta \rightarrow Y$, D_Θ – множество допустимых значений параметров Θ , или пространство параметров. Отметим, что модельные параметры Θ в общем случае не совпадают с физическими параметрами A .

На практике такие модели строятся исходя из имеющихся известных экспериментальных данных, представляющих так называемые экспертно-размеченные, эталонные или обучающие данные. Особенность моделей ИАД состоит в отсутствии рассмотрения физических основ про-

теkania процессов в исследуемом объекте или, как метко отмечено в [31], «в решении задачи, не проникая в суть предмета». Модель строится по так называемым прецедентам – имеющимся примерам, на основе оценок поведения которых планируется предсказание поведения объекта в будущем. Наиболее популярными моделями ИАД являются кластерные алгоритмы, деревья решений, ассоциативные правила, математические функции (аналитические модели), нейронные сети [30].

В качестве методов интеллектуального анализа данных будем рассматривать вычислительные алгоритмы μ нахождения оценок неизвестных параметров Θ моделей ИАД, т. е. метод – это отображение $\mu: X \times Y \rightarrow \mathcal{M}$, которое произвольной конечной выборке данных (X, Y) ставит в соответствие некоторый алгоритм определения параметров Θ , таких, чтобы выполнялось условие минимальности отличия наблюдаемых выходных характеристик Y от теоретических Y^T . Наиболее популярными методами ИАД являются статистический анализ (регрессионный и дисперсионный анализ, снижение размерности данных), классификация и прогнозирование (искусственные нейронные сети, деревья решений, k -ближайшие соседи, байесовские сети), кластерный анализ, оптимизация, поиск ассоциативных правил и визуализация данных [30].

Схема интеллектуального анализа данных эксперимента изображена на рис. 2. Общую задачу анализа данных можно разделить на составляющие, формирующие основу интеллектуального анализа данных. К основным задачам ИАД относятся классификация, регрессия, кластерный анализ, снижение размера и размерности данных, поиск ассоциативных правил и визуализация [30].

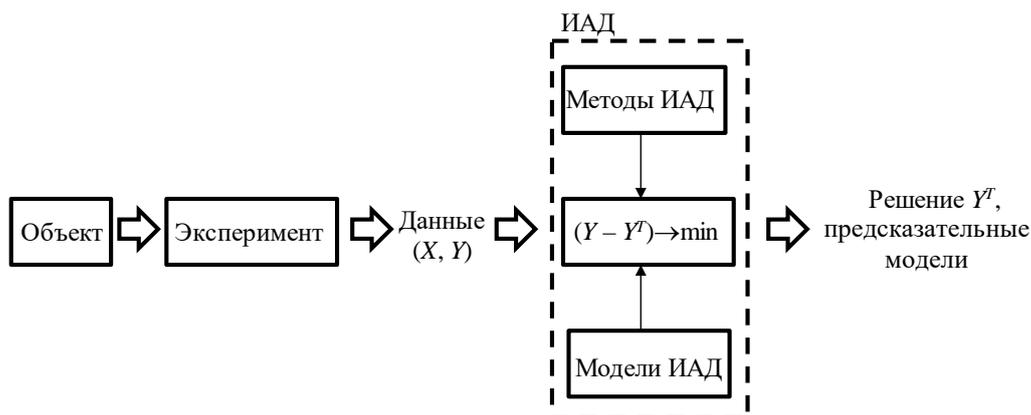


Рис. 2. Схема исследования объекта в эксперименте с использованием интеллектуального анализа данных

Важной особенностью моделей ИАД является то, что с их помощью можно построить предсказательную модель и получить точное решение задачи. Часто этого достаточно, например, для классификации изображений клеток раковых опухолей или многоэкспоненциального сглаживания кинетических кривых затухания флуоресценции [32–34]. Недостатком данного подхода является невозможность воспроизведения детального описания физических процессов, протекающих в объекте исследования. Для устранения указанного недостатка необходимо использовать физические модели, например, на основе имитационного моделирования.

Имитационное моделирование. Основу имитационного моделирования составляют методы Монте-Карло [35–37], которые являются стохастическими способами моделирования и основываются на использовании случайных чисел и статистических вероятностей для решения прикладных задач. Традиционно методы Монте-Карло находят приложения в двух направлениях: при проверке достоверности приближенных решений, полученных в результате аналитических вычислений, т. е. для подтверждения разработанных теорий численным экспериментом [22, 38]; для сравнения смоделированных и экспериментальных данных с последующей более глубокой интерпретацией данных в терминах имитационных моделей [39, 40]. В представленной работе рассматривается второе направление приложений методов имитационного моделирования.

В ходе моделирования объект исследования E может быть рассмотрен как биофизический процесс (например, перенос энергии электронного возбуждения в молекулярной системе или полимеризация белка актина в клетке) либо биомолекулярная система (молекулы, клетки или группы клеток). Пусть объект E описывается математической (аналитической или имитационной) моделью M (рис. 3).

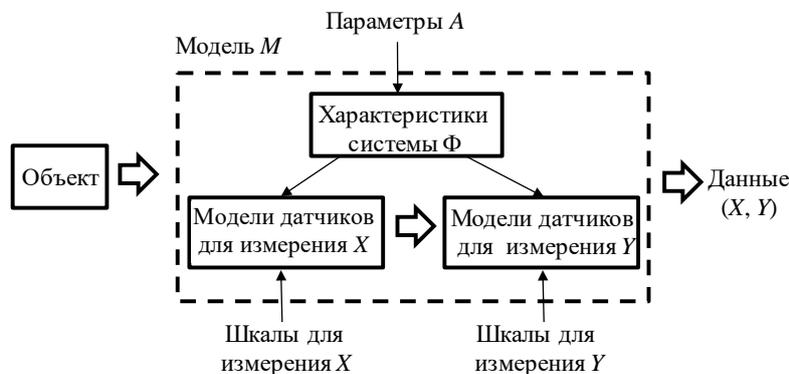


Рис. 3. Схема математической модели объекта исследования

При построении математической модели необходимо учесть шкалы измерений признаков свойств объекта X и характеристики состояний системы Φ (системы уравнений или моделирующих алгоритмов, описывающих поведение объекта) при заданных значениях физических параметров модели A . Характеристики состояний системы Φ представлены матрицей признаков X , в том числе компонентов откликов системы или выходных сигналов Y . Тогда математическую модель объекта можно представить в виде выражения

$$M = \{X, \Phi, A, F\}, \quad (4)$$

где F – оператор функциональных преобразований

$$Y = F(X, A). \quad (5)$$

Математическая модель описывает реальные процессы, протекающие в исследуемом объекте. Она может быть представлена в виде «белого ящика», так как учитывает физику протекающих процессов в объекте наблюдения. Набор данных для последующего анализа представляет собой таблицу характеристик состояний системы X и выходные сигналы Y . На начальный момент исследования внутренняя структура и взаимосвязи между компонентами объекта E известны. Задача состоит в том, чтобы уточнить функциональные зависимости F и оценить параметры модели A . Следует отметить, что модели «черного ящика» \mathcal{M} [31, 41] в виде моделей ИАД представляют собой аналитические аппроксимационные модели ($F = \Pi$, параметры Θ), не учитывающие физику исследуемого процесса.

Комплексный подход к анализу больших данных. В работе предлагается использовать методы интеллектуального анализа больших данных и имитационного моделирования для исследования биомолекулярных систем и решения задач оптимизации биофизических экспериментов, особенностью которых является применение алгоритмов имитационного моделирования для воспроизведения биофизических процессов в исследуемых системах. Идея комплексного подхода состоит в изучении объекта исследования с применением имитационного моделирования биофизических процессов, протекающих в объекте исследования; сравнении смоделированных и наиболее информативных экспериментальных данных, отобранных методами по снижению размерности данных; определении параметров физических процессов с использованием алгоритмов оптимизации.

Схема исследования объекта (некоторого биофизического процесса или биомолекулярного соединения) с использованием разработанного комплексного подхода изображена на рис. 4.

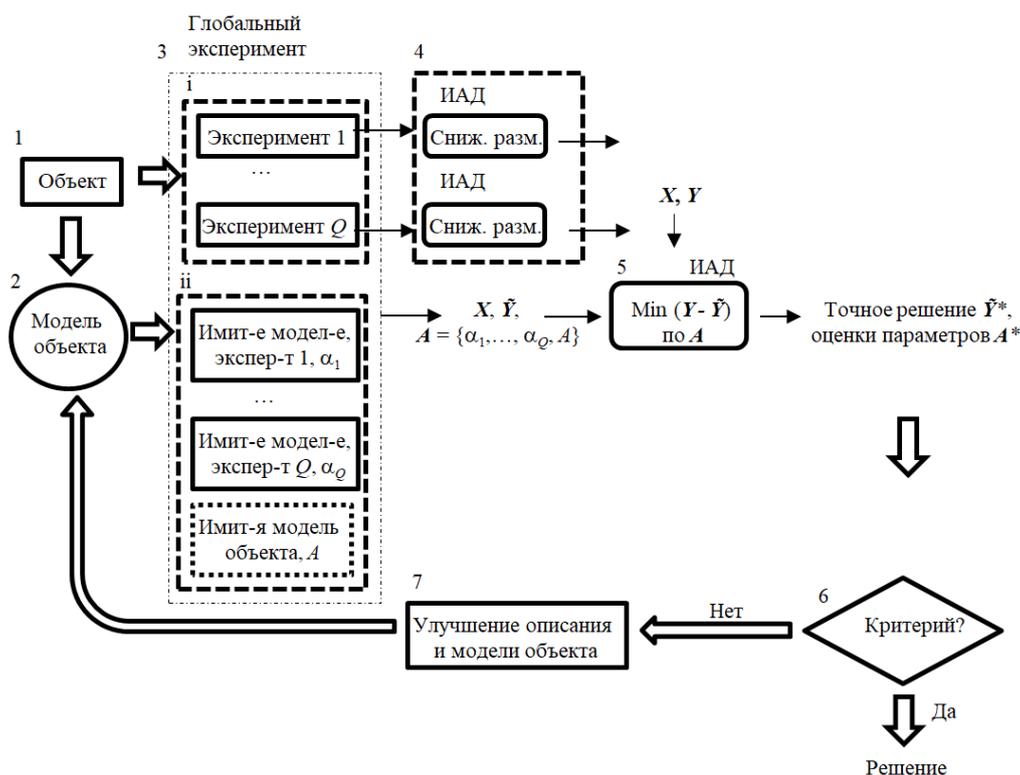


Рис. 4. Схема исследования объекта с использованием разработанного комплексного подхода

Исследование объекта (блок 1) проводится посредством рассмотрения физической модели объекта (блок 2) и серии из Q реальных и смоделированных экспериментов, формирующих глобальный эксперимент (блок 3). В блоке 4 происходит преобразование данных отдельных экспериментов с целью сведения к единому формату и устранения неоднородностей различных искажений, связанных с конкретными экспериментами. Осуществляются фильтрация, нормировка, векторизация или специальные преобразования данных, например логарифмическая трансформация данных с целью снижения эффекта влияния аномальных значений или выбросов [30, 31]. Наборы преобразованных данных из различных экспериментов собираются в сводный, или объединенный, набор данных (X, Y) (блок 5) для последующей обработки с помощью методов интеллектуального анализа данных и имитационного моделирования. Параметры отдельных экспериментов $\alpha_1, \dots, \alpha_Q$ и модели объекта A собираются в единый набор A и затем уточняются в ходе последующего анализа объединенных данных. Анализ отдельных экспериментов может быть осуществлен независимо или комплексно. Достоинством комплексного анализа является объединение данных (выборок) из различных экспериментов в один большой набор, что обеспечивает обобщение и увеличение статистической мощности результатов и, как следствие, повышение точности последующего анализа. В ходе комплексного анализа некоторые параметры A фиксируются (являются глобальными для проводимых экспериментов), ограничиваются (в случае зависимых экспериментов) или остаются свободными для точной оценки с помощью методов оптимизации. С помощью методов интеллектуального анализа данных производится их сжатие с целью исключения неинформативных, избыточных данных или шума и выделяются существенные информативные данные. Методами оптимизации производится оценка свободных или настраиваемых параметров A^* глобальной имитационной модели объекта, построенной на основе моделей отдельных экспериментов. Если достигается желаемая точность соответствия экспериментальных и смоделированных данных, которая определяется по заданному статистическому критерию в блоке 6, то процесс анализа завершается и предоставляется решение (оцененный набор параметров и точная математическая модель объекта, способная давать прогноз поведения объекта в пределах заданной точности). В противном случае

в блоке 7 осуществляется улучшение описания объекта, включающее углубление детализации формализации поведения объекта; сбор новых данных; изменение моделей; проведение дополнительных экспериментов; изменение параметров объекта, среды или окружения и переход к блоку 2 для выполнения следующей итерации анализа данных. Представленная схема является общим подходом, конкретная реализация определяется типом решаемой задачи и должна быть сконструирована с учетом специфики проводимого эксперимента.

В комплексном подходе следует использовать различные методы и алгоритмы, двигаясь от простых моделей к сложным, выполняя постепенное усложнение моделей и увеличивая степень детализации рассматриваемых процессов. При работе с большими данными необходимо выбирать адекватный уровень детализации математической модели, соответствующий желаемой глубине исследования объекта, объему наборов данных и мощности имеющихся в наличии вычислительных ресурсов.

Анализ ошибок. При проведении компьютерного моделирования важным является подтверждение адекватности имитационных моделей, надежности, достоверности и воспроизводимости полученных результатов, а также достижение желаемой точности моделирования. В предположении, что подобраны оптимальные параметры модели, можно рассматривать три ступени подтверждения ее адекватности, т. е. модель должна соответствовать следующим требованиям [12, 13, 22, 25]:

1) быть физической, базироваться на рассмотрении физики процессов «из первых принципов», что включает подбор наиболее точных законов описания вероятностей распределений для рассматриваемых случайных величин и процессов;

2) подтверждаться аналитическим описанием или экспериментом в определенных контрольных условиях, проверкой различных балансных уравнений, внутренними техническими проверочными тестами алгоритмов. В литературных источниках данное требование часто именуется верификацией моделей;

3) подтверждаться экспериментально, например обеспечивать минимальную ошибку при сравнении с экспериментальными данными по некоторому заранее установленному статистическому критерию. При условии выполнения первого и второго требования критерий позволяет оценить валидность или адекватность моделей. Возможны следующие результаты проверки:

а) значение критерия неприемлемо для подтверждения статистической значимости модели. Следовательно, модель не подтверждена экспериментальными данными и предполагается неадекватной. Неадекватность может быть следствием неоптимального подбора параметров модели или же неточности модели. Неадекватность следует устранять уточнением параметров модели, расширением формализации моделируемых процессов, переходом на более глубокий уровень детализации рассмотрения или же полной заменой модели, добиваясь улучшения значения критерия;

б) критерий принимает оптимальные значения для большого набора моделей, что соответствует ограниченности выбранного критерия или избыточности моделей (например, в задачах анализа кривых затухания флуоресценции – это большое число экспонент, полином высокой степени, многослойная нейронная сеть, имитационная модель с учетом моделирования незначимых процессов, не влияющих на выходную характеристику);

в) критерий экстремально или излишне точно стремится к наилучшему значению, что соответствует переобучению модели. Ситуация характерна для переобучения регрессионной модели при аппроксимации экспериментального шума в данных – модель теряет важное свойство обобщения.

Оценка наиболее достоверной модели производится с помощью алгоритмов перекрестной, или бутстрэп (от англ. bootstrap), проверки [42, 43].

Примеры биофизических систем для исследования в ходе комплексного анализа данных. Рассмотрим возможности применения комплексного подхода к анализу больших данных на примерах систем молекул, биополимеров, белков и клеток, изучаемых методами прикладной спектроскопии и представляющих группы данных, связанные с процессами переноса энергии электронного возбуждения на уровне молекул и их соединений, с генными процессами на

уровне молекул ДНК (РНК) и с процессами полимеризации белков на уровне клеток. Перечисленные системы и процессы изучаются при построении молекулярных фотонных антенных систем и при диагностике онкологических заболеваний, их объединяет такая область экспериментальных исследований, как прикладная флуоресцентная спектроскопия. В ходе проводимых экспериментов исследуется флуоресценция молекулярных соединений или люминесцентных красителей, маркирующих молекулы образцов. Образцы подвергаются лазерному излучению на длине волны возбуждения молекул или красителей, затем регистрируется интенсивность испускаемой флуоресценции. По интенсивности испускаемой флуоресценции исследуются процессы и молекулярные системы. Общим в исследовании объектов указанных систем является область экспериментальных методов получения данных; формализация описания объектов и их наблюдений; алгоритмы анализа и моделирования; математические модели, используемые для описания биофизических процессов; формализм представления данных (см. таблицу). В статье будем придерживаться следующей схемы описания системы: объект исследования – наблюдения или измерения объекта – признаки – постановка решаемой задачи в терминах комплексного подхода. Рассмотрим подробнее примеры биофизических систем.

Молекулы. Объектом исследования является процесс переноса энергии в искусственно созданных молекулярных системах [44, 45]. Измерения объекта – это оптические спектры и кривые затухания флуоресценции, регистрируемые для исследуемых молекулярных соединений при заданных экспериментальных условиях. Признаки – длины волн поглощения (испускания), временные отсчеты регистрации фотонов на детекторе, физико-химические параметры, характеризующие экспериментальные образцы (концентрация молекул, тип раствора, температура, день измерения и пр.). Зависимая переменная – интенсивность флуоресценции в заданные моменты времени при определенных значениях длин волн возбуждения и испускаемой. Решается задача регрессии, нахождения модели и ее параметров, удовлетворительно описывающих кинетические кривые затухания флуоресценции. Производится имитационное моделирование процессов переноса энергии электронного возбуждения в молекулярных системах. В комплексном подходе осуществляется группировка кривых затухания флуоресценции, нахождение медоидов кластеров кривых затуханий, анализ кривых с использованием имитационных моделей, результатом которых являются оцененные параметры процессов переноса энергии. Различные кластеры кривых затуханий связываются с молекулярными соединениями на основе оцененных параметров. В случае наличия малого набора кривых затуханий флуоресценции комплексный подход сводится к отдельному анализу кривых затуханий с использованием имитационных моделей по схеме подхода на основе имитационного моделирования [46].

Биополимеры молекул ДНК (РНК). Объектом исследования являются биофункции и регуляторные механизмы, определяющие свойства молекул ДНК и РНК при производстве белков в клетках [47–49]. Регистрируются нуклеотидные последовательности молекул в результате проведения экспериментов геномного секвенирования с использованием люминесцирующих маркеров [50, 51]. Решаются такие задачи, как определение кодирующих и не кодирующих белков молекул РНК, нуклеотидных фрагментов открытых рамок считывания (ОРС) и возможных альтернативных транскриптов РНК онкогенов [52–54].

В задачах определения вида РНК и фрагментов ОРС наблюдениями объекта являются молекулы РНК и ОРС-кандидаты, признаками – параметры, полученные путем векторизации нуклеотидных последовательностей, зависимыми переменными – метки типов РНК и наиболее вероятных ОРС. При использовании имитационного моделирования воспроизводятся молекулярные процессы, кодирующие тот или иной белок. Комплексный анализ позволяет определить виды молекул и открытые рамки считывания в кодирующих РНК.

В изучении механизмов формирования транскриптов РНК онкогенов в результате альтернативного сплайсинга наблюдениями объекта являются транскрипты вариантов альтернативного сплайсинга, представленные метками экзонов. Признаки – экзоны генов, участвующие в формировании того или иного варианта сплайсинга. Зависимая переменная – вероятности событий альтернативного сплайсинга. Моделируется процесс появления событий альтернативного сплайсинга. В ходе комплексного анализа необходимо предсказать наиболее вероятный альтернативный транскрипт РНК.

Гены. Объектом исследования являются гены и их взаимосвязь (генные сети), определяющая ту или иную функцию организма [48, 49]. Измерения объекта – величины экспрессии генов, полученные в результате экспериментов с биочипами ДНК или генного секвенирования [50, 51, 55]. Признаки – условия или проводимые эксперименты по измерению экспрессии генов. Зависимая переменная – уровень дифференциальной экспрессии гена, маркеры наличия или отсутствия заболевания, типа или стадии заболевания. Производится имитационное моделирование процессов генной регуляции в клетке. Решается задача определения модели классификации и ее параметров, как можно более точно описывающих изменение экспрессии генов.

Белки. Объектом исследования являются процессы диффузии и агрегации белков в различных окружениях (например, белков, вовлеченных в формирование раковых клеток [56, 57]). В экспериментах флуоресцентной флукуационной спектроскопии регистрируется интенсивность флуоресценции молекулярных комплексов, что позволяет оценить размер белкового комплекса [58]. Наблюдения объекта – гистограммы числа фотоотчетов (ГЧФ) измерений флукуаций интенсивности флуоресценции для окрашенных белков на заданном временном интервале регистрации. Признаки – каналы гистограмм, представленные частотами появления числа фотонов в течение некоторого короткого интервала времени. Зависимая переменная – маркер вида белка или молекулярного комплекса. Производится имитационное моделирование процессов диффузии и агрегации белков. В комплексном подходе осуществляется группировка ГЧФ, нахождение медоидов кластеров ГЧФ и анализ ГЧФ с использованием имитационных моделей, результатом которых являются оцененные параметры процессов диффузии и агрегации белков.

В экспериментах флуоресцентной спектроскопии в клетках (*in vitro* и *in vivo*) анализ флуоресценции позволяет оценить параметры реакций ассоциации и диссоциации (или в общем случае полимеризации) к молекулярным комплексам белков [59, 60]. Наблюдения – кинетические кривые нарастания и восстановления флуоресценции после фотообесцвечивания белков. Признаки – время наступления регистрируемых событий флуоресценции окрашенного белка. Зависимая переменная – флуоресценция белка, регистрируемая в указанные моменты времени. Решается задача регрессии, а именно нахождения модели полимеризации белков и ее параметров, удовлетворительно описывающих интенсивность флуоресценции. Производится имитационное моделирование процессов полимеризации белка в клетке. В комплексном подходе выполняется обработка кривых флуоресценции, нахождение медоидов кластеров данных и их анализ с использованием имитационных моделей, результатом которых являются оцененные параметры процессов полимеризации белков.

Клетки. Объектом исследования является раковое заболевание, определяемое по характеристикам микрообъектов клеток на люминесцентном изображении [61, 62]. Наблюдения объекта – выделенные (сегментированные) на изображении клетки (контуры ядер или цитоплазм клеток), подверженные или не подверженные заболеванию. Признаки (свойства сегментированных микрообъектов на изображении) – характеристики клетки, полученные в результате сегментации контуров клеток (размер, цвет, ориентация и пр. [32]). Зависимая переменная – маркер типа клетки (раковая (нераковая)) или стадия заболевания. Решается задача классификации клеток на раковые (нераковые) или определения стадии заболевания. Имитационное моделирование воспроизводит стадии заболевания с заданными параметрами. В комплексном подходе производится моделирование стадий онкозаболевания, определяются профили параметров, соответствующих раковым (нераковым) клеткам, микрообъекты изображений классифицируются к тому или иному виду клеток, подверженных определенной стадии заболевания. Имитационное моделирование может и не использоваться, если заданы экспертные решения в виде размеченных изображений раковых клеток.

Применение комплексного подхода к анализу молекулярных систем. Рассмотрим два примера, подтверждающие принципиальную применимость разработанного комплексного подхода к анализу систем молекул и белков, исследуемых в экспериментах флуоресцентной спектроскопии.

Флуоресцентная спектроскопия с временным разрешением. Эффективность алгоритмов разработанного подхода проверена в ходе анализа систем флуорофоров при различных параметрах проведения вычислительного эксперимента. Исследуются наборы смоделированных

данных спектроскопии визуализации времени жизни флуоресценции, представляющие три системы флуорофоров и характеризующиеся одно-, двух- и стрэтч-экспоненциальными (stretched) законами испускания флуоресценции [63, 64]. Применение алгоритмов разработанного метода к анализу наборов данных позволило точно определить времена жизни флуоресценции флуорофоров. Точность оцененных параметров комплексным анализом выше, чем в случае применения классического подхода на основе отдельной обработки каждого набора данных с использованием аналитических моделей затухания флуоресценции (рис. 5, а). Разработанный метод требует существенно меньшего времени и количества вычислений теоретической модели, позволяет быстрее и более точно определять параметры биофизических и оптических процессов в молекулярных соединениях в сравнении с классическим методом. Использование имитационных моделей оптико-физических процессов дает возможность значительно увеличить эффективность оценки параметров в случае анализа сложных молекулярных систем, таких как фотонные антенны на основе пленок металлопорфиринов или кристаллов цеолитов [65, 66], когда неизвестны параметры среды молекулярного окружения и механизмы переноса энергии электронного возбуждения, необходимые для создания точных аналитических моделей.

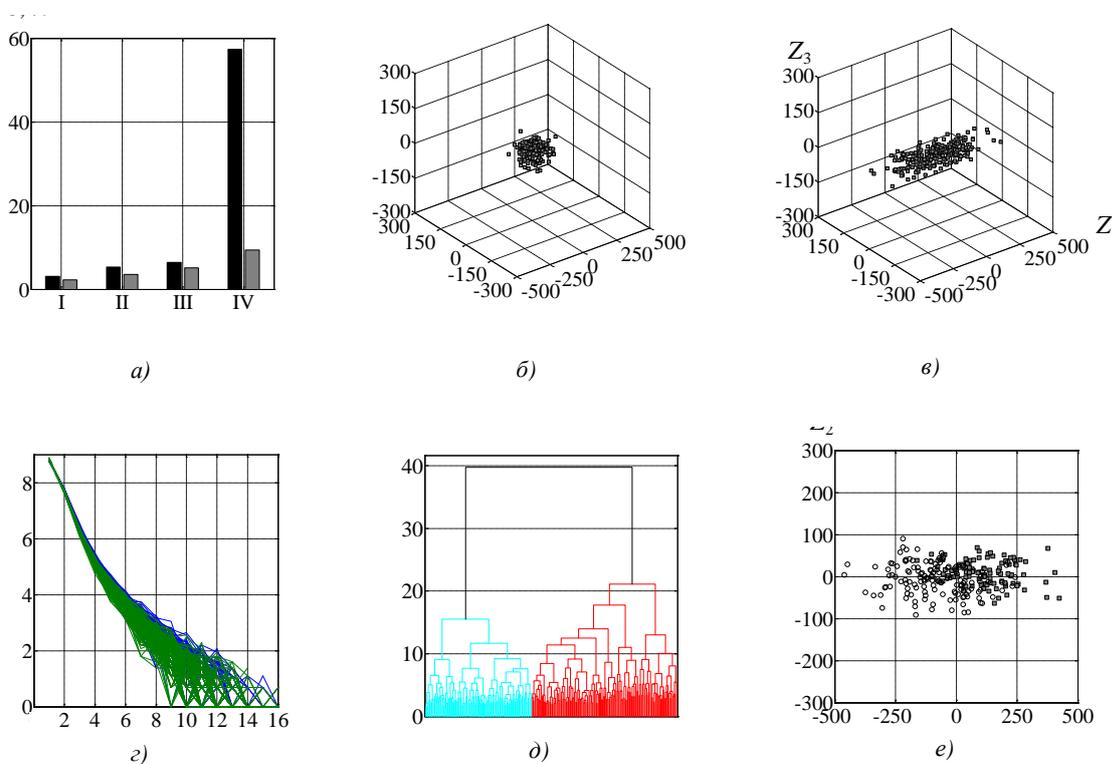


Рис. 5. Примеры применения комплексного подхода к анализу молекулярных соединений в экспериментах флуоресцентной спектроскопии с временным разрешением (а) и флуоресцентной флукутационной спектроскопией (б–е): а) ошибка ϵ оценки точности восстановления параметров смоделированных кривых затухания флуоресценции систем флуорофоров, характеризующихся одно- (I и II), двух- (III) и стрэтч-экспоненциальным (IV) законами испускания флуоресценции, с использованием классического (черный цвет) и разработанного (серый цвет) методов.

Цифровые обозначения оси абсцисс: I – параметры моделирования: времена жизни $\tau_1 = 2$ и $\tau_2 = 4$ нс, количество кривых 200, среднее квадратическое отклонение параметров $\sigma = 0,1$; II – параметры моделирования: $\tau_1 = 1,4$ и $\tau_2 = 2$ нс, количество кривых 200, $\sigma = 0,1$; III – параметры моделирования: $\tau_1 = 0,5$ и $\tau_2 = 2$ нс, их вклады $p_1 = 0,2, p_2 = 0,8$ и $p_1 = 0,8, p_2 = 0,2$ соответственно для двух наборов кривых затуханий, количество кривых 200, $\sigma = 0,1$; IV – параметры моделирования: времена жизни донора $\tau_D = 2$, концентрация акцепторов $q = 1$ и $0,2$ для двух наборов кривых затуханий, количество кривых 200, $\sigma = 0,1$;

б) и в) ГЧФ мономерных и димерных форм белка GFP в координатах наиболее информативных компонент Z_1, Z_2 и Z_3 , вычисленных в результате применения метода главных компонент [30]; г) ГЧФ в логарифмической шкале в пространстве исходных признаков $X_1, X_2, \dots, X_{16}, f_j$ – частоты появления числа фотонов в течение некоторого короткого интервала времени; д) дендрограммы ГЧФ, d – мера сходства кластеров; е) ГЧФ в пространстве двух первых главных компонент Z_1 и Z_2 . На рис. г)–е) цветом и символами обозначены мономерные и димерные формы белков

Флуоресцентная флукуационная спектроскопия. Эффективность алгоритмов анализа, разработанных в рамках реализации предложенного подхода, подтверждена на смоделированных и экспериментальных ГЧФ измерений флукуаций интенсивности флуоресценции белка GFP [67, 68]. В ходе анализа экспериментальных данных смеси белков GFP в лизате клеток установлено наличие двух форм белков, соответствующих мономерным и димерным формам белка (рис. 5, б–е). Мономеры белка GFP образуют сферический кластер данных в пространстве первых двух главных компонент (рис. 5, б), в то время как для смеси белков наблюдается вытянутое эллипсоидальное облако, сформированное кластерами мономерной и димерной форм соединений (рис. 5, в). Отметим, что точное разделение мономерных и димерных форм белка трудно выполнимо при использовании классических методов анализа, подразумевающих отдельный анализ ГЧФ. Дальнейшая оценка параметров белковых комплексов может быть произведена в ходе анализа медоидов полученных кластеров ГЧФ с использованием алгоритмов классического анализа или имитационного моделирования.

Заключение. В работе предложен комплексный подход к обработке больших наборов данных на основе методов интеллектуального анализа и имитационного моделирования для исследования биомолекулярных систем и решения задач оптимизации биофизических экспериментов, особенностью которого является применение алгоритмов имитационного моделирования для воспроизведения биофизических процессов в исследуемых системах и интеллектуального анализа данных для определения наиболее информативных данных. Комплексный подход позволяет повысить точность оценки исследуемых характеристик биофизических процессов в сравнении с классическим подходом на основе отдельной обработки каждого набора данных, углубить знания о физике и сути исследуемых процессов, создать новые инструменты прогнозирования, когда аналитических моделей не существует или вывод аналитических решений затруднен ввиду возрастающей сложности системы, представляемой большими данными.

Рассмотрены возможности применения комплексного подхода к анализу больших данных на примерах обработки систем молекул, биополимеров, белков и клеток, изучаемых методами прикладной спектроскопии. Приведено описание базовых элементов комплексного анализа биофизических систем: объекта исследования, его наблюдений, регистрируемых независимых и зависимых переменных, процессов имитационного моделирования, постановки решаемой задачи в терминах комплексного подхода.

Эффективность алгоритмов предложенного метода проверена в ходе анализа смоделированных и экспериментальных данных, представляющих системы молекул и белков, которые исследуются в экспериментах флуоресцентной спектроскопии. Разработанный метод анализа в сравнении с классическим позволяет быстрее и более точно определить параметры биофизических и оптических процессов в молекулярных соединениях. Применение комплексного анализа повышает эффективность исследования биофизических систем в ходе анализа больших данных при использовании имеющихся в наличии вычислительных ресурсов.

Список использованных источников

1. Компьютерные технологии и анализ данных (CTDA'2020) : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23–24 апр. 2020 г. / Беларус. гос. ун-т ; редкол. : В. В. Скакун (отв. ред.) [и др.]. – Минск : БГУ, 2020. – 299 с.
2. Квантовая электроника : материалы XII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 18–22 нояб. 2019 г. / редкол. : М. М. Кугейко (отв. ред.) [и др.]. – Минск : РИВШ, 2019. – 320 с.
3. Информационные технологии и системы (ИТС 2019) : материалы Междунар. науч. конф., БГУИР, Минск, 30 окт. 2019 г. / редкол. : Л. Ю. Шилин [и др.]. – Минск : БГУИР, 2019. – 305 с.
4. Chen, J. Integrations between autonomous systems and modern computing techniques: a mini review / J. Chen, M. Abbod, J.-S. Shieh // *Sensors*. – September 2019. – Vol. 19, iss. 18. – P. 3897.
5. Klinger, C. M. Small genomes and big data: adaptation of plastid genomics to the high-throughput era / C. M. Klinger, E. Richardson // *Biomolecules*. – July 2019. – Vol. 9, iss. 8. – P. 299.
6. The potential use of big data in oncology / S. M. Willems [et al.] // *Oral Oncology*. – 2019. – Vol. 98. – P. 8–12.
7. Bramer, M. *Principles of Data Mining* / M. Bramer. – 2nd ed. – London : Springer, 2013. – 440 p.
8. Aggarwal, C. C. *Data Mining: The Textbook* / C. C. Aggarwal. – Gewerbestrasse : Springer, 2015. – 734 p.

9. Hastie, T. The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – 2nd ed. – N. Y. : Springer, 2009. – 739 p.
10. Machine learning approaches for the estimation of biological aging: the road ahead for population studies / A. Gialluisi [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – July 2019. – Vol. 6. – P. 146.
11. Jiang, P. Big data approaches for modeling response and resistance to cancer drugs / P. Jiang, W. R. Sellers, X. S. Liu // *Annual Review of Biomedical Data Science*. – July 2018. – Vol. 1. – P. 1–27.
12. Duran, J. M. Computer Simulations in Science and Engineering / J. M. Duran. – Springer International Publishing, 2018. – 209 p.
13. Zeigler, B. P. Theory of Modeling and Simulation / B. P. Zeigler, A. Muzy, E. Kofman. – 3rd ed. – Academic Press, 2018. – 692 p.
14. Toward computational modelling on immune system function / F. Pappalardo [et al.] // *BMC Bioinformatics*. – December 2019. – Vol. 20, suppl. 6. – P. 622.
15. Computational models of epileptiform activity / F. Wendling [et al.] // *J. of Neuroscience Methods*. – 2016. – Vol. 260. – P. 233–251.
16. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification / J. E. Sager [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2015. – Vol. 43. – P. 1823–1837.
17. Modelling the effect of compliance with nordic nutrition recommendations on cardiovascular disease and cancer mortality in the nordic countries / S. Saha [et al.] // *Nutrients*. – June 2019. – Vol. 11, no. 6. – P. 1434.
18. Periyasamy, V. Advances in Monte Carlo simulation for light propagation in tissue / V. Periyasamy, M. Pramanik // *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. – 2017. – Vol. 10. – P. 122–135.
19. Subramanian, A. S. R. Modeling and simulation of energy systems: a review / A. S. R. Subramanian, T. Gundersen, T. A. Adams // *Processes*. – November 2018. – Vol. 6, iss. 12. – P. 238.
20. Modeling and simulation as support for development of human health space exploration projects / A. G. Bruzzone [et al.] // *Proc. of the 9th EUROSIM Congress on Modelling and Simulation, EUROSIM 2016, the 57th SIMS Conf. on Simulation and Modelling SIMS 2016, Oulu, Finland, 12–16 Sept. 2016*. – Oulu, 2016. – P. 1109–1115.
21. Fluorescence Spectroscopy and Microscopy: Methods and Protocols. *Methods in Molecular Biology* / eds. Y. Engelborghs, A. J. W. G. Visser. – Heidelberg : Springer Science+Business Media, LLC, 2014. – 816 p.
22. Yatskou, M. Computer Simulation of Energy Relaxation and Transport in Organized Porphyrin Systems / M. Yatskou. – The Netherlands, Wageningen : Ponsen & Looijen Printing Establishment, 2001. – 176 p.
23. Комплексный анализ данных при исследовании сложных биомолекулярных систем / Н. Н. Яцков, В. В. Апанасович // *Квантовая электроника : материалы XII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 18–22 нояб. 2019 г.* – Минск : РИВШ, 2019. – С. 282–283.
24. Исследование биофизических систем с использованием алгоритмов интеллектуального анализа данных и имитационного моделирования / Н. Н. Яцков, В. В. Апанасович // *Компьютерные технологии и анализ данных (CTDA'2020) : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23–24 апр. 2020 г.* – Минск : БГУ, 2020. – С. 120–123.
25. Tang, J. Simulation and Computational Red Teaming for Problem Solving / J. Tang, G. Leu, H. A. Abbass. – New Jersey : John Wiley & Sons, Inc., 2020. – 464 p.
26. Design and evaluation of actichip, a thematic microarray for the study of the actin cytoskeleton / J. Muller [et al.] // *BMC Genomics*. – Aug. 2007. – Vol. 8. – P. 294.
27. Advanced spot quality analysis in two-colour microarray experiments / M. Yatskou [et al.] // *BMC Research Notes*. – Sept. 2008. – Vol. 1. – P. 80.
28. Al-Ajlan, A. Feature selection for gene prediction in metagenomic fragments / A. Al-Ajlan, A. El Allali // *BioData Mining*. – 2018. – Vol. 11. – P. 9.
29. Разработка алгоритмов и программных средств классификации кодирующих и не кодирующих нуклеотидных последовательностей / В. П. Закирова [и др.] // *Информатика*. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 111–120.
30. Яцков, Н. Н. Интеллектуальный анализ данных : пособие / Н. Н. Яцков. – Минск : БГУ, 2014. – 151 с.
31. Шакла, Н. Машинное обучение и TensorFlow / Н. Шакла. – СПб. : Питер, 2019. – 336 с.
32. Исследование методов классификации для анализа сегментированных объектов на люминесцентных изображениях раковых клеток / Е. В. Лисица [и др.] // *Вестник Полоцкого гос. ун-та. Сер. С. Фундаментальные науки*. – 2020. – № 4. – С. 15–22.
33. Изучение структуры Zn-порфиринов методами флуоресцентной спектроскопии / В. В. Апанасович [и др.] // *Журнал прикладной спектроскопии*. – 1999. – Т. 66, № 4. – С. 549–552.
34. Excitation energy migration in a photonic dye-zeolite antenna: computational techniques / M. Meyer [et al.] // *J. of Computational Methods in Science and Engineering*. – 2003. – Vol. 3. – P. 395–402.
35. Dimov, I. T. Monte Carlo Methods for Applied Scientists / I. T. Dimov. – Singapore : World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. – 2008. – 291 p.

36. Rubinstein, R. Y. *Simulation and the Monte Carlo Method* / R. Y. Rubinstein, D. P. Kroese. – 3rd ed. – New Jersey : John Wiley & Sons, Inc., 2017. – 414 p.
37. Binder, K. *Monte Carlo Simulation in Statistical Physics* / K. Binder, D. W. Heermann. – 6th ed. – Springer International Publishing, 2019. – 258 p.
38. A mathematical model of actin filament turnover for fitting FRAP data / A. A. Halavatyi [et al.] // *European Biophysical J.* – 2010 – Vol. 39, no. 4. – P. 669–677.
39. Aranasovich, V. V. Data analysis in time-resolved fluorescence spectroscopy using computer simulation / V. V. Aranasovich, E. G. Novikov, N. N. Yatskov // *Proc. of SPIE.* – 1997. – Vol. 2980. – P. 495–502.
40. Анализ кинетики затухания флуоресценции сложных молекулярных систем с использованием метода Монте-Карло / В. В. Апанасович, Е. Г. Новиков, Н. Н. Яцков // *Журнал прикладной спектроскопии.* – 2000. – Т. 67, № 5. – С. 612–618.
41. Вьюгин, В. В. Математические основы машинного обучения и прогнозирования / В. В. Вьюгин. – М. : МЦНМО, 2014. – 304 с.
42. Kohavi, R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection / R. Kohavi // *Proc. of the 14th Intern. Joint Conf. on Artificial Intelligence IJCAI'95, Montreal, Canada, 20–25 Aug. 1995.* – Montreal, 1995. – Vol. 2. – P. 1137–1143.
43. *Encyclopedia of Database Systems* / Eds. L. Liu, M. T. Ozs. – USA : Springer Science+Business Media, LLC, 2009. – 4355 p.
44. Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* / J. R. Lakowicz. – 3rd ed. – N. Y. : Springer, 2006. – 954 p.
45. A study of energy transfer processes in zinc-porphyrin films using Monte Carlo simulation of fluorescence decay / M. M. Yatskou [et al.] // *Chemical Physics Letters.* – 2001. – Vol. 345, no. 1, 2. – P. 141–150.
46. Non-isotropic excitation energy transport in organized molecular systems: Monte Carlo simulation-based analysis of time-resolved fluorescence / M. M. Yatskou [et al.] // *J. of Physical Chemistry A.* – 2001. – Vol. 105, no. 41. – P. 9498–9508.
47. *Molecular Cell Biology* / ed. H. Lodish [et al.]. – 5th ed. – USA : W. H. Freeman Hardcover, 2003. – 973 p.
48. *Molecular Biology of the Gene* / J. D. Watson [et al.]. – 6th ed. – USA : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007. – 880 p.
49. Льюин, Б. Гены / Б. Льюин ; пер. с 9-го англ. изд. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 896 с.
50. Shendure, J. Next-generation DNA sequencing / J. Shendure, H. Ji // *Nature Biotechnology.* – 2008. – Vol. 26, no. 10. – P. 1135–1145.
51. Metzker, M. L. Sequencing technologies – the next generation / M. L. Metzker // *Nature Reviews Genetics.* – 2010. – Vol. 11, no. 1. – P. 31–46.
52. Классификация последовательностей РНК с помощью сверточных нейронных сетей / И. В. Климук [и др.] // *Компьютерные технологии и анализ данных (СТДА'2020) : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 23–24 апр. 2020 г.* – Минск : БГУ, 2020. – С. 142–146.
53. Яцков, Н. Н. Автоматическое определение открытых рамок считывания в молекулах РНК человека с использованием алгоритмов векторизации и классификации / Н. Н. Яцков, В. В. Скакун, В. В. Гринев // *Информационные технологии и системы (ИТС 2019) : материалы Междунар. науч. конф., Минск, 30 окт. 2019 г.* – Минск : БГУИР, 2019. – С. 292–293.
54. Яцков, Н. Н. Вычислительный подход и программный пакет RNAexploreR для группировки молекул РНК генов человека по их экзонным признакам / Н. Н. Яцков, В. В. Скакун, В. В. Гринев // *Информатика.* – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 7–24.
55. Bumgarner, R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future / R. Bumgarner // *Current Protocols in Molecular Biology.* – Jan. 2013. – Vol. 101, iss. 1. – P. 22.1.1–22.1.11.
56. Giganti, A. The actin cytoskeleton as a therapeutic target: state of the art and future directions / A. Giganti, E. Friederich // *Progress in Cell Cycle Research.* – 2003. – Vol. 5. – P. 511–525.
57. Pollard, T. D. Actin and actin-binding proteins / T. D. Pollard // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* – Aug. 2016. – Vol. 8, no 8. – P. a018226.
58. Kitamura, A. State-of-the-art fluorescence fluctuation-based spectroscopic techniques for the study of protein aggregation / A. Kitamura, M. Kinjo // *Intern. J. of Molecular Sciences.* – Mar. 2018. – Vol. 19, iss. 4. – P. 964.
59. An integrative simulation model linking major biochemical reactions of actin-polymerization to structural properties of actin filaments / A. A. Halavatyi [et al.] // *Biophysical Chemistry.* – 2009 – Vol. 140. – P. 24–34.
60. Quantitative kinetic study of the actin-bundling protein I-plastin and of its impact on actin turn-over / Z. Al Tanoury [et al.] // *Public Library of Science (PLoS) One.* – 2010. – Vol. 5, no. 2. – P. 669–677.
61. Имитационная модель трехканальных люминесцентных изображений популяций раковых клеток / Е. В. Лисица [и др.] // *Журнал прикладной спектроскопии.* – 2014. – Т. 81, № 6. – С. 907–913.
62. Алгоритм автоматической сегментации границ ядер раковых клеток на трехканальных люминесцентных изображениях / Е. В. Лисица [и др.] // *Журнал прикладной спектроскопии.* – 2015. – Т. 82, № 4. – С. 598–607.

63. Яцков, Н. Н. Метод исследования флуоресценции молекулярных соединений с использованием алгоритмов интеллектуального анализа данных / Н. Н. Яцков, В. В. Скакун, В. В. Апанасович // Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния: материалы Пятой Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 16–17 мая 2019 г. – Минск: Ин-т прикл. физ. проблем им. А. Н. Севченко БГУ, 2019. – С. 125–127.
64. Яцков, Н. Н. Метод обработки кинетических кривых затухания флуоресценции с использованием алгоритмов интеллектуального анализа данных / Н. Н. Яцков, В. В. Скакун, В. В. Апанасович // Журнал прикладной спектроскопии. – 2020. – Т. 87, № 2. – С. 311–322.
65. Электронные спектры и кинетика поляризации флуоресценции тонких пленок Zn-порфиринов / Н. Н. Яцков [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. – 2003. – Т. 70, № 3. – С. 335–339.
66. Excitation energy migration in a photonic dye-zeolite antenna / M. Yatskou [et al.] // *European J. of Chemical Physics and Physical Chemistry*. – 2003. – Vol. 4(6). – P. 567–587.
67. Яцков, Н. Н. Метод комплексного анализа спектров флуоресценции молекулярных соединений / Н. Н. Яцков, В. В. Скакун, В. В. Апанасович // Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния: материалы Пятой Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 16–17 мая 2019 г. – Минск: Ин-т прикл. физ. проблем им. А. Н. Севченко БГУ, 2019. – С. 122–124.
68. Комплексный анализ флуктуаций интенсивности флуоресценции молекулярных соединений / Н. Н. Яцков [и др.]. // Журнал прикладной спектроскопии. – 2020. – Т. 87, № 4. – С. 628–636.

References

1. Skakun V. V., Yatskou M. M., Lutkovski V. M., Lisitsa Y. V., Eismont I. S. (eds.). *Kompyuternye tehnologii i analiz dannyh (CTDA'2020) : materialy II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Minsk, 23–24 aprelya 2020 [Computer Technologies and Data Analysis (CTDA'2020)] : Proceedings of the II International Scientific Conference, Minsk, 23–24 April 2020*. Minsk, Beloruskij gosudarstvennyj universitet, 2020, 299 p. (in Russian).
2. Kugeiko M. M., Afonenko A. A., Barkova A. V. *Kvantovaya elektronika : materialy XII Mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferencii, Minsk, 18–22 noyabrya 2019 [Quantum Electronics: Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference, Minsk, 18–22 November 2019]*. Minsk, Respublikanskij institut vysshej shkoly, 2019, 320 p. (in Russian).
3. Shilin L. U., Kukin D. P., Ivaniuk A. A., Markov A. V., Golenkov V. V., ..., Gurinovich A. B. (eds.). *Informacionnye tehnologii i sistemy (ITS 2019): materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, Minsk, 30 oktjabrja 2019 [Information Technologies and Systems 2019 (ITS 2019): Proceedings of the International Scientific Conference, Minsk, 30 October 2019]*. Minsk, Belorusskij gosudarstvennyj universitet informatiki i radioelektroniki, 2019, 305 p. (in Russian).
4. Chen J., Abbod M., Shieh J.-S. Integrations between autonomous systems and modern computing techniques: a mini review. *Sensors*, September 2019, vol. 19, iss. 18, pp. 3897. <https://doi.org/10.3390/s19183897>
5. Klinger C. M., Richardson E. Small genomes and big data: adaptation of plastid genomics to the high-throughput era. *Biomolecules*, July 2019, vol. 9, iss. 8, pp. 299. <https://doi.org/10.3390/biom9080299>
6. Willems S. M., Abeln S., Feenstra K. A., de Bree R., van der Poel E. F., ..., van den Brekel M. W. M. The potential use of big data in oncology. *Oral Oncology*, 2019, vol. 98, pp. 8–12.
7. Bramer M. *Principles of Data Mining*. 2nd ed. London, Springer, 2013, 440 p.
8. Aggarwal C. C. *Data Mining: The Textbook*. Gewerbestrasse, Springer, 2015, 734 p.
9. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. New York, Springer, 2009, 739 p.
10. Gialluisi A., Di Castelnuovo A., Donati M. B., de Gaetano G., Iacoviello L., the Moli-sani Study Investigators. Machine learning approaches for the estimation of biological aging: the road ahead for population studies. *Frontiers in Medicine*, July 2019, vol. 6, pp. 146. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00146>
11. Jiang P., Sellers W. R., Liu X. S. Big data approaches for modeling response and resistance to cancer drugs. *Annual Review of Biomedical Data Science*, July 2018, vol. 1, pp. 1–27. <https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-080917-013350>
12. Duran J. M. *Computer Simulations in Science and Engineering*. Springer International Publishing, 2018, 209 p.
13. Zeigler B. P., Muzy A., Kofman E. *Theory of Modeling and Simulation*. 3rd ed. Academic Press, 2018, 692 p.
14. Pappalardo F., Pennisi M., Reche P. A., Russo G. Toward computational modelling on immune system function. *BMC Bioinformatics*, December 2019, vol. 20, suppl. 6, pp. 622. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03897-5>
15. Wendling F., Benquet P., Bartolomei F., Jirsa V. Computational models of epileptiform activity. *Journal of Neuroscience Methods*, 2016, vol. 260, pp. 233–251.

16. Sager J. E., Yu J., Ragueneau-Majlessi I., Isoherranen N. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: a systematic review of published models, applications, and model verification. *Drug Metabolism and Disposition*, 2015, vol. 43, pp. 1823–1837.
17. Saha S., Nordström J., Mattisson I., Nilsson P. M., Gerdtham U.-G. Modelling the effect of compliance with nordic nutrition recommendations on cardiovascular disease and cancer mortality in the nordic countries. *Nutrients*, June 2019, vol. 11, no. 6, pp. 1434. <https://doi.org/10.3390/nu11061434>
18. Periyasamy V., Pramanik M. Advances in Monte Carlo simulation for light propagation in tissue. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2017, vol. 10, pp. 122–135.
19. Subramanian A. S. R., Gundersen T., Adams T. A. Modeling and simulation of energy systems: a review. *Processes*, November 2018, vol. 6, iss. 12, pp. 238. <https://doi.org/10.3390/pr6120238>
20. Bruzzone A. G., Massei M., Mürino G., Di Matteo R., Agresta M., Maglione G. L. Modeling and simulation as support for development of human health space exploration projects. *Proceedings of the 9th EUROSIM Congress on Modelling and Simulation, EUROSIM 2016, the 57th SIMS Conference on Simulation and Modelling SIMS 2016, Oulu, Finland, 12–16 September 2016*. Oulu, 2016, pp. 1109–1115.
21. Engelborghs Y., Visser A. J. W. G. (eds.). *Fluorescence Spectroscopy and Microscopy: Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology*. Heidelberg, Springer Science + Business Media, LLC, 2014, 816 p.
22. Yatskou M. *Computer Simulation of Energy Relaxation and Transport in Organized Porphyrin Systems*. The Netherlands, Wageningen, Ponsen & Looijen Printing Establishment, 2001, 176 p.
23. Yatskou M. M., Apanasovich V. V. Kompleksnyj analiz dannyh pri issledovanii slozhnyh biomolekulyarnykh sistem [Data analysis of complex biomolecular systems]. Kvantovaya elektronika : materialy XII Mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferencii, Minsk, 18–22 noyabrya 2019 [*Quantum Electronics: Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference, Minsk, 18–22 November 2019*]. Minsk, Respublikanskij institut vysshej shkoly, 2019, pp. 282–283 (in Russian).
24. Yatskou M. M., Apanasovich V. V. Issledovanie biofizicheskikh sistem s ispolzovaniem algoritmov intellektualnogo analiza dannyh i imitacionnogo modelirovaniya [Investigation of biophysical systems using data mining and simulation modeling algorithms]. Kompyuternye tehnologii i analiz dannyh (CTDA'2020) : materialy II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Minsk, 23–24 aprelya 2020 [*Computer Technologies and Data Analysis (CTDA'2020) : Proceedings of the II International Scientific Conference, Minsk, 23–24 April 2020*]. Minsk, Belorusckij gosudarstvennyj universitet, 2020, pp. 120–123 (in Russian).
25. Tang J., Leu G., Abbass H. A. *Simulation and Computational Red Teaming for Problem Solving*. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2020, 464 p.
26. Muller J., Mehlen A., Vetter G., Yatskou M., Muller A., ..., Vallar L. Design and evaluation of actichip, a thematic microarray for the study of the actin cytoskeleton. *BMC Genomics*, August 2007, vol. 8, pp. 294. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-294>
27. Yatskou M., Novikov E., Vetter G., Muller A., Barillot E., ..., Friederich E. Advanced spot quality analysis in two-colour microarray experiments. *BMC Research Notes*, September 2008, vol. 1, pp. 80. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-1-80>
28. Al-Ajlan A., El Allali A. Feature selection for gene prediction in metagenomic fragments. *BioData Mining*, 2018, vol. 11, pp. 9. <https://doi.org/10.1186/s13040-018-0170-z>
29. Zakirava V. R., Syrokvash D. A., Hileuski S. V., Nazarov P. V., Yatskou M. M. Razrabotka algoritmov i programnykh sredstv klassifikacii kodiruyushih i nekdiruyushih nukleotidnykh posledovatel'nostej [Development of algorithms and software for classification of nucleotide sequences]. *Informatika [Informatics]*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 111–120 (in Russian).
30. Yatskou M. M. Intellektualnyj analiz dannyh. *Data Mining*. Minsk, Belorusckij gosudarstvennyj universitet, 2014, 151 p. (in Russian).
31. Shukla N. Mashinnoe obuchenie i TensorFlow. *Machine Learning with TensorFlow*. Saint Petersburg, Piter, 2019, 336 p. (in Russian).
32. Lisitsa Y. V., Yatskou M. M., Skakun V. V., Apanasovich V. V. Issledovanie metodov klassifikacii dlya analiza segmentirovannykh obektov na lyuminescentnykh izobrazheniyah rakovykh kletok [Classification methods for the analysis of segmented objects on fluorescent images of cancer cells]. *Vestnik Polockogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya C. Fundamentalnye nauki [Vestnik of Polotsk State University. Part C. Fundamental Sciences]*, 2020, no. 4, pp. 15–22 (in Russian).
33. Apanasovich V. V., Novikov E. G., Yatskov N. N., Koehorst R. B. M., Schaafsma T. J., van Hoek A. Study of the Zn-porphyrin structure by fluorescence spectroscopy methods. *Journal of Applied Spectroscopy*, 1999, vol. 66, no. 4, pp. 549–552.
34. Meyer M., Yatskou M., Pfenninger M., Huber S., Calzaferri G., ..., Apanasovich V. Excitation energy migration in a photonic dye-zeolite antenna: computational techniques. *Journal of Computational Methods in Science and Engineering*, 2003, vol. 3, pp. 395–402.

35. Dimov I. T. *Monte Carlo Methods for Applied Scientists*. Singapore, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2008, 291 p.
36. Rubinstein R. Y., Kroese D. P. *Simulation and the Monte Carlo Method*. 3rd ed. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2017, 414 p.
37. Binder K., Heermann D. W. *Monte Carlo Simulation in Statistical Physics*. 6th ed. Springer International Publishing, 2019, 258 p.
38. Halavatyi A. A., Nazarov P. V., Al Tanoury Z., Apanasovich V. V., Yatskou M. M., Friederich E. A mathematical model of actin filament turnover for fitting FRAP data. *European Biophysical Journal*, 2010, vol. 39, no. 4, pp. 669–677.
39. Apanasovich V. V., Novikov E. G., Yatskov N. N. Data analysis in time-resolved fluorescence spectroscopy using computer simulation. *Proceedings of SPIE*, 1997, vol. 2980, pp. 495–502.
40. Apanasovich V. V., Novikov E. G., Yatskov N. N. Analiz kinetiki zatushanija fluorescencii slozhnyh molekularnyh sistem s ispolzovaniem metoda Monte-Karlo [Analysis of the decay kinetics of fluorescence of complex molecular systems using Monte Carlo method]. *Zhurnal prikladnoj spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 2000, vol. 67, no. 5, pp. 612–618 (in Russian).
41. Vyugin V. V. *Matematicheskie osnovy mashinnogo obucheniya i prognozirovaniya. Mathematical Foundations of Machine Learning and Forecasting*. Moscow, Moskovskij centr nepreryvnogo matematicheskogo obrazovanija, 2014, 304 p. (in Russian).
42. Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. *Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence IJCAI'95, Montreal, Canada, 20–25 August 1995*. Montreal, 1995, vol. 2, pp. 1137–1143.
43. Liu L., Ozsu M. T. (eds.). *Encyclopedia of Database Systems*. USA, Springer Science+Business Media, LLC, 2009, 4355 p.
44. Lakowicz J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd ed. New York, Springer, 2006, 954 p.
45. Yatskou M. M., Donker H., Koehorst R. B. M., van Hoek A., Schaafsma T. J. A study of energy transfer processes in zinc-porphyrin films using Monte Carlo simulation of fluorescence decay. *Chemical Physics Letters*, 2001, vol. 345, no. 1, 2, pp. 141–150.
46. Yatskou M. M., Donker H., Novikov E. G., Koehorst R. B. M., van Hoek A., ..., Schaafsma T. J. Non-isotropic excitation energy transport in organized molecular systems: Monte Carlo simulation-based analysis of time-resolved fluorescence. *Journal of Physical Chemistry A*, 2001, vol. 105, no. 41, pp. 9498–9508.
47. Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C. A., Krieger M., ..., Darnell J. (eds.). *Molecular Cell Biology*. 5th ed. USA, W. H. Freeman Hardcover, 2003, 973 p.
48. Watson J. D., Baker T. A., Bell S. P., Gann A., Levine M., Losick R. *Molecular Biology of the Gene*. 6th ed. USA, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007, 880 p.
49. Lewin B. *Genes*. 7 ed. Oxford University Press, 1999, 990 p.
50. Shendure J., Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nature Biotechnology*, 2008, vol. 26, no. 10, pp. 1135–1145.
51. Metzker M. L. Sequencing technologies – the next generation. *Nature Reviews Genetics*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 31–46.
52. Klimuk I. V., Grinev V. V., Skakun V. V., Yatskou M. M. Klassifikaciya posledovatelnoej RNK s pomoshyu svertochnykh nejronnyh setej [RNA sequences classification with convolutional neural networks]. *Kompyuternye tehnologii i analiz dannyh (CTDA'2020) : materialy II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Minsk, 23–24 aprelya 2020 [Computer Technologies and Data Analysis (CTDA'2020) : Proceedings of the II International Scientific Conference, Minsk, 23–24 April 2020]*. Minsk, Belorusskij gosudarstvennyj universitet, 2020, pp. 142–146 (in Russian).
53. Yatskou M. M., Skakun V. V., Grinev V. V. Avtomaticheskoe opredelenie otkrytyh ramok schityvaniya v molekulah RNK cheloveka s ispolzovaniem algoritmov vektorizacii i klassifikacii [Automatic detection of the open reading frames in human RNA molecules using vectorization and classification algorithms]. *Informacionnye tehnologii i sistemy (ITS 2019) : materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, Minsk, 30 oktjabrja 2019 [Information Technologies and Systems 2019 (ITS 2019): Proceedings of the International Scientific Conference, Minsk, 30 October 2019]*. Minsk, Belorusskij gosudarstvennyj universitet informatiki i radioelektroniki, 2019, pp. 292–293 (in Russian).
54. Yatskou M. M., Skakun V. V., Grinev V. V. Vychislitelnyj podhod i programmnyj paket RNAexploreR dlya gruppirovki molekul RNK genov cheloveka po ih ekzonnyim priznakam [A computational approach and software package RNAexploreR for grouping RNA molecules of human genes by exon features]. *Informatika [Informatics]*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 7–24 (in Russian).
55. Bumgarner R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Current Protocols in Molecular Biology*, January 2013, vol. 101, iss. 1, pp. 22.1.1–22.1.11. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101>.
56. Giganti A., Friederich E. The actin cytoskeleton as a therapeutic target: state of the art and future directions. *Progress in Cell Cycle Research*, 2003, vol. 5, pp. 511–525.

57. Pollard T. D. Actin and actin-binding proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, August 2016, vol. 8, no 8, p. a018226. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018226>
58. Kitamura A., Kinjo M. State-of-the-art fluorescence fluctuation-based spectroscopic techniques for the study of protein aggregation. *International Journal of Molecular Sciences*, March 2018, vol. 19, iss. 4, p. 964. <https://doi.org/10.3390/ijms19040964>
59. Halavatyi A. A., Nazarov P. V., Medves S., Van Troys M., Ampe C., ..., Friederich E. An integrative simulation model linking major biochemical reactions of actin-polymerization to structural properties of actin filaments. *Biophysical Chemistry*, 2009, vol. 140, pp. 24–34.
60. Tanoury Z. Al, Schaffner-Reckinger E., Halavatyi A., Hoffmann C., Moes M., ..., Friederich E. Quantitative kinetic study of the actin-bundling protein I-plastin and of its impact on actin turn-over. *Public Library of Science (PLOS) One*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 669–677.
61. Lisitsa Y. V., Yatskou M. M., Apanasovich V. V., Apanasovich T. V., Shytsik M. M. Imitacionnaja model' trehkanal'nyh ljuminescentnyh izobrazhenij populjacij rakovyh kletok [Simulation model for three-channel luminescent images of cancer cell populations]. *Zhurnal prikladnoj spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 2014, vol. 81, no. 6, pp. 907–913 (in Russian).
62. Lisitsa Y. V., Yatskou M. M., Apanasovich V. V., Apanasovich T. V. Algoritm avtomaticheskoy segmentacii granic jader rakovyh kletok na trehkanal'nyh ljuminescentnyh izobrazhenijah [Algorithm for automatic segmentation of nuclear boundaries in cancer cells in three-channel luminescent images]. *Zhurnal prikladnoj spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 2015, vol. 82, no. 4, pp. 598–607 (in Russian).
63. Yatskou M. M., Skakun V. V., Apanasovich V. V. Metod issledovaniya fluorescencii molekulyarnyh soedinenij s ispolzovaniem algoritmov intellektualnogo analiza dannyh [Method for investigating the fluorescence of molecular compounds using data mining algorithms]. *Prikladnye problemy optiki, informatiki, radiofiziki i fiziki kondensirovannogo sostoyaniya: materialy Pyatoj Mezhdunarodnoj naucho-prakticheskoy konferencii, Minsk, 16–17 maya 2019 [Applied Problems of Optics, Informatics, Radiophysics and Condensed Matter Physics: Proceedings of the Fifth International Scientific and Practical Conference, Minsk, 16–17 May 2019]*. Minsk, Inctitut prikladnyh fizicheskikh problem im. A. N. Sevchenko Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta, 2019, pp. 125–127 (in Russian).
64. Yatskou M. M., Skakun V. V., Apanasovich V. V. Metod obrabotki kineticheskikh krivyh zatuhanija fluorescencii s ispolzovaniem algoritmov intellektual'nogo analiza dannyh [Method for processing fluorescence decay kinetic curves using data mining algorithms]. *Zhurnal prikladnoj spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 2020, vol. 87, no. 2, pp. 311–322 (in Russian).
65. Yatskov N. N., Apanasovich V. V., Koehorst R. B. M., van Hoek A., Schaafsma T. J. Jelektronnye spektry i kinetika poljarizacii fluorescencii tonkih plenok Zn-porfirinov [Electronic spectra and fluorescence polarization kinetics of thin Zn-porphyrine films]. *Zhurnal prikladnoj spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 2003, vol. 70, no. 3, pp. 335–339 (in Russian).
66. Yatskou M. M., Meyer M., Huber S., Pfenniger M., Calzaferri G. Excitation energy migration in a photonic dye-zeolite antenna. *European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry*, 2003, vol. 4, no. 6, pp. 567–587.
67. Yatskou M. M., Skakun V. V., Apanasovich V. V. Metod kompleksnogo analiza spektrov fluktuacii fluorescencii molekulyarnyh soedinenij [Method for complex analysis of fluorescence fluctuation spectra of molecular compounds]. *Prikladnye problemy optiki, informatiki, radiofiziki i fiziki kondensirovannogo sostoyaniya: materialy Pyatoj Mezhdunarodnoj naucho-prakticheskoy konferencii, Minsk, 16–17 maya 2019 [Applied Problems of Optics, Informatics, Radiophysics and Condensed Matter Physics: Proceedings of the Fifth International Scientific and Practical Conference, Minsk, 16–17 May 2019]*. Minsk, Inctitut prikladnyh fizicheskikh problem im. A. N. Sevchenko Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta, 2019, pp. 122–124 (in Russian).
68. Yatskou M. M., Skakun V. V., Nederveen-Schippers L., Kortholt A., Apanasovich V. V. Kompleksnyj analiz fluktuacij intensivnosti fluorescencii molekulyarnyh soedinenij [Complex analysis of fluorescence intensity fluctuations of molecular compounds]. *Zhurnal prikladnoj spektroskopii [Journal of Applied Spectroscopy]*, 2020, vol. 87, no. 4, pp. 628–636 (in Russian).

Информация об авторах

Яцков Николай Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры системного анализа и компьютерного моделирования, факультет радиофизики и компьютерных технологий, Белорусский государственный университет.
E-mail: yatskou@bsu.by

Апанасович Владимир Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, Белорусский государственный университет.
E-mail: apanasovichv@gmail.com

Information about the authors

Mikalai M. Yatskou, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Department of Systems Analysis and Computer Modelling, Faculty of Radiophysics and Computer Technologies, Belarusian State University.
E-mail: yatskou@bsu.by

Vladimir V. Apanasovich, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Belarusian State University.
E-mail: apanasovichv@gmail.com