

¹ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, г. Москва, Россия² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия**ПРЕОБРАЗОВАНИЕ БОЛЬШИХ ХРОМОСОМНЫХ СТРУКТУР: АЛГОРИТМ
УРАВНИВАНИЯ ГЕННЫХ СОСТАВОВ*****Аннотация**

Данная статья является очередной в серии статей авторов, в которых они продолжают исследовать задачу оптимального преобразования одной данной хромосомной структуры в другую. Излагается алгоритм уравнивания генных составов двух данных структур, позволяющий свести общий случай этой задачи к частному случаю, где обе структуры имеют равный генный состав. Решение задачи в этом частном случае, а также альтернативный алгоритм для общего случая описаны в предыдущих статьях авторов. Рассматриваемый здесь алгоритм существенно проще альтернативного, что позволяет применять его к структурам с десятками тысяч генов. Мы строго доказываем его корректность.

Ключевые слова

Хромосомная структура; хромосомная перестройка; преобразование хромосомной структуры; равный генный состав; неравный генный состав; уравнивание генных составов; быстрый алгоритм.

Gorbunov K.Yu.¹, Lyubetsky V.A.^{1,2}¹ Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia**TRANSFORMATION OF LARGE CHROMOSOME STRUCTURES: AN ALGORITHM OF
EQUALIZATION OF GENE CONTENTS****Abstract**

This article is another in a series of articles the authors, in which they continue to investigate the problem of optimal transformation of one given chromosome structure into another one. An algorithm of equalization of gene contents of two given structures is presented which gives a possibility to reduce a general case of this problem to the special case where both structures have equal gene content. A solution of the problem in this special case as well as an alternative algorithm for a general case are described in the previous papers of the authors. The presented algorithm is essentially more simple than the alternative one and can process structures with tens of thousands genes. We give a proof of its correctness.

Keywords

Chromosome structure; chromosome transformation; transformation of a chromosome structure; equal gene content; unequal gene content; equalization of gene contents; fast algorithm.

Введение

В статьях авторов [1-3] рассматривалась задача оптимального преобразования одной данной хромосомной структуры в другую. В [1] описан линейный (по времени и памяти) алгоритм такого преобразования минимально возможным числом операций для случая равного генного состава исходных структур. В [2] предложен линейный алгоритм для случая неравного генного состава, а в [3] он обобщён

* Труды II Международной научной конференции «Конвергентные когнитивно-информационные технологии» (Convergent'2017), Москва, 24-26 ноября, 2017

Proceedings of the II International scientific conference "Convergent cognitive information technologies" (Convergent'2017), Moscow, Russia, November 24-26, 2017

на случай, когда операции имеют неравные цены. В данной работе описывается более простой алгоритм для случая неравного генного состава и равных цен операций. Этот алгоритм позволяет быстро обрабатывать структуры с большим числом генов, вплоть до нескольких десятков тысяч. Он предложен и описан в [4], однако строгое доказательство его корректности там отсутствует. Мы приводим такое доказательство.

Вкратце напомним основные определения. *Хромосомная структура* определяется как ориентированный граф, состоящий из цепей и циклов, которые не пересекаются, включая петли (кольцевые хромосомы из одного гена); каждое ребро графа представляет ген, ребру приписывается имя этого гена (обычно именами служат натуральные числа). В этом смысле ребро с приписанным ему именем называется далее *геном*, а цепи и циклы – *хромосомами*. Мы рассматриваем случай, когда имена в структуре не повторяются. Говорят, что две структуры a и b имеют *равный генный состав*, если они содержат одно и то же множество имён. Ген, представленный своим именем в a и b , назовём *общим*; ген, представленный лишь в одной из структур – *особым*: соответственно, имеются a - и b -особые гены. Кольцевую хромосому, состоящую целиком из особых генов, назовём *особой*.

На рисунке 1а приведены две хромосомные структуры a и b с равным генным составом.

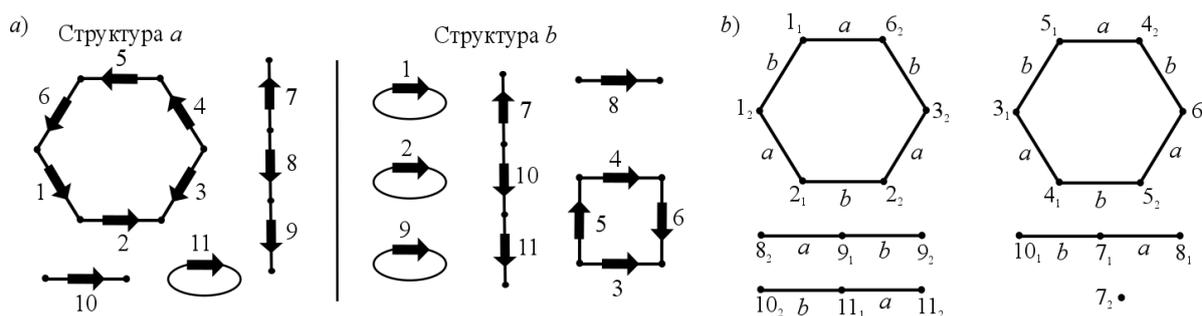


Рис. 1. а) Две хромосомные структуры a и b с равным генным составом; б) Общий граф $a+b$ структур a и b , определяемый сразу после рис. 3

При преобразовании структуры a в b разрешаются следующие операции.

- (1) *Двойная переклейка*. Разрезать две вершины, имеющиеся в графе и по-новому отождествить (говорим: склеить) четыре образовавшихся края, рис. 2а.
- (2) *Полуторная переклейка*. Разрезать вершину и по-новому отождествить (склеить) один образовавшийся край с каким-то свободным краем в графе, рис. 2б.
- (3–4) *Одинарные переклейки: разрез и склейка*. Разрезать вершину или, наоборот, отождествить (склеить) два свободных края, рис. 2с.

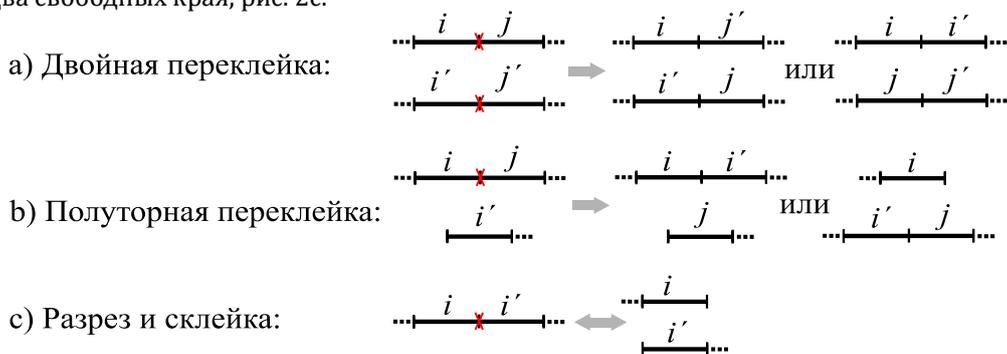


Рис. 2. Четыре стандартные операции над любой хромосомной структурой

Эти четыре операции называются *стандартными*. В случае неравного состава, кроме них разрешаются ещё две *дополнительные* операции – удаление и вставка, рис. 3. *Удаление*: удалить из хромосомы связный участок из a -особых генов. *Вставка*: вставить в хромосому связный участок из b -особых генов. Участок может вставляться также в виде новой линейной или кольцевой хромосомы.

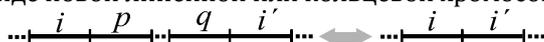


Рис. 3. Две дополнительные операции (удаление и вставка) для случая неравного генного состава

Минимальное число операций, требуемых для преобразования структуры a в структуру b , назовём *расстоянием* между a и b (обозначение: $r(a,b)$), а соответствующую последовательность операций – *минимальной*.

Для двух структур a и b напомним понятие *общего графа* $a+b$: сначала для равных составов, а затем для неравных. Это неориентированный граф без петель, вершины которого – имена краёв всех генов; например, 5'-конец гена 3 обозначается 3_1 , а его 3'-конец – 3_2 . Ребро общего графа соединяет две вершины, если соответствующие им края *отождествлены* (говорят: *склеены*) в a или b ; оно помечается соответственно как a - или b -ребро. Если они склеены в обеих структурах, то они соединяются двумя рёбрами с пометками a и b . Например, общий граф структур, показанных на рис. 1а, изображён на рис. 1б. Легко видеть, что $a+b$ всегда состоит из непересекающихся цепей и циклов (в том числе, изолированных вершин и циклов длины 2), в которых a -рёбра и b -рёбра чередуются. Эти цепи и циклы будем называть *компонентами*. *Качеством* графа $a+b$ назовем сумму числа циклов в нём и половины числа цепей, содержащих чётное число рёбер (ноль считаем четным числом). В [1] показано, что $r(a,b)$ при равном составе, равно разности числа генов в a и качества графа $a+b$.

В случае неравного состава определение *общего графа* $a+b$ изменяется следующим образом. Он содержит *обычные* вершины – края общих генов с их именами, и *особые* вершины – максимальные по включению связные участки из a -особых или из b -особых генов (возможно, циклические). Особая вершина помечается как a - или b -вершина, ей также *приписывается* последовательность соответствующего участка генов. Общий граф содержит следующие рёбра. *Обычное* ребро соединяет две обычные вершины, если соответствующие им края отождествлены (склеены) в a или b ; *особое* ребро соединяет обычную вершину с особой, если в a или b край, соответствующий обычной вершине, отождествлён (склеен) с краем участка, соответствующего особой вершине. Такое ребро помечается как a - или b -ребро. *Петля* в $a+b$ соответствует особой хромосоме, соответствующая особой вершине соединяется с собой. Как и прежде, общий граф неориентированный и состоит из связных *компонент* – цепей и циклов.

На рис. 4а приведен пример двух структур с неравным генным составом, а на рисунке 4б показан их общий граф.

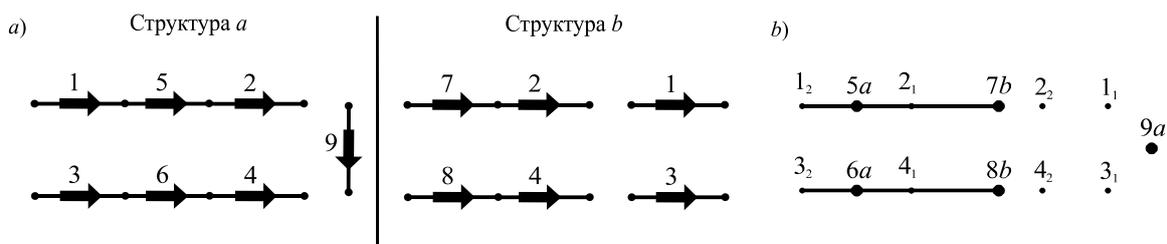


Рис. 4. Две хромосомные структуры с неравным генным составом (а) и их общий граф (б). Жирные точки показывают особые вершины

Алгоритм уравнивания генных составов

Основная идея алгоритма – уравнять генный состав данных структур, добавив в a особые b -гены, а в b – особые a -гены (кроме генов из особых хромосом). Все добавляемые гены раскладываются по нескольким кольцевым хромосомам, назовём эти хромосомы и гены в них *новыми* (a -новыми и b -новыми). Их конкретный вид определяет следующее условие: после удаления особых хромосом полученные структуры a' и b' (с равным генным составом) должны преобразовываться одна в другую минимальным числом операций. Назовем особые гены, не лежащие в особых хромосомах, *особенными*. Очевидно, граф $a'+b'$ получается из графа $a+b$ удалением петель и особых вершин и добавлением вместо них вершин – краёв особенных генов, рёбер – склеек между этими краями в a и b и рёбер двух полных паросочетаний: между краями a -особенных генов и между краями b -особенных генов. Рёбра первого паросочетания соответствуют склейкам краёв генов в новых хромосомах в a и помечаются пометкой b . Рёбра второго паросочетания соответствуют склейкам краёв генов в новых хромосомах в b и помечаются пометкой a . Из ранее упомянутого результата [1] следует, что граф $a'+b'$ должен иметь максимально возможное качество. В [4] подробно описан алгоритм построения этих паросочетаний, и мы лишь проиллюстрируем его на примере структур a и b , изображённых на рис. 4.

Изобразим граф $a+b$ с подробной «расшифровкой» содержания особых вершин, рис. 5.

На рис. 5 синие отрезки изображают особые a -гены, красные – особые b -гены (эти отрезки не являются рёбрами графа). Рассматриваем максимальные пути из чёрных ребер, оканчивающиеся хотя бы с одной стороны краем особого гена (здесь их 4) и изолированные края особых генов (здесь их 4). Такие пути могут быть двусторонними (т.е. оканчиваться краями особых генов с обеих сторон, здесь их 2) и односторонними (здесь их 2), к последним также относим изолированные края особых генов (так что всего их 6). Двусторонние пути бывают однородными (т.е. оканчиваются краями одного цвета) и неоднородными (здесь оба пути неоднородные). Односторонние пути естественным образом делятся на

красные и синие (здесь 4 синих и 2 красных), а также на чётные и нечётные (здесь 2 пути нечётных и 4 чётных). Алгоритм построения объединения M искомым паросочетаний состоит из следующих пяти шагов.

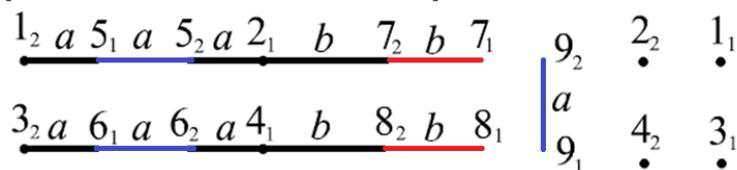


Рис. 5. Тот же граф, что на рис. 4b, с «расшифровкой» содержания особых вершин. Синие отрезки – особые a -гены, красные – особые b -гены

- 1) Добавляем в M склеенные пары краёв особых генов (в рассматриваемом примере таких пар нет, поскольку все особые вершины содержали по одному гену).
 - 2) Каждый двусторонний однородный путь замыкаем в цикл, добавляя в M пару его концов.
 - 3) Пока существует пара двусторонних неоднородных путей, соединяем их в цикл, добавляя в M две пары соответствующих концов (в этом примере – пары $5_2, 6_2$ и $7_2, 8_2$).
 - 4) Пока существует пара односторонних путей одного цвета и разной чётности, соединяем их в чётную цепь, добавляя в M пару их концов (в этом примере – пары $5_1, 9_2$ и $6_1, 9_1$).
 - 5) Достаиваем M произвольным образом (в этом примере – пара $7_1, 8_1$).
- На рис. 6 серые рёбра – пары построенных паросочетаний.

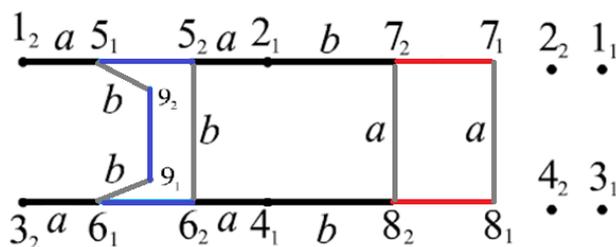


Рис. 6. Тот же граф, что на рис. 5, с добавленными серыми рёбрами построенных паросочетаний

Качество q графа, составленного из чёрных и серых рёбер (и изолированных черных вершин) равно 4. В следующем разделе мы покажем, что $r(a,b) = C_0 + n - q$, где C_0 – суммарное количество особых хромосом в a и b (здесь их нет), n – число генов в a' (здесь их 9). Таким образом, $r(a,b) = 5$.

Доказательство корректности алгоритма

Корректность алгоритма выражается двумя следующими теоремами.

Теорема 1. Расстояние r между a и b равно сумме минимального (по всевозможным пополнениям) расстояния r' между a' и b' и суммарного количества C_0 особых хромосом в a и b .

Доказательство.

Лемма. Для любых структур a и b существует минимальная последовательность операций, преобразующая a в b , начинающаяся удалением всех особых хромосом из a и заканчивающаяся вставкой всех особых хромосом из b .

Доказательство. Рассуждаем индукцией по длине минимальной последовательности. Если ни в a , ни в b нет особых хромосом, доказывать нечего. Пусть в a имеются особые хромосомы. Рассмотрим минимальную последовательность S и первую операцию o в ней. Если o – удаление особой хромосомы, утверждение леммы следует из индуктивного предположения. Если o не затрагивает a -особые хромосомы, утверждение следует из индуктивного предположения и того, что удаление особой хромосомы коммутитивно с o . Если o объединяет две a -особые хромосомы в одну, утверждение следует из индуктивного предположения и того, что объединение хромосом с последующим удалением полученной хромосомы эквивалентно удалению двух исходных хромосом по отдельности. В оставшихся случаях рассмотрим структуру $o(a)$ (т.е. результат применения операции o к a) и структуру $a \setminus h$, т.е. результат удаления из a a -особой хромосомы h , к которой применяется o . Достаточно показать, что $r(a \setminus h, b) \leq r(o(a), b)$. Очевидно, $a \setminus h$ получается из $o(a)$ удалением связного участка a -особых генов. Поэтому достаточно доказать, что если некоторая структура $o'(a)$ получается из $o(a)$ удалением одного a -особого гена g , то $r(o'(a), b) \leq r(o(a), b)$.

Рассуждаем индукцией по числу операций в минимальной последовательности от $o(a)$ к b . Если оно равно 1, то b получается из $o(a)$ одной операцией удаления участка, содержащего g , и неравенство очевидно. Иначе, рассмотрим первую операцию p в минимальной последовательности от $o(a)$ к b . Ей соответствует такая операция p' над структурой $o'(a)$ (возможно, пустая), что структура $p'(o'(a))$ совпадает

со структурой $p(o(a))$ или получается из нее удалением гена g . По предположению индукции $r(p(o(a)),b) \geq r(p'(o'(a)),b)$. Отсюда $r(o(a),b) = r(p(o(a)),b) + 1 \geq r(p'(o'(a)),b) + 1 = r(o'(a),b)$.

В случае, когда в b имеются особые хромосомы, а в a их нет, рассуждение симметрично – рассматривается переход от b к a обратными операциями. Лемма доказана.

Перейдём к доказательству теоремы. Докажем, что $d \leq d' + C_0$. Обозначим через a^+ и b^+ структуры a' и b' до удаления из них особых хромосом. По лемме существует минимальная последовательность S' операций, преобразующая a^+ в b^+ , начинающаяся удалением особых хромосом из a^+ и заканчивающаяся вставкой особых хромосом из b^+ . Между этими удалениями и вставками структура a' преобразуется в b' . Таким образом, S' содержит $d' + C_0$ операций. Построим по ней последовательность S , преобразующую a в b , и имеющую не большую длину. Начальная и конечная часть S (удаление и вставка особых хромосом) переносятся из S' без изменений.

Рассмотрим среднюю часть последовательности S' , обозначаем промежуточные структуры в ней через t . Начальным циклом в такой структуре t назовём кольцевую хромосому, состоящую целиком из a -новых генов, которые и во всех структурах до t тоже принадлежат кольцевым хромосомам, состоящим целиком из a -новых генов. Конечным циклом в t назовём кольцевую хромосому, состоящую целиком из b -новых генов, которые и во всех структурах после t тоже принадлежат кольцевым хромосомам, состоящим целиком из b -новых генов. Разделим все компоненты в каждой t на три части: начальную, основную и конечную, где начальная часть – все начальные циклы, конечная часть – все конечные циклы и основная часть – всё остальное. В первой структуре a' конечная часть пуста. В последней структуре b' начальная часть пуста. Перебирая от начала все t и соответствующие операции, строим последовательность S , состоящую из основных частей структур t вместе со следующими операциями. Пусть o – текущая операция в S' . Если все хромосомы, к которым она применяется, лежат в основной части структуры t , а все хромосомы, получающиеся из них в результате применения o , лежат в основной части структуры $o(t)$, то операция o добавляется к S , её результат – основная часть структуры $o(t)$. Если среди хромосом-аргументов операции o есть хромосома h из начальной части структуры t , а все хромосомы-значения лежат в основной части структуры $o(t)$, то участок из всех новых генов, составляющих h , вставляется в основную часть структуры t так, что получается основная часть структуры $o(t)$. Эта операция вставки добавляется к S . Аналогично, если среди хромосом-значений есть хромосома h из конечной части структуры $o(t)$, а все хромосомы-аргументы лежат в основной части структуры t , то участок из всех новых генов, составляющих h , удаляется из основной части структуры t так, что получается основная часть структуры $o(t)$. Эта операция удаления добавляется к S . Наконец, если все хромосомы-аргументы и хромосомы-значения не лежат основной части структуры t , никакая операция не добавляется к S (впрочем, этот случай противоречит минимальности S'). Очевидно, никакие другие случаи невозможны.

Ясно, что S не длиннее, чем S' . Неравенство $d \leq d' + C_0$ доказано.

Докажем, что $d' \leq d - C_0$. Рассмотрим минимальную последовательность S операций, преобразующую a в b , начинающуюся с удаления всех особых хромосом из a и заканчивающуюся вставкой всех особых хромосом из b (она существует по доказанной лемме). Построим по ней структуры a' , b' и последовательность S' , преобразующую a' в b' и имеющую длину по крайней мере на C_0 меньше длины S . Отбросим начальную и конечную части S . Структура a' получается из a добавлением новых хромосом, являющимися зацикливаниями участков генов, вставляемых операциями вставки из S . Структура b' получается из b добавлением новых хромосом, являющимися зацикливаниями участков генов, удаляемых операциями удаления из S . Перебирая от начала структуры и операции в средней части S , строим последовательность S' . В её структурах гены, как и раньше, делятся на три части: начальную, основную и конечную. Основная часть любой структуры в S' совпадает с соответствующей структурой в S . Пусть o – очередная операция в S . Если она стандартная, добавляем её в S' , а очередная структура получается из предыдущей заменой основной части на результат применения к ней операции o . Если o – операция удаления участка генов, то, очевидно, существует стандартная операция, вырезающая и зацикливающая этот участок (пустая, если он уже цикл). Добавляем её к S' вместе со структурой – результатом её применения, и помещаем новую кольцевую хромосому в конечную часть. Если o – операция вставки участка генов, то составляющая его кольцевая хромосома h по построению присутствует в начальной части текущей структуры в S' и, очевидно, существует стандартная операция, вставляющая этот участок в нужное место (пустая, если h вставлялась целиком). Добавляем её к S' вместе с её результатом (при этом h удаляется из начальной части). Очевидно, так построенная последовательность S' не длиннее средней части S . Неравенство $d \leq d' + C_0$, а вместе с ним и теорема 1 доказаны.

После того, как построены структуры a' , b' и минимальная последовательность S' , преобразующая a' в b' (например, как описано в [1]), алгоритм строит минимальную последовательность S , преобразующую a в b , в соответствии с описанием в первой части доказательства теоремы 1.

Теорема 2. Общий граф $a'+b'$ построенных в алгоритме структур a' и b' имеет максимальное качество.

Доказательство. Будем доказывать корректность алгоритма построения двух паросочетаний по

шагам. Для каждого из шагов 1–4 покажем, что если пара, выбранная на этом шаге не входит в объединение M паросочетаний, то можно так их перестроить, чтобы она входила в объединение новых паросочетаний, и новый граф имел качество не меньше, чем прежний. Используем термины, введённые при рассмотрении алгоритма на примере в предыдущем разделе.

Склейку краёв особых генов, упоминаемую на шаге 1 алгоритма, можно рассматривать как двусторонний однородный путь, поэтому обоснования шагов 1 и 2 одинаковы. А именно, предположим, что пара краёв e_1 и e_2 такого пути не входит в M . Тогда эти края входят в некоторые пары (e_1, e_3) и (e_2, e_4) из M . Заменим их на пары (e_1, e_2) и (e_3, e_4) . При этом в общем графе станет одним циклом больше, и его качество увеличится.

Обоснуем шаг 3. Предположим, что пары краёв (e_1, e_2) и (e_3, e_4) двух двусторонних неоднородных путей не входят в M . Тогда эти края входят в некоторые пары (e_1, e_5) , (e_2, e_6) , (e_3, e_7) , (e_4, e_8) из M . Заменим их на пары (e_1, e_2) , (e_3, e_4) , (e_5, e_6) , (e_7, e_8) . Перебор возможных типов двух компонент в M , содержащих e_1 и e_3 , показывает, что во всех случаях качество общего графа не уменьшится. Например, если это два цикла, они заменятся на два других цикла.

Обоснуем шаг 4. Предположим, что пара краёв (e_1, e_2) односторонних путей одного цвета и разной чётности не входит в M . Тогда эти края входят в некоторые пары (e_1, e_3) и (e_2, e_4) из M . Заменим их на пары (e_1, e_2) и (e_3, e_4) . При этом либо два чётных пути заменятся на два чётных, либо чётный и нечётный пути заменятся на чётный и нечётный. В обоих случаях качество общего графа не уменьшится.

Обоснуем шаг 5. После выполнения шага 4 может остаться не более одного двустороннего неоднородного пути, односторонние a -пути одной и той же чётности и односторонние b -пути одной и той же чётности. Очевидно, качество итогового общего графа не зависит от способа склейки этих путей друг с другом.

Теорема 2 и корректность алгоритма уравнивания доказаны.

Заключение

В данной работе мы описали алгоритм уравнивания генных составов для построения минимальной последовательности операций, преобразующих одну данную хромосомную структуру в другую. Ранее [2–3] мы описали альтернативный алгоритм решения той же задачи, основанный на взаимодействиях цепей общего графа. Оба алгоритма имеют линейное время работы. Алгоритм уравнивания имеет более короткое описание и более простую реализацию. Это позволяет обобщить его на случай, когда в исходных структурах имеются паралоги, т.е. гены с одинаковыми именами (статья сдана в печать). С другой стороны, альтернативный алгоритм может быть обобщён на случай неравных цен операций [3]. Интересной темой будущего исследования может быть обобщение на этот случай и алгоритма уравнивания.

Благодарности

Работа выполнена за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14–50–00150).

Литература

1. Горбунов К.Ю., Гершгорин Р.А., Любецкий В.А. Перестройка и реконструкция хромосомных структур // Молекулярная биология. — 2015. — Т. 49, № 3. — С. 372–383.
2. Горбунов К.Ю., Любецкий В.А. Линейный алгоритм минимальной перестройки структур // Проблемы передачи информации. — 2017. — Т. 53, вып. 1. — С. 60–78.
3. Горбунов К.Ю., Любецкий В.А. Модифицированный алгоритм преобразования хромосомных структур: условия абсолютной точности // CEUR Workshop Proceedings (CEUR-WS.org), Selected Papers of the First International Scientific Conference "Convergent Cognitive Information Technologies (Convergent 2016)", Moscow, Russia, November 25–26 2016; 1763:162–172.
4. Compeau P.E.C. DCJ-indel sorting revisited // Algorithms for Molecular Biology. — 2013. — V. 8. — P. 6.1–6.9.

References

1. Gorbunov K.Yu., Gershgorin R.A., Lyubetsky V.A. Rearrangement and Inference of Chromosome structures // Molecular Biology. — 2015. — V. 49, no. 3. — P. 327–338.
2. Gorbunov K.Yu., Lyubetsky V.A. Linear algorithm of the minimal reconstruction of structures // Problems of Information Transmission. — 2017. V. 53(1). — P. 55–72.
3. Gorbunov K.Yu., Lyubetsky V.A. A modified algorithm for transformation of chromosomal structures: a condition of absolute exactness // CEUR Workshop Proceedings (CEUR-WS.org), Selected Papers of the First International Scientific Conference "Convergent Cognitive Information Technologies (Convergent 2016)", Moscow, Russia, November 25–26 2016; 1763:162–172, in Russian.
4. Compeau P.E.C. DCJ-indel sorting revisited // Algorithms for Molecular Biology. — 2013. — V. 8. — P. 6.1–6.9.

Об авторах:

Горбунов Константин Юрьевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник

лаборатории № 6, Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, gorbunov@iitp.ru

Любецкий Василий Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией № 6, Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук; профессор механико-математического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, lyubetsk@iitp.ru

Note on the authors:

Gorbunov Konstantin Yu., Candidate of Science in physics and mathematics, leading research fellow, Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, gorbunov@iitp.ru

Lyubetsky Vassily A., Doctor of Science in physics and mathematics, professor, head of the laboratory, Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences; professor, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, lyubetsk@iitp.ru