

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Дрожжина Сергея Вячеславовича
на тему: «Математические модели эволюции репликаторных
систем»
по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ»

Актуальность диссертационной работы

Исследование закономерностей развития сложных биологических систем, образованных взаимодействующими популяциями, представляет собой одну из фундаментальных проблем современной биологии. Важнейшим в этом классе систем являются, так называемые, репликаторные системы, для которых сформулирован конструктивный понятийный и математический аппарат, связанный с понятиями ландшафта приспособленности, персистенции, эволюционной адаптации и др. Данные категории определяют методологию анализа эволюционных процессов в популяционной генетике, микробиологии, онкологии. Сформированные к настоящему времени подходы к исследованию динамики репликаторных систем рассматривали ландшафт приспособленности в рамках статического подхода. Вместе с тем, изменение среды существования репликаторных систем обуславливает необходимость перехода к рассмотрению более широкой постановки задачи моделирования – эволюции репликаторных систем с изменяющимся ландшафтом приспособленности. Такого рода процессы, например, имеют место при эволюции возбудителей инфекционных болезней и злокачественных образований в условиях соответствующей терапии. Таким образом, развитие адекватных математических методов анализа и прогнозирования динамики репликаторных систем с адаптивным

ландшафтом приспособленности представляет собой актуальную задачу математической биологии и генетики, которая исследуется в диссертационной работе.

Новизна диссертационной работы

В диссертации впервые разработано семейство математических моделей и методов их исследования, описывающих структурную эволюцию систем гиперцикла различной топологии, как в замкнутой, так и открытой постановке по отношению к включению новых компонент. Для введенных определений приспособленности репликаторной системы впервые предложен алгоритм моделирования эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем на множестве допустимых ландшафтов приспособленности. Получены необходимые и достаточные условия достижения максимального значения фитнеса репликаторной системы. Выполнена численная реализация алгоритмов для исследования эволюции замкнутого и незамкнутого гиперциклов, двойного гиперцикла, репликаторной системы типа «муравейник». Впервые показано, что введение в модель адаптации ландшафта приспособленности делает репликаторную систему робастной по отношению к включению компонент (паразитов), которые не участвуют в поддержании структуры системы. Детально изучены различные режимы динамики системы, отражающие феноменологию эволюционных процессов на макромолекулярном уровне. Таким образом, впервые созданы математический аппарат и вычислительные средства моделирования многомасштабных процессов эволюции, которые адекватны ключевым свойствам реальной системы. Это позволило достигнуть нового уровня понимания закономерностей развития репликаторных систем. Разработанные модели и методы могут быть непосредственно использованы при изучении эволюции вирусных квазивидов в ходе инфекционных заболеваний (ВИЧ, вирусный гепатит и др.) и появления новых возбудителей

инфекций, а полученные аналитические результаты представляют самостоятельный теоретический интерес.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Работа основана глубоким и содержательным анализе существующих подходов к моделированию репликаторных систем и причинно-следственных отношений в формировании различных режимов динамики. Проведено строгое обоснование условий разрешимости соответствующих модельных задач с использованием методов функционального анализа, матричной алгебры и теории динамических систем. Достоверность результатов численного моделирования в диссертации обеспечена использованием надежных вычислительных методов. Разработанные численные методы, реализованные на языке C++, приведены в Приложении к Диссертации и доступны на сайте базы Github. Систематически исследованы различные варианты поведения решений модели для содержательных постановок задач эволюции репликаторных систем. Обоснованность выводов диссертации обеспечена соответствием результатов вычислительных экспериментов с теоретически доказанными свойствами решений соответствующих моделей и задач математического программирования, а также, общепринятыми феноменологическими представлениями об эволюции систем гиперцикла и результатами работ других исследователей. Результаты диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых профильных российских и международных журналах. Следует отметить многократную апробацию результатов диссертации - они докладывались на международных и российских конференциях и научных семинарах.

Основное содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и приложения.

Во введении работы приводится необходимый понятийный аппарат моделирования и дан содержательный обзор выполненных до настоящего времени исследований в области математического моделирования репликаторных систем с особым вниманием на фундаментальное утверждение (теорема) об естественном отборе Р. Фишера. Определены критические вопросы в проблеме эволюции репликаторных систем, требующие проведения дальнейших исследований. Сформулированы цели и задачи представленного диссертационного исследования.

В первой главе построена математическая модель эволюции гиперцикла, в которой рассматривается адаптация ландшафта приспособленности. Получены выражения для вычисления средней приспособленности популяции по решениям уравнения для положений равновесия репликаторной системы. Предложен алгоритм сведения задачи моделирования эволюции фитнеса системы на основе вариации матрицы ландшафта приспособленности к последовательности задач линейного программирования, определяющих изменения элементов матрицы. Получены необходимые и достаточные условия достижения глобального максимума на выпуклом множестве допустимых ландшафтов функцией средней приспособленности. Выполнены численные расчеты с моделью гиперциклов 5-го и 9-го порядков. Показано, что введение адаптации ландшафта приспособленности делает репликаторную систему робастной по отношению к внедрению «паразитов».

Вторая глава посвящена исследованию закономерностей динамики гиперциклов, в которых допускается случайное появление новых компонент. Получены достаточные условия их интеграции в систему. Численно изучены особенности поведения средней приспособленности таких «открытых» систем и области сосуществования новых и исходных компонент системы.

Третья глава диссертации посвящена исследованию закономерностей эволюционной адаптации класса репликаторных систем, которые называются двойными гиперциклами. Получены формулы для оценки вариации матрицы ландшафта приспособленности для решения задачи эволюционной адаптации таких систем. Строго доказаны необходимые и достаточные условия существования экстремума функции средней приспособленности. Проведены численные расчеты эволюции би-гиперциклических систем, которые позволили установить изменение структуры связей в таких системах, и в частности, появление процессов саморепликации.

В четвертой главе диссертации проведено детальное исследование репликаторных систем, которые феноменологически отражают функционирование биологических сообществ с топологией (1) типа «муравейник» и (2) каталитической системы молекул РНК. Получены аналитические условия невырожденности репликаторной системы «муравейник». Для системы молекул РНК, представленной в виде двух вложенных гиперциклов, показано возникновение новых структурных связей и саморепликации. Численно исследована зависимость размера компонент для заданных двух групп гиперциклов.

В заключении сформулированы основные результаты работы и проводится обсуждение их значимости в более широком контексте моделирования эволюционных процессов.

Полный объем диссертации составляет 119 страниц текста с 34 рисунками. Список литературы содержит 51 наименование. Приводятся дополнительные материалы по программной реализации модели на языке C++.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе

В целом, диссертационная работа изложена ясно, хорошо структурирована и иллюстрирована. Принципиальных замечаний по работе нет.

Имеется ряд вопросов по тексту, которые приведены далее:

1. Общее замечание: В работе отмечается «случайность» процесса формирования доминирующего элемента (напр. стр. 57, стр. 89). Однако это не связано с истинной стохастичностью системы, которая моделируется с помощью ОДУ и алгоритмов, в которых нет случайных чисел. Этот аспект следовало бы более аккуратно пояснить.
2. Общее замечание: Отсутствует обсуждение выбора параметров модели. Насколько они репрезентативны с точки зрения реальных репликаторных систем?
3. Общее замечание: Может ли матрица $A(\tau)$ быть кусочно-гладкой, в частности, иметь разрывы первого рода? Это позволило бы учесть внешний форсинг в системе.
4. Стр. 23, последний абзац: Используется не вполне каноничное выражение «строки будут...доминированными». Должно быть «доминирующей» или «доминируемой».
5. Стр. 29, Рис. 7: Подрисуночную подпись следовало бы сделать более информативной, в частности, указать, какие переменные изображены осями «x» и «y».
6. Глава 1, стр. 36: Не ясно, что понимается под системами [A,B,C,D].
7. Глава 1, стр. 36: Что понимается под «практически совпадает»? Есть ли оценки?
8. Глава 1, стр. 36.: Являются ли величины v_{ij} знакоопределёнными?

9. Глава 1, стр. 41: Являются ли задачи эволюционной адаптации на длительном временном интервале $\delta \tau$ эквивалентными декомпозиции на последовательность k задач $\delta \tau$?
10. Глава 1, стр. 43: Неудачная фраза «отрывки из исходного кода».
11. Глава 1, стр. 51: Выражение «Физический смысл» - откуда следует это смысл, не вполне ясно.
12. Глава 1, Рис. 1.5: Выражение «коэффициент эгоистичности» не вполне биологический, это скорее социальный термин. Более адекватным были бы выражения «саморепликации, автокатализа».
13. Глава 1, Рис. 1.6 -1.8: Было бы информативно пояснить цветовую шкалу.
14. Глава 1, стр. 56: В первом предложении пропущено слово «расчета».
15. Глава 2, стр. 58: Не ясно, что понимается под системами [D,F].
16. Глава 4, стр. 83: При перечислении категорий исследователей (очевидно, в области математической биологии) «теоретиков, математиков и биологов», не ясно, кто такие «теоретики».
17. Заключение, стр. 88: Во втором предложении после «алгоритм» пропущено слово «моделирования».

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. В целом, автор продемонстрировал глубокое знание математической теории эволюции биологических систем. Уверенное владение автором методами прикладной математики, подтверждается результатами аналитического исследования различных моделей репликаторных систем и разработкой численных методов решения задач моделирования популяционной динамики данных систем и эволюции ландшафта приспособленности. Проведение вычислительных экспериментов

выполнено на уровне мировых стандартов исследования репликаторных систем гиперцикла.

Диссертация Дрожжина Сергея Вячеславовича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Дрожжина С. В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,

ведущий научный сотрудник ФГБУН

Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука

Российской академии наук (ИВМ РАН)

Геннадий Алексеевич Бочаров

«16» июня 2022 г.

Контактные данные:

Телефон+7 (495)9848120+3766, +7-905-5544383

E-mail: g.bocharov@inm.ras.ru, gbocharov@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом

защищена диссертация: 05.13.16 - Применение вычислительной техники,

математического моделирования и математических методов в научных исследованиях (по отраслям наук)

Адрес места работы:

119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН

Телефон: +7 (495)9848120+3766

E-mail: g.bocharov@inm.ras.ru

Подпись сотрудника ИВМ РАН д.ф-м.н. Бочарова Г.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ИВМ РАН,

профессор, доктор физико-математических наук

В.П. Шутяев

16 июня 2022 г.

