

**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**

Диссертационная работа С. В. Дрожжина посвящена проблемам разработки математических моделей эволюции *репликаторных систем*, которые используются для описания процесса эволюции во многих биологических системах.

Центральное место в работе занимает гиперциклическая репликаторная система, предложенная М. Эйгеном и П. Шустером (1977) в контексте идей предбиологической эволюции, которая могла привести к образованию сложных самовоспроизводящихся макромолекул, подобных макромолекулам РНК. Гиперцикл представляет собой замкнутую систему, в которой каждая макромолекула катализируется с помощью предыдущей, т.е. демонстрирует *альтруистический* тип поведения (в терминологии теории игр), или *комменсализм* как тип экологического взаимодействия.

Гиперциклическая система обладает уникальными свойствами самоорганизации, поскольку эволюция этой системы удовлетворяет основным постулатам теории биологической эволюции – так называемой триаде Ч. Дарвина – *наследственность, изменчивость и естественный отбор*. Кроме того, было показано математически, что в процессе эволюции эти системы не вырождаются, т.е. ни одна из макромолекул не погибает, а также, что в системах размерности  $\geq 5$  возникает устойчивый предельный цикл. Все перечисленные свойства позволили М. Эйгену и П. Шустеру рассматривать гиперцикл как *модель* для описания предбиологической эволюции.

В те годы, когда математическое моделирование еще только расширяло свой путь в современное естествознание, эта пионерская работа вдохновила многих математиков на приложения аппарата ОДУ и в смежных областях, таких как популяционная генетика<sup>1</sup>, динамика биологических популяций и сообществ<sup>2, 3</sup>. Модели гиперцикла не потеряли своей актуальности и в наше время: по ключевому слову *hypercycle* сервис ScienceDirect выдает 839 публикаций в изданиях только Эльзивира начиная с 1998 и по 2022 г. включительно. Лидером этого направления на Западе является Josef Hofbauer, профессор факультета математики в Университете Вены (Австрия), – в России профессор А. С. Братусь.

В обсуждаемой диссертации справедливо отмечено (стр. 20), что невырождению эволюционной системы соответствует такое *глобальное* свойство траекторий ее модели как *перманентность*, запущенное в контекст таких моделей еще в 1978 году Зигмундом и

<sup>1</sup> Свирижев Ю.М., Пасеков В.П. Основы математической генетики. М.: Наука, Гл. ред. физ.-мат. литературы, 1982. —512 с.

<sup>2</sup> Вольтерра, Вито. Математическая теория борьбы за существование / В. Вольтерра ; пер. с фр. - М.: Наука, Гл. ред. физ.-мат. лит., 1976. - 285с.

<sup>3</sup> Свирижев Ю.М., Логофет Д.О. Устойчивость биологических сообществ. Главная редакция физико-математической литературы изд-ва «Наука», М.,1978. 352 с

Хофбауэром. В более поздней монографии<sup>4</sup> они пытались найти связь между *перманентностью* в моделях репликаторных систем и некоторыми общими свойствами матриц, подхватывая традицию математической экономики, заложенную еще в трудах нобелевского лауреата В.В. Леонтьева<sup>5</sup>. Эти свойства предопределяли глобальное поведение траекторий системы ОДУ с соответствующей матрицей взаимодействий, и по-разному назывались в публикациях<sup>6</sup>, но неизменным оставался термин *M-matrix* и сопутствующий ему *M-transformation*. Дело в том, что самое общее свойство якобиана, гарантирующее глобальную устойчивость равновесия во внутренности положительного ортанта  $\mathbb{R}^n$ , – это *диссипативность* (по Вольтерра, см. Рис.), но эффективной характеристики диссипативности данной матрицы  $n \times n$  не существует до сих пор, а *M-transformation* помогает в этом деле через известный критерий («гнездовых миноров») Сильвестра.

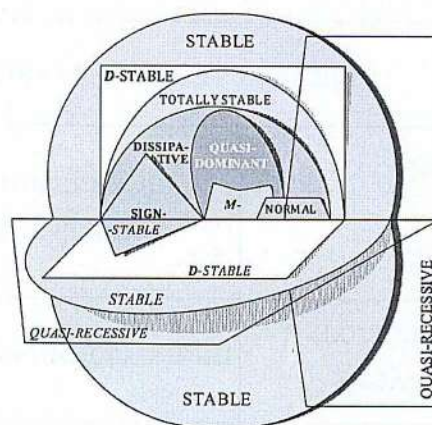


Рис. “Matrix Flower”: диаграмма логических включений среди специальных множеств устойчивых матриц (Logofet, 2005<sup>6</sup>).

Как видно из диаграммы, *M*-матрицы занимают весьма скромную долю в множестве диссипативных матриц, и это связано прежде всего со специальной *знаковой структурой* *M*-матриц: все диагональные элементы отрицательны, а все внедиагональные неположительны. На содержательном языке это значит, что все компоненты системы обладают саморегулированием (лимитированием) и состоят только в альтруистических отношениях между собой. Но репликаторные системы даже классического гиперцикла такую структуру нарушают: отношения действительно альтруистические, но диагональные элементы матрицы взаимодействий нулевые (стр. 21), не говоря уже о более содержательных гиперциклах, рассмотренных в четырех Главах диссертации.

Актуальность соответствующих задач обусловлена еще и тем фактом, что еще Эйген и Шустер наткнулись на одно серьезное препятствие, не позволившее их теории

<sup>4</sup> Hofbauer, J., & Sigmund, K. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998. doi:10.1017/CBO9781139173179

<sup>5</sup> W.W. Leontief, *The Structure of American Economy*, Academic Press, London, 1949, 181 pp.

W.W. Leontief, *Input–Output Economics*, Oxford University Press, New York, 1966, 561 pp.

<sup>6</sup> Logofet, D.O. Stronger-than-Lyapunov notions of matrix stability, or how “flowers” help solve problems in mathematical ecology. *Linear Algebra and its Applications* 398 (2005) 75–100.

продвинуться дальше в своем развитии, – проблему неустойчивости к паразитическим элементам, которые, используя ресурсы гиперцикла, ничего не дают взамен.

**Актуальность и значимость** работы связаны с тем, что полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы при анализе эволюции вирусов и болезнетворных бактерий, а также вносят вклад в развитие предбиологической теории эволюции, предложенной М. Эйгеном и П. Шустером.

#### **Научная новизна работы**

Одной из важнейших характеристик репликаторной системы является ее средняя приспособленность (фитнес). В теоретической биологии широко используется визуальное представление поверхности средней приспособленности в виде стационарного геометрического объекта, состоящего из возвышенностей и впадин, а сам процесс эволюции видов отмечается траекторией, которая несмотря на временное снижение, через перевалы устремляется к одной из вершин этой поверхности.

В 1930 г. Р. Фишером было сформулировано утверждение, вошедшее в историю под названием *фундаментальная теорема естественного отбора*. Исходя из тезисов, сформулированных в теоретической биологии, теорема Фишера утверждает, что средняя приспособленность не должна убывать в процессе эволюции. Сэр Роналд Фишер не осчастливил нас доказательством теоремы Фишера, а ее обобщение было доказано в докторской диссертации Ю.М. Свиричева (1972) и вошло в монографию 1982 г.<sup>1</sup>

Для решения проблемы неустойчивости гиперциклической системы к внедрению паразитических видов в диссертационной работе С. В. Дрожжина предлагается математическая модель эволюционной адаптации, следующая парадигме фундаментальной теоремы Р. Фишера о естественном отборе и типичному разделению масштаба времени на быстрое и медленное. Ландшафт фитнеса не фиксирован и может изменяться со временем. Время, в течение которого происходит это изменение (эволюционное время), много медленнее, чем характерное время динамики системы. Предполагается также, что изменения поверхности фитнеса происходят на некотором, заранее заданном, допустимом множестве ландшафтов приспособленности, а критерием успеха является выполнение постулата основной теоремы Фишера, то есть максимизация величины средней приспособленности. Таким образом, для исследования эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем, впервые рассмотрен подход, основанный на следующих трех постулатах:

1. Время, в течение которого происходят эволюционные изменения ландшафта приспособленности, намного медленнее, чем время активной динамики системы.
2. Изменения поверхности фитнеса происходят на допустимом множестве ландшафтов приспособленности.
3. Величина средней приспособленности увеличивается в процессе эволюционного изменения поверхности фитнеса, т.е. должна соблюдаться фундаментальная теорема естественного отбора Р. Фишера.

Исследован процесс эволюционной адаптации ландшафта приспособленности в случае систем двойного гиперцикла, в которых каждая макромолекула катализируется с помощью двух предыдущих в замкнутом цикле.

Впервые рассмотрен процесс взаимодействия макромолекул в гиперцикле в условиях добавления новых элементов в систему в случайные моменты эволюционного времени.

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

Все основные результаты диссертации получены соискателем современными методами исследования систем нелинейных ОДУ и представлены в 4 работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах WoS, Scopus и RSCI. Результаты работы докладывались также на различных российских и международных научных конференциях.

### **Основное содержание работы**

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, приложения и списка литературы, включающего в себя 51 наименование. Общий объем текста работы – 119 страниц, включая 37 рисунков.

Во **Введении** представлена история развития теории репликаторных систем, введены основные определения и понятия, а также рассмотрены основные типы таких систем. В конце раздела сформулирована цель работы, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимости, степень достоверности результатов, основные положения, выносимые на защиту, апробация работы, личный вклад автора и публикации.

**Первая глава** посвящена рассмотрению математической модели эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем на основе трех гипотез, указанных выше. Введено медленное время эволюционной адаптации и показано, что в этом случае, исходная задача сводится к задаче математического программирования (доказана соответствующая теорема). Выведены дополнительные условия для решения задачи линейного программирования, необходимые для сохранения системой свойства невырожденности. Получены необходимые и достаточные условия достижения максимума функцией средней приспособленности. В конце главы приведены результаты численного моделирования гиперциклической системы и выводы из их анализа.

**Вторая глава** посвящена исследованию математической модели эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем в случае, когда в случайные моменты эволюционного времени в систему могут быть добавлены новые элементы. Сформулирован набор гипотез, при выполнении которых, система сохраняет свойство перманентности после добавления нового элемента и фитнес системы продолжает расти. В конце главы приведены результаты численного моделирования и их интерпретация.

**Третья глава** посвящена рассмотрению математической модели эволюционной адаптации системы двойного гиперцикла. Аналогично случаю, рассмотренному в Главе 1, доказана теорема, позволяющая свести исходную задачу к задаче линейного программирования. Получены дополнительные условия для решения задачи линейного программирования, необходимые для сохранения системой свойства невырожденности. Приводятся рассуждения о необходимом и достаточном условии достижения максимума функцией средней приспособленности. В конце главы даны результаты численного моделирования, схожие с теми, что были получены для системы обычного гиперцикла.

В **четвертой главе** рассмотрены две системы специального вида – “улей” и система, состоящая из шести различных РНК молекул. Для системы первого вида доказана теорема о невырожденности. Приведены результаты применения предложенной модели эволюционной адаптации ландшафта приспособленности к обоим типам систем и сформулированы выводы на основе этих результатов.

В Приложении приведены отрывки из исходного кода программ.  
В Заключение подведены итоги проведенного исследования и сформулированы основные результаты.

В Автореферате диссертации адекватно изложено ее основное содержание.

#### Замечания по диссертационной работе

1. Говоря о теореме Фишера, российский автор обязан упомянуть фундаментальную монографию Ю.М. Свирижева и В.П. Пасекова<sup>1</sup>, чего соискатель не сделал.
2. В исследовании конкретных репликаторных систем (Главы 3–4) Автор не пытался выяснить специальные свойства устойчивости соответствующих матриц Якоби, что могло бы усилить результаты частных имитаций.
3. В тексте имеются ошибки языка, потерянные запятые.

#### Заключение

Сделанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования и не снижают общую высокую оценку выполненной работы. Диссертация 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. Диссертация оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Дрожжин Сергей Вячеславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник

ФГБУН Институт физики атмосферы им. А. М. Обухова Российской академии наук,

доктор физико-математических наук, профессор,

Логофет Дмитрий Олегович

17 июня 2022 г.

Контактные данные:

тел.: +7 916 628 6229, e-mail: [dmitriai@postman.ru](mailto:dmitriai@postman.ru)

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.01.02 - «Биофизика».

Адрес места работы:

119017, Москва, Пыжевский пер., 3,

ФГБУН Институт физики атмосферы им. А. М. Обухова

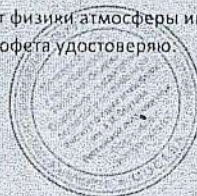
Российской академии наук, лаборатория математической экологии

Подпись сотрудника ФГБУН Институт физики атмосферы им. А. М. Обухова

Российской академии наук Д. О. Логофета удостоверяю.

Заведующая отделом кадров

Орлова Валерия Валентиновна



*Логофет*