

**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

Репликаторная система описывает взаимодействие видов в процессе временной эволюции, основанной на значениях матрицы, элементы которой образуют ландшафт приспособленности системы. С помощью матрицы ландшафта приспособленности определяются приспособленность каждого вида и средняя приспособленность (фитнес) системы, которая в общем случае представляет собой квадратичную форму и определяется как средневзвешенная сумма приспособленностей всех элементов. Таким образом, репликаторная система представляет нелинейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений, содержащую кубические члены. Частота каждого вида пропорциональна разности между приспособленностью вида и средней приспособленностью системы.

Частным случаем репликаторных систем является гиперциклическая система, предложенная М. Эйгеном и П. Шустером. Гиперцикл – это замкнутая сеть элементов, основанная на взаимной помощи. Эта система возникла при описании так называемой предбиологической эволюции, т.е. эволюции макромолекул, в результате которой могла возникнуть сложная самовоспроизводящаяся макромолекула, подобная макромолекуле РНК. Гиперциклические системы обладают рядом замечательных математических и биологических свойств. Так доказано, например, что в процессе временной эволюции ни один из элементов системы не вырождается при ненулевых начальных данных. Системы такого вида называются перманентными (невырожденными). Еще одно важное свойство этих систем заключается в существовании устойчивого предельного цикла, возникающего в гиперциклических системах размерности ≥ 5 . Помимо этого, эволюция гиперциклов подчиняется постулатам Ч. Дарвина – наследственность, изменчивость и естественный отбор. Гиперциклические системы занимают центральное место в теории предбиологической эволюции и рассматривались М. Эйгеном и П. Шустером в качестве той универсальной макромолекулы, эволюция которой могла привести к образованию макромолекулы РНК.

Эйгеном и Шустером было установлено, что если в систему гиперцикла будет добавлена эгоистическая макромолекула (паразит), которая что-то берет от системы, но при этом ничего не отдает взамен, то, как правило, в этом случае система гиперцикла погибает. Это явление стало основным препятствием для дальнейшего развития их теории.

Р. Фишером было сформулировано утверждение, которое вошло в историю как основная теорема о естественном отборе. Следует отметить, что утверждение Фишера не представляет собой математическую теорему, а скорее является общепринятой гипотезой в теоретической биологии. В самой простой интерпретации теорема Фишера говорит о том, что в процессе эволюции величина средней приспособленности системы не уменьшается.

В теоретической биологии используется геометрическое отображение зависимости значений функции средней приспособленности от всевозможных значений частот, которые могут реализоваться. Эта геометрическая поверхность (поверхность средней приспособленности, ландшафт средней приспособленности) статична, а процесс эволюции может быть представлен наличием на этой поверхности некоторой траектории. В теоретической биологии принят тезис о том, что на бесконечном времени траектория должна прийти в одну из вершин ландшафта приспособленности.

В работе С. В. Дрожжина предлагается алгоритм процесса эволюционной адаптации ландшафта приспособленности, основанный на трех основных гипотезах: время (эволюционное время) изменения ландшафта мало по сравнению со временем активной динамики, изменения происходят на допустимом множестве ландшафтов, в процессе эволюционной адаптации средняя приспособленность должна не убывать (теорема Фишера). В результате применения предложенного алгоритма к гиперциклической репликаторной системе в работе показано, что эволюционный гиперцикл становится устойчивым по отношению к паразитам. Также в работе рассмотрен еще один важный случай эволюции репликаторных систем, когда в систему могут быть добавлены новые элементы в случайные моменты эволюционного времени, что приводит к скачкообразному увеличению фитнеса.

Актуальность и значимость. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие общепринятой в настоящее время теории предбиологической эволюции М. Эйгена и П. Шустера и могут быть использованы при анализе эволюции вирусов и болезнетворных бактерий.

Научная новизна работы

Для описания процесса эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем впервые применена гипотеза о том, что ландшафт приспособленности может изменяться во времени, и это время не совпадает со временем активной динамики системы, являясь гораздо более медленным. При этом сами изменения поверхности фитнеса происходят на некотором допустимом множестве ландшафтов приспособленности.

Впервые рассмотрен процесс эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем в условиях, когда к этому процессу могут быть добавлены новые элементы в случайные моменты эволюционного времени.

Исследован процесс эволюционной адаптации ландшафта приспособленности для так называемых би-гиперциклических систем, в которых репликация каждой макромолекулы осуществляется с помощью двух предыдущих макромолекул в замкнутой цепи.

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

Все основные результаты диссертации представлены в 4 работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах WoS, Scopus и RSCI. Также результаты работы докладывались на различных российских и международных научных конференциях.

Достоверность результатов работы подтверждают результаты, полученные для реальной биохимической системы, состоящей из 6 различных РНК молекул, а также тот факт, что они являются развитием общепринятой в настоящее время теории предбиологической эволюции М. Эйгена и П. Шустера, согласно которой в результате процесса эволюции должна была остаться одна макромолекула, являющаяся предком макромолекулы РНК.

Основное содержание работы

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, приложения и списка литературы, содержащего 51 позицию. Общий объем текста работы – 119 страниц, включая 37 рисунков.

Во **введении** даются основные определения и понятия, связанные с репликаторными системами. Приводятся основные типы таких систем и их подробный анализ. Формулируется основная теорема естественного отбора Р. Фишера. В конце раздела указывается цель работы, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимости, степень достоверности результатов, основные положения, выносимые на защиту, апробация работы, личный вклад автора и публикации.

В **первой главе** рассматривается математическая модель эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем на основе трех гипотез:

- Время эволюционного изменения ландшафта приспособленности невырожденных репликаторных систем не совпадает со временем активной динамики и является во много раз более медленным.
- Изменения поверхности приспособленности происходят на допустимом множестве ландшафтов приспособленности.
- Критерием успеха процесса эволюционной адаптации является выполнение фундаментальной теоремы естественного отбора Р. Фишера, т.е. рост функции средней приспособленности на множестве допустимых ландшафтов приспособленности в процессе изменения эволюционного времени.

Выводится формула для вычисления вариации средней приспособленности и доказывається, что задача о поиске эволюционного изменения системы сводится к задаче линейного программирования. Выводятся дополнительные условия для решения задачи линейного программирования, позволяющие поддерживать свойство невырожденности в процессе эволюционной адаптации. Доказываются необходимые и достаточные условия достижения максимума функцией средней приспособленности. В конце главы приводятся результаты численного моделирования и заключение к первой главе.

Во **второй главе** рассмотрена математическая модель эволюции невырожденной репликаторной системы в условиях присоединения в систему новых элементов в

случайные моменты эволюционного времени. Формулируются основные предположения относительно реализации добавления нового элемента и условие, при котором система сохраняет свойство перманентности после добавления нового элемента. В конце главы приводятся результаты численного моделирования и заключение к главе.

В **третьей главе** описано применение предложенного подхода эволюционной адаптации ландшафта приспособленности к би-гиперциклической системе, когда катализ каждой макромолекулы осуществляется с помощью двух предыдущих в замкнутом цикле. Выводится формула для вычисления вариации средней приспособленности и доказывається, что задача о поиске эволюционного изменения системы сводится к задаче линейного программирования. Выводятся дополнительные условия для решения задачи линейного программирования, позволяющие поддерживать свойство невырожденности в процессе эволюционной адаптации. В конце главы приводятся результаты численного моделирования, схожие с теми, что были получены для системы обычного гиперцикла.

В **четвертой главе** приведены результаты применения разработанного метода эволюционной адаптации к двум системам специального вида. Одна из этих систем описывает реальный биохимический процесс и представляет собой взаимодействие 6 различных РНК молекул. Другая напоминает структуру биологического сообщества, управление которым происходит из одного центрального элемента. По типу поведения эту систему можно охарактеризовать названием "муравейник" или "улей". Приводятся результаты применения предложенной модели эволюционной адаптации ландшафта приспособленности к обоим типам систем и анализ этих результатов.

В **приложении** приведены отрывки из исходного кода программ.

В **заключении** поведены итоги проведенного исследования и основные результаты.

Автореферат диссертации верно и достаточно полно отражает ее содержание и включает все основные положения.

Замечания по диссертационной работе

1. Диссертация хорошо написана, каждая глава содержит выводы. В диссертации имеется Заключение, однако отсутствуют общие Выводы к всей работе. Их следовало бы представить.
2. Диссертация содержит большой иллюстративный материал. Однако подписи к рисункам (например, рис. 1.2, 1.10, и др.) слишком краткие и не содержат подробного объяснения данных, изображенных на рисунках
3. Следует пояснить, почему в работе используется градиентный метод только с учетом первой вариации.
4. Вопрос. Можно ли применять разработанный в диссертации алгоритм эволюционной адаптации к системам, имеющим несколько внутренних положений равновесия.
5. Являются ли предложенные условия присоединения новых элементов необходимыми для сохранения системой свойства перманентности.

- б. В работе получен важный результат о том, что присоединение новых элементов может приводить к скачкообразному увеличению фитнеса системы. Было бы интересно дать биологическую интерпретацию этого результата.

Заключение

Указанные 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, а также 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:

доктор физико-математических наук,
профессор кафедры биофизики биологического факультета
Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова
Ризниченко Галина Юрьевна

09.06.2022

Контактные данные:

тел.: +7 985 9806282, e-mail: riznich@biophys.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
03.01.02 - «Биофизика».

Адрес места работы:

119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.12,
МГУ им. М. В. Ломоносова,
биологический факультет
тел.: +7 495 9391116; e-mail info@bio.msu.ru

Подпись сотрудника МГУ им. М. В. Ломоносова

Г. Ю. Ризниченко удостоверяю:

