

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации на соискание ученой степени доктора физико-математических наук Сидоровой Аллы Эдуардовны на тему: «Модели самоорганизации в эволюции биологических систем микро- и макроуровней» по специальности 1.5.2 - Биофизика (физ.-мат. науки)

В диссертационной работе А. Э. Сидоровой представлена разработка нового междисциплинарного направления в области моделирования эволюционных процессов в сложноорганизованных системах молекулярной биологии и экологии. В развиваемое направление включены модели самоорганизации иерархии активных сред в трех сложных системах: эволюционная динамика размера генома, динамика формирования α -спиральных структур белков и динамика развития урбоэкосистем. Все три модели объединены в диссертации общим подходом, разрабатываемым А. Э. Сидоровой: математическим описанием процессов самоорганизации в эволюции биологических систем микро- и макроуровней на основе развития и применения биофизических моделей. Выбранное направление разработки существенно расширяют рамки приложений теоретической биофизики в области молекулярных механизмов клеточной, белковой и популяционной эволюции. Выбор данного направления и его разработка в диссертации, без сомнения, являются **актуальными** как с точки зрения развития теоретических подходов биофизики, так и с точки зрения прикладных вопросов по применению методов теоретической биофизики к новым областям клеточной эволюции, белкового фолдинга и экосистем. Также являются актуальными результаты, полученные автором в каждом отдельном разделе диссертации. Так **актуальность** изучения эволюционной динамики размера генома, выполненное в первой части диссертации, определяется необходимостью выяснения молекулярных механизмов биологической эволюции, построения математических моделей, адекватно описывающих процессы видообразования, а также потребностями новых направлений в биотехнологии

при создании высокопродуктивных бактериальных культур для фармакологии и минимальных клеточных организмов в области синтетической биологии. Разработка модели формирования структуры α -спирали белковых молекул и метода оценки хиральности спиральных структур белков, выполненная во второй части, открывает новые возможности в областях оценки хиральности сложных белковых структур, биоинженерии и фармакологии. Разработка математической модели развития урбоэкосистем как автоволнового процесса самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем, выполненная в третьей части работы, позволяет адекватно оценивать процессы развития городов и может быть использована при планировании городских территорий, оценке экологической обстановки в мегаполисах и выработке стратегий по сохранению городских биоценозов.

Степень обоснованности научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Основные результаты и выводы диссертационной работы в полной мере согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Модель динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред демонстрирует автокаталитический характер увеличения размера генома и флуктуационно-бифуркационную траекторию динамики размера генома и кодирующей части в процессе самоорганизации. Достоверность результатов определяется использованием адекватного математического метода, достоверных научных данных и подтверждается хорошей корреляцией между данными, представленными в научной литературе, и модельными результатами. Достоверность представленного метода оценки хиральности спиральных структур белков подтверждается использованием большого количества кристаллографических данных по спиральным структурам белков. Разработанная модель формирования пространственной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и динамическая модель формирования α -спирали, основанные на методе оценки хиральности

спиральных структур белков, согласуются с теорией смены знака хиральности при переходе от первичной структуры белков к спиральям. Развита в диссертации математическая модель самоорганизации урбоэкосистем как сопряженных природной и антропогенной подсистем апробирована на ряде примеров: городов Подмосковья, Москвы и Шанхая. Достоверность результатов определяется использованием научных, статистических и картографических данных развития урбоэкосистем и подтверждается хорошей корреляцией между развитием реальных урбоэкосистем (рассмотрены типичные территории парков, промышленной, жилой и коттеджной застройки, а также динамика численности населения) и результатами моделирования - ошибка моделирования составляет порядка 10%.

Новизна разработанных тем диссертации и полученных результатов состоит в следующем:

1. Впервые построена модель динамики размера генома и его кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным организмам как иерархии сопряженных активных сред с учетом стохастических величин размеров генома, его кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию.

2. На основе разработанного метода оценки хиральности спиральных структур белков впервые созданы модели формирования пространственной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и модель формирования правой α -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Модели позволяют описать процесс формирования α -спирали из первичной полипептидной цепи аминокислот и подтверждают концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень структурно-функциональной организации белков в процессе самоорганизации.

3. Впервые для моделирования урбоэкосистем применена теория активных сред. Построены автоволновая модель развития урбоэкосистем как сопряженных природных и антропогенных подсистем и применена к

описанию расширения территории Москвы (1952 - 1968 г.) и прогнозированию развития Новой Москвы и Шанхая до 2030 г.

Следует отметить практическую значимость работы. Модель динамики размеров генома и кодирующей части в эволюции от прокариот к многоклеточным может быть использована в области генной инженерии, биотехнологии при разработке высокопродуктивных штаммов бактерий и минимальных организмов в синтетической биологии. Метод расчета хиральности вторичных структур белков может быть применен для создания искусственных белков самоорганизующихся фенилаланиновых и дифенилаланиновых спиральных структур в фармакологии. Модель автоволновой самоорганизации урбоэкосистем может быть применена при разработке стратегий принятия решений в градостроительстве и прогнозирования и решения экологической проблем мегаполисов.

Первая глава посвящена описанию модели динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред с учетом размеров генома, его кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию. Для построения математической модели проведен анализ параметров в зависимости от времени появления рассматриваемых видов прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как этапов биологической эволюции. Рассмотрены механизмы положительной обратной связи, являющиеся необходимым условием самоорганизации в процессе эволюционного увеличения размера генома и кодирующей части. Результаты модели для отдельных таксонов и описания общей эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред сравнимы с аналогичными литературными данными.

По данному разделу возникли следующие вопросы:

1. При анализе литературных данных по изменению размера генома и кодирующей части генома от времени была использована аппроксимация данных функцией экспоненциального роста. В результате регрессионного

анализа были оценены параметры модели. Вместе с тем в работе не обосновывается, почему была выбрана модель экспоненциального роста, а не другие модели, которые приводятся в цитируемой литературе (гиперболическая, гиперэкспоненциальная и двухэкспоненциальная модели роста), которые соответствуют различным кинетическим законам роста и приводят к различным скейлинговым законам.

2. Обсуждение вывода стохастического дифференциального уравнения (1.3) для описания влияния случайных факторов на процесс увеличения размеров генома проведено не достаточно полно, в частности, не приведен общий вид стохастического дифференциального уравнения, использованного в работе, и не обсуждаются допущения модели, использованные при дальнейшем выводе уравнения (1.4).
3. Что нового внесло в результаты моделирования процесса увеличения генома учет стохастичности двух факторов в кинетических уравнениях модели, развиваемой в работе?
4. При анализе результатов моделирования динамики размеров генома были выбраны следующие точки бифуркации: переход от прокариот к эукариотам, далее к многоклеточным эукариотам, что отражается в увеличении сложности, как генотипа, так и фенотипа (количества метаболических путей в клетке). Наряду с выбранными точками бифуркации можно выбрать другие точки бифуркации в эволюционном процессе, связанные, например, с переходом клеток с анаэробным метаболизмом к клеткам с аэробным метаболизмом, далее появление фотосинтеза и дыхания при изменении содержания кислорода в эволюции земной атмосферы. В этих точках бифуркаций также существенно увеличивается сложность генома за счет появления новых метаболических и сигнальных путей в клетках. Вопрос: Как обосновывается выбор точек бифуркации в данной работе?

Вторая глава посвящена рассмотрению хиральности спиральных структур белков. Автором подробно рассмотрены методы оценки хиральности спиральных структур. Представлен метод оценки хиральности спиральных структур белков, основанный на взаимном расположении α -углеродов и векторных произведениях, и апробированный на большом количестве спиральных структур. Модели формирования правой α -спирали в 3-хмерном пространстве из цепочки левых аминокислотных остатков и на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса построены на основе авторского метода оценки хиральности спиральных структур белков. Впервые модель движения в потенциале Леннарда-Джонса основана на принципе хиральности белковых структур и позволяет существенно дополнить физическим содержанием энергетический и геометрический анализ конформационных превращений пептидной цепи при фолдинге. Полученные результаты подтверждают концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень структурно-функциональной организации белков в ходе самоорганизации.

Надо отметить, что достоинством развитого автором метода оценки хиральности альфа-спиральных белковых структур является привлечение большого объема кристаллографических данных белков, как на стадии разработки метода, так и на стадиях его тестирования и валидации. Это позволило автору продемонстрировать работоспособность разработанного метода и его более высокую эффективность, по сравнению с существующими методами.

По данному разделу возникли следующие вопросы:

5. В разделе 2.3. не рассмотрено приложение развитого метода оценки хиральности альфа-спиральных белковых структур к оценке хиральности суперспиралей (coiled coil), хотя автор ссылается на свою статью по этой теме. Изложение разработанного метода оценки хиральности для белковых суперспиралей продемонстрировало бы обсуждаемый автором переход от гомохиральных структур к структурам со сменой хиральности, как это

происходит, например, во многих суперспиральных Leucine Zipper (coiled coil) транскрипционных факторах эукариот.

6. В связи с предыдущим замечанием возникает вопрос: можно ли на основе предложенного автором метода оценки хиральности отдельных альфа-спиралей рассчитать показатель хиральности суперспирали, образованной двумя альфа-спиралями, например, для различных суперспиральных Leucine Zipper факторах транскрипции.
7. Формирования α -спиральных белковых структур в работе проведено на основе двухчастичной модели движения в центральном потенциале Леннарда-Джонса (2.12). Вопрос: Учитываются ли в модели ограничения для угловых движений аминокислотных остатков, обусловленных углами C-N и C-C ковалентных связей в полипептидной цепи?

Третья глава посвящена моделированию самоорганизации урбоэкосистем как иерархии активных сред - сопряженных природной и антропогенной подсистем. Достаточно подробно рассмотрены математические методы моделирования урбоэкосистем. Особое внимание уделено условиям самоорганизации в процессе развития урбоэкосистем. Подробно рассмотрены наиболее важные природно-антропогенные факторы в гидро- и литосредах на территории урбоэкосистем и их воздействие на биологические объекты.

Для описания динамики развития урбоэкосистем, на базе системы ФитцХью–Нагумо представлена модифицированная автором пространственно-временная система уравнений. Рассмотрены условия формирования автоволнового фронта активатора, порогового значения начального всплеска функции активатора, туннельных эффектов и «запирания» автоволны. Показано, что в модели слияния урбоэкосистем переход определяется, в основном, с изменением плотности населения: в случае активного роста плотности населения происходит расширение границ города, и возможно образование экосистемы с общим автоволновым фронтом.

Применительно к моделированию слияния урбоэкосистем рассмотрены реальные объекты Подмосковья и территориального расширения Москвы в 1952–1968 гг. Сравнение полученных данных с данными аэрофотосъемки расширения Москвы в западном направлении показало, что ошибка моделирования составила 7% для 1960 года и 5% для 1968 года.

На основе картографических и статистических данных, а также планов развития Москвы представлена математическая прогнозная модель развития Новой Москвы до 2030 года. Показано, что интенсивное увеличение численности населения приведет к увеличению антропогенно преобразованных территорий на 10 – 12 % и, следовательно, к дополнительному сокращению и фрагментированию площадей естественных геобиоценозов. Аналогичная прогнозная модель территориального расширения Шанхая (с учетом плотности застройки, цен на жилье и ландшафтных особенностей прилегающих территорий) показала, что сохранение сложившейся практики зональности застройки и дифференциального подхода к стоимости жилья позволит к 2030 г. снизить плотность населения на территории Шанхая и сохранить 30% площади городских биоценозов.

К достоинствам данного направления диссертационной работы следует отнести развитие нового теоретического подход к сложной междисциплинарной проблеме моделирования роста городов с привлечением биофизических моделей, в частности, моделей автоволновых процессов. Новым в развиваемом подходе является также разработанный автором метод использования реальных картографических данных городов и городских областей в качестве начальных условий в процессе компьютерного моделирования. Реальные картографические данные также были использованы в работе для верификации лонгитюдных предсказаний построенных моделей.

Вместе с тем по данному разделу возникли следующие два вопроса:

8. При разработке модели автоволнового процесса роста городов использованы нулевые граничные условия Неймана, что не позволяет учесть существующие в реальности потоки ресурсов и населения на границе городов или областей. Это ограничивает применение развитых моделей к реальным условиям, где потоки энергетических и человеческих ресурсов на границе существенно влияют на развитие и расширение городов и позволяют рассматривать урбоэкосистемы, как активные среды, обменивающиеся с внешней средой энергией и энтропией.
9. Как видно из приведенных в работе картографических данных, границы городов имеют сложную пространственно-неоднородную структуру, что может говорить о возможности возникновения пространственной неустойчивости при быстром распространении автоволнового фронта. Поэтому возникает вопрос: Возможно ли в рамках развитого подхода описать механизм возникновения пространственно-неоднородного фронта роста городов, наблюдаемого в реальных условиях.

В диссертации представлены 4 приложения: алгоритм программы динамики размеров генома и кодирующей части в процессе видообразования; алгоритм программы оценки знака хиральности спиральных структур белков; алгоритм численного расчета последовательных этапов формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе потенциала Леннарда-Джонса; схема численного расчета последовательных этапов моделирования развития урбоэкосистем в соответствии с автоволновой моделью методом эволюционной факторизации. Общий список литературы содержит 330 источников.

Все представленные модели являются авторскими, что подтверждается многочисленными публикациями в течение ряда лет. По теме диссертации автором опубликовано 46 статей, из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI – 31 статья, в журналах, индексируемых в базах данных РИНЦ - 15 статей. 2 свидетельства о

регистрации прав на ПО. 3 учебника для высших учебных заведений, 2 монографии.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Помимо вопросов, приведенных выше, по диссертации имеются общие замечания, относящиеся к оформлению всей диссертации:

1. В тексте диссертации и автореферата содержится ряд опечаток и неточностей.
2. В некоторых графиках в диссертации и автореферате нет подписей к осям (например, Рис. 3.3), а если они есть, то в большинстве случаев, они даны на английском языке. Для русскоязычной публикации, по возможности, нужно делать подписи на русском языке.
3. В некоторых рисунках и таблицах текст дан также на английском языке (например, Таблица 1.5).
4. Качество нескольких рисунков и графиков в диссертации и автореферате недостаточно хорошее, нет удовлетворительной четкости (например, Рис. 2.12).
5. Не все ссылки в Библиографии и в самом тексте оформлены единообразно и правильно. Например, ссылка (93) на стр. 118 и на стр. 122.

Вместе с тем, указанные замечания, которые, скорее всего, имеют рекомендательный характер, не умаляют значимости диссертационного исследования и полученных в работе результатов. Диссертация А.Э. Сидоровой отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.2 - Биофизика (физ.-мат. науки), 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 Сидорова Алла Эдуардовна заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.2 - Биофизика (физ.-мат. науки).

Официальный оппонент:

Доктор физико-математических наук

Доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет",
Институт искусственного интеллекта, кафедра Биокибернетических систем и технологий, профессор

Гольцов Алексей Николаевич

Контактные данные:

Тел.: +7 499 215-65-65 доб. 1140;

e-mail: golcov@mirea.ru

Специальности, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.01.02 – «Биофизика»; 03.01.08 – «Биоинженерия»
Адрес места работы: 119454 г. Москва, проспект Вернадского, дом 78
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет",
Институт искусственного интеллекта, кафедра Биокибернетических систем и технологий

Подпись сотрудника

удостоверяю: