

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию 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»

Диссертационная работа Аллы Эдуардовны Сидоровой посвящена применению математических методов на основе представлений о самоорганизации и теории активных сред для разработки моделей: динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред; формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков – активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии; развития урбоэкосистем как процесса самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем – иерархии активных сред. Таким образом, в диссертации представлены результаты исследований по трем областям биофизики: эволюция генома прокариот и эукариот, формирование альфа спиралей в белках и динамика урбоэкосистем.

Актуальность избранной темы обусловлена общенаучным интересом к проблеме самоорганизации открытых сложных систем различной природы, когда появляются новые свойства в ходе взаимодействия элементов системы, формируются новые структурно-функциональные образования и возникает иерархии структур возрастающей сложности. В данной работе подход с позиций самоорганизации в активных средах применен к описанию динамики размера генома в эволюции прокариот и эукариот, формированию спиральных структур белков и развитию урбоэкосистем.

Научная новизна. В диссертационной работе А.Э. Сидоровой впервые построена модель динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред с учетом стохастических величин размеров генома, его кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию. Впервые предложен и разработан метод оценки хиральности спиральных структур белков, основанный на

взаимном расположении α -углеродов и векторных произведениях соответствующих векторов, что позволило создать модели, описывающие возникновение правых α -спиралей из цепочки левых аминокислотных остатков, рассмотрев формирование α -спиралей из первичной полипептидной цепи как самоорганизация одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии. Теория самоорганизации активных сред впервые применена к моделированию урбоэкосистем: построена автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем как сопряженных природных и антропогенных подсистем. На основе этой модели разработаны прогностические модели расширения территории Москвы, модель развития Новой Москвы и модель развития Шанхая.

Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений и выводов не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена с применением современных методов, программ и анализа большого объема экспериментальных результатов и теоретических методов. Полученные результаты опубликованы в 46 статьях, из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI – 31 статья. 2 свидетельства о регистрации прав на ПО. В журналах, индексируемых в базах данных РИНЦ - 15 статей. В рецензируемых сборниках – 14 статей. 3 учебника для высших учебных заведений, 2 монографии, 3 учебных пособия. Результаты работы представлены и обсуждены на 18 международных и всероссийских конференциях (27 и 26 тезисов).

Диссертационная работа содержит Введение, основную часть, состоящую из трех глав, Основные результаты и выводы и Заключение, а также четырех Приложений с алгоритмами программ и схем численных расчетов.

В первой главе детально рассмотрены публикации, посвященные проблеме самоорганизации в биологической эволюции, проведен анализ параметров генома прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот для построения математической модели, предложена и оригинальная математическая модель, описывающая динамику генома и кодирующей части в эволюции прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как самоорганизации иерархии сопряженных активных сред. Проведен расчет параметров этой модели и представлены результаты моделирования динамики размеров генома и

кодирующей части отдельных таксонов с учетом: стохастических величин размеров генома и его кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение, нормировки размеров генома и кодирующей части отдельных таксонов на среднеарифметические значения размера их генома. Модель демонстрирует автокаталитический характер увеличения размера генома в процессе биологической эволюции и общее снижение доли кодирующей части. Показано, что в точках бифуркации происходит скачкообразное изменение стохастических величин размеров генома и кодирующей части, скорости мутаций, способствующих видообразованию. Полученные результаты динамики размеров генома и кодирующей части подтверждаются опубликованными научными данными. Представлено сравнение полученных результатов с моделями Шарова и Маркова.

Во второй главе рассмотрены методы оценки хиральности спиральных структур белков, модели формирования α -спиралей и предложен новый оригинальный метод оценки хиральности спиральных структур белков. В данной модели хиральность оценивается с использованием суммы s векторов произведений векторов, связывающих соседние атомы α -углерода основной цепи C^α , и вектора направления d , связывающего первый и последний атомы C^α цепи. Хиральность с точностью до нормировки определяется скалярным произведением (d,s) . С помощью этой модели рассмотрены структуры 836 белков из 7 классов ферментов, находящихся в Protein Data Bank, с помощью оригинальной программы проанализированы 17.4 тысячи α -спиралей и 3.5 тысяч спиралей 3_{10} и построены соответствующие карты хиральности вторичных структур. Показано, что предложенный метод верно определяет знак хиральности, а карты хиральности соответствуют картам Рамачандрана. На основе предложенного метода оценки хиральности спиральных структур белков предложена модель формирования трехмерной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков. Формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков описано также на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса.

В третьей главе предложена автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем (УЭС) как иерархии активных сред - сопряженных природной и антропогенной подсистем, получены условия, позволяющие оценить пороговые условия распространения автоволнового фронта в процессе развития УЭС: туннелирования и запираания автоволны, формирования зон моностабильности с внутренними переходными слоями. Разработаны размерные автоволновые модели территориального расширения Москвы (1952 - 1968 гг.) и развития Новой Москвы до 2030 года, размерная автоволновая модель территориального развития Шанхая с 2017 по 2030 гг. Результаты расчетов сопоставлены с картами застройки и планами развития. Для развития Москвы показано, что, при сохранении существующих нормативов и интенсивности застройки, площади городских биоценозов к 2030 г. составят порядка 25% от площади застройки. При моделировании развития Шанхая показано, что сохранение зональности застройки и дифференциального подхода к стоимости жилья к 2030 г. Позволит снизить плотность населения Шанхая и сохранить 30% площади биоценозов, что соответствует планам развития Шанхая.

В разделе Основные результаты и выводы и в Заключение представлены основные результаты проведенных исследований и соответствующие выводы, а также отмечено, что принцип самоорганизации в активных средах может быть применен для анализа динамики экономических систем, процессов на клеточном уровне, моделирования и создания самоорганизующихся фенилаланиновых и дифенилаланиновых спиральных структур нанотрубок разной хиральности.

Следует отдельно отметить общие достоинства данной диссертации. Представленные материалы показывают, что принцип самоорганизации в активных средах удалось успешно применить для математического моделирования трех сильно отличающихся друг от друга явлений и для этого использовать простейшее описание с помощью практически одних и тех же уравнений. Это говорит о том, что природа описываемых явлений была правильно заложены в соответствующие простейшие модели. Другим несомненным достоинством диссертации является обширность цитирования научной литературы по каждому из трех рассмотренных направлений. Тесная связь в экспериментом в широком смысле слова и новизна

предложенных моделей так же являются важными достоинствами данной диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Эта диссертация А.Э. Сидоровой, как и любое другое серьезное исследование, не лишена определенных недостатков, и некоторые из них вытекают из её достоинств.

1. Простота используемых математических моделей ограничила детальное сравнение с экспериментом, которое подтвердило правильность моделей только в самых общих чертах.
2. Из диссертации не ясно, откуда взяты уравнения (1.1) в Главе 1 – нет ссылок, кроме ссылки на свою работу 2020 года, и не приведены какие-либо обоснования по выбору вида этих уравнений.
3. В уравнении (1.1) параметры f и D_u – стохастические величины. Непонятно, как их стохастичность использовалась при решении уравнений (1.1).
4. Недостаточно ясно написано, на основании чего уравнение (2.6) можно использовать для описания формирования спиралей, а также какой физический или математический смысл вкладывается в функцию u стационарных состояний.
5. При моделировании формирования правой α -спирали из левых аминокислотных остатков в разделах 2.4 и 2.5 главы 2 как учитывается хиральность аминокислот, и учитывалось ли изменение энтропии при формировании спирали.
6. В разделе 2.5 главы 2 на стр.99 написано, что формула (2.13) определяет эффективную потенциальную энергию. Однако второй член в правой части этой формулы явно определяет кинетическую энергию. В связи с этим вопрос: формула (2.13) описывает полную или потенциальную энергию системы.
7. Непонятно для Москвы и Шанхая, каков был критерий хорошего-плохого совпадений расчетов с экспериментами?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует

паспорту специальности 1.5.2 – «Биофизика» (по физико-математическим наукам), 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».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией вычислительных систем и прикладных технологий программирования Научно-исследовательского вычислительного центра Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Сулимов Владимир Борисович _____

12.12.2022

Контактные данные:

тел.: +7 (495) 939-36-53, e-mail: v.sulimov@srcc.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
01.04.10 – физика полупроводников и диэлектриков)

Адрес места работы:

119234, Россия, Москва, Ленинские Горы улица, дом 1, строение 4, НИВЦ МГУ имени М.В.Ломоносова.

Тел.: +7 (495) 939-36-53;

e-mail: v.sulimov@srcc.msu.ru

Подпись В.Б. Сулимова удостоверяю:

Ученый секретарь

НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова,

кандидат физ.- мат. наук _____

В.В. Суворов