

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА**

*На правах рукописи*

**Сидорова Алла Эдуардовна**

**Модели самоорганизации в эволюции  
биологических систем микро-и макроуровней**

Специальность:

1.5.2 - Биофизика (физ.-мат. науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
доктора физико-математических наук

Москва 2022

Работа выполнена на кафедре биофизики физического факультета  
Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

**Научный консультант:** **Твердислов Всеволод Александрович,**  
доктор физико-математических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Малинецкий Георгий Геннадьевич**  
доктор физико-математических наук, профессор,  
Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша  
Российской академии наук, заведующий отделом  
математического моделирования нелинейных процессов  
**Сулимов Владимир Борисович,**  
доктор физико-математических наук, доцент,  
Научно-исследовательский вычислительный центр  
Московского государственного университета имени  
М.В. Ломоносова, Лаборатория вычислительных систем  
и прикладных технологий программирования,  
заведующий лабораторией  
**Гольцов Алексей Николаевич,**  
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

Защита диссертации состоится «\_23.12\_» 2022 г. в \_17.30\_ на заседании  
диссертационного совета МГУ.011.1(МГУ.01.04) Московского государственного  
университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1,  
стр. 2, Физический факультет МГУ, аудитория \_5.68\_.

E-mail: info@physics.msu.ru

Диссертация находится на хранении в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ  
имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27). С информацией о регистрации  
участия в защите и с диссертацией в электронном виде можно ознакомиться на сайте ИАС  
«ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/503461478/>

Автореферат разослан «21» 10. 2022 г.

И.О. ученого секретаря диссертационного совета МГУ.011.1  
д.ф.-м.н., доцент

Хомутов Г.Б.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Одним из основополагающих междисциплинарных подходов в области развития сложных систем является «самоорганизация или синергетика» [1] как общая теория неустойчивостей в системах различной природы. Этот подход рассматривает появление новых свойств сложных систем в ходе взаимодействия элементов системы и характерен для физических, химических, биологических, социальных систем [1], которые, проходя через точки неустойчивости, способны формировать новые структурно-функциональные образования. Следуя представлениям Пригожина, можно утверждать, что «проблема возникновения и существования самоорганизации в открытых системах представляет общенаучный интерес и особенно в связи с проблемой эволюции как последовательности формирования иерархии структур возрастающей сложности» [2].

Развивая подход Хакена [3], будем определять самоорганизацию как процесс пространственно-временного упорядочения в открытой, неравновесной, нелинейной системе в процессе эволюции, связанный с согласованием процессов соизмеримого временного и пространственного масштабов на общем уровне, и разномасштабных процессов между уровнями иерархии. Возникновения упорядоченности или самоорганизация как «порядка через флуктуации» [2] формируется при наличии обратных связей, обусловлена свойствами системы и составляющих ее элементов и имеет принципиально пороговый характер [2].

Иерархия – принцип структурной организации сложных систем, состоящий во взаимодействии между упорядоченными уровнями. В иерархически выстроенной системе, наряду со структурной дифференциацией, имеется функциональная дифференциация, т.е. каждый уровень специализируется на выполнении определенных функций, при этом иерархичность сочетается с автономией подсистем, достаточной для их самоорганизации. На горизонтальных уровнях иерархических систем посредством самоорганизации формируется устойчивость этих уровней и, за счет наличия флуктуаций, создаются условия для перехода на новый иерархический уровень, связанный с формированием новой структуры. По мере подъема по иерархической лестнице происходит снижение числа степеней свободы, и реализация функций каждого последующего уровня зависит от предыдущих. Скачкообразность эволюционного процесса - следствие нелинейного развития системы во времени и пространстве через флуктуации и бифуркации.

Активные среды характеризуются наличием распределенных ресурсов, способных обеспечивать процессы самоорганизации в каждой точке пространства, и водителей ритма, модулирующих эти процессы. В результате, пространство захватывает система, более

эффективно преобразующая свободную энергию. Общим принципом, описывающим процессы эволюции сложных систем, могут служить представления о самоорганизации в иерархии сопряженных активных сред как согласования регулярных процессов соизмеримого временного и пространственного масштабов на общем уровне (в активной среде) и разномасштабных процессов между уровнями в системе иерархии.

В настоящее время не отмечено наличие работ, посвященных теоретическому и математическому описанию динамики размера генома в эволюции прокариот и эукариот, формирования урбозкосистем и спиральных структур белков с позиций самоорганизации в активных средах.

«Эволюцию можно рассматривать как неограниченную последовательность процессов самоорганизации. С физической точки зрения наиболее важное значение имеют следующие факторы: способность к экспорту энтропии путем обмена энергией и веществом с окружающей средой; неравновесный характер «диссипативной структуры»; нелинейность; кооперативный характер динамики подсистем; способность к спонтанному нарушению симметрии; способность к хранению и обработке информации; отбор мутаций с благоприятными свойствами; мультистабильность; увеличение многообразия и сложности; дифференциация и специализация; интеграция; иерархическое строение в пространственном, временном и функциональном отношении; постоянное нарастание средней скорости эволюционного процесса вследствие механизмов обратной связи». [4]. Актуальность изучения и моделирования эволюции генома определяется необходимостью выяснения механизмов биологической эволюции в процессе видообразования.

Механизмы фолдинга являются одной из актуальных задач биофизики. Хиральность играет важную роль в процессе структурообразования белков. Разработан новый метод оценки хиральности спиральных структур белков. Полученные результаты показали его достоверность, что открывает новые возможности в областях оценки хиральности сложных белковых структур, биоинженерии и фармакологии. Модели формирования структуры правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и формирования правой  $\alpha$ -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса позволяют описать процесс перехода первичной полипептидной цепи белков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии - в 3-мерную  $\alpha$ -спираль. Разработанные модели подтверждают концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень структурно-функциональной организации белков в ходе самоорганизации.

Актуальность изучения динамики прогрессирующего увеличения количества и территорий городов определяется значительным увеличением антропогенно

преобразованных территорий. Модель развития урбозкосистем как автоволновой процесс самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем, реализованная на примере развития городов Подмосковья, расширения территории Москвы и прогнозных моделей развития Новой Москвы и Шанхая, позволяет адекватно оценивать процессы развития городов и может быть использована в области их планирования, управления и сохранения городских биоценозов.

### **Степень разработанности темы**

Вопросу о связи между размером генома и уровнем морфофизиологической организации в эволюции организмов посвящено много работ [например, 5,6]. Было отмечено общее увеличение размера генома от прокариот к млекопитающим [7,8,9]. Наиболее удачными моделями эволюции размера генома от прокариот до млекопитающих в настоящее время можно считать модели Шарова [8] и Маркова с коллегами [9], в которых было показано, что совместное действие положительных обратных связей, управляющих ростом минимального размера генома (МРГ), может привести к существенному росту размера генома. В экспоненциальной модели Шарова для 5-ти групп организмов за 1 млрд. лет рассмотрена динамика МРГ как объем «неизбыточной» генетической информации для определенного таксона [8]. В моделях Маркова (степенная экспоненциальная, степенная гиперболическая и двухэкспоненциальная) рассматривался минимально необходимый размер генома в каждой группе организмов, учитывающий некодирующие участки, которые могут выполнять регуляторные функции или кодировать функциональные РНК [9]. В нашей модели, с учетом стохастических величин размеров генома, кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию, на базе существенно расширенного спектра видов, рассмотрена динамика размеров генома и кодирующей части в эволюционной линии прокариоты-одноклеточные-многоклеточные как самоорганизация в иерархии активных сред [10]. Используемые значения параметров модели являются научно достоверными. Модель демонстрирует флуктуационно-бифуркационную траекторию динамики размера генома и кодирующей части, автокаталитический характер увеличения размера генома в процессе биологической эволюции, общее снижение доли кодирующей части.

При наличии убедительной теории смены знака хиральности при переходе белковых структур на следующий уровень иерархии (структурной организации) [11], принципиально необходимо получить оценки хиральности структур разных иерархических уровней. Однако существующие методы часто являются узко специализированными или трудоемкими. Разработанный метод оценки хиральных структур, основанный на взаимном расположении  $\alpha$ -углеродов и векторных произведениях, позволяет определять знак и

величину хиральности. Достоверность метода подтверждается анализом 17,4 тыс.  $\alpha$ -спиралей и 3,5 тыс. спиралей  $3_{10} 7$  классов ферментов белков. С использованием этого метода созданы модели формирования пространственной структуры правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и формирования правой  $\alpha$ -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Разработанные модели подтверждают концепцию смены знака хиральности при переходе с первичного на вторичный уровень структурно-функциональной организации белков в ходе самоорганизации.

Широко применяемые модели развития городов (экспоненциальные, клеточных автоматов, цепей Маркова, фрактальные) рассматривают развитие города с точки зрения пространственной и социально-экономической структуры. В то же время, для развития городов как экосистемы характерны общие закономерности многоплановых антропогенных воздействий, генерируемых территориально связанными промышленными и жилыми объектами, высокая скорость роста численности населения и большая средняя плотность населения, а также значительное уменьшение площадей городских биоценозов и их фрагментированность. В работе рассматриваются урбоэкосистемы (УЭС) как сложные макросистемы, включающих сопряженные в пространстве и времени природную и антропогенную подсистемы, - уровни иерархии в модели.

#### **Цель диссертационного исследования:**

На основе представлений о самоорганизации и теории активных сред разработана модель: динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред; формирования правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии; развития урбоэкосистем как процесса самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем - иерархии активных сред.

Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка модели 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.
2. Разработка метода оценки хиральности спиральных структур белков.
3. На основе метода оценки хиральности спиральных структур белков разработана модель формирования пространственной структуры правой  $\alpha$ -спирали из левых аминокислотных остатков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии.

4. Разработка модели формирования правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса.

5. Разработка безразмерной автоволновой модели развития урбоэкосистем как процесса самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем - иерархии активных сред.

6. Разработка размерных автоволновых моделей: территориального расширения Москвы (1952 - 1968 гг.), территориального развития Новой Москвы и Шанхая до 2030 года.

**Объекты исследования:** эволюция генома прокариот и эукариот (одноклеточных и многоклеточных), альфа-спирали в белках, урбоэкосистемы как сопряженные природная и антропогенная подсистемы.

**Предметы исследования:** параметры генома (размеры и скорости мутаций генома и кодирующей части, время появления видов), пространственные характеристики формирования спиральных структур белков; развитие урбоэкосистем как сопряженных природной и антропогенной подсистем (численность и плотность населения, площади антропогенно преобразованных и природных территорий, цена м<sup>2</sup> жилой площади, ландшафтные условия).

**Методы диссертационного исследования:** анализ научной литературы, статистических и картографических данных, данных Protein Data Bank (PDB), математическое и компьютерное моделирование.

### **Научная новизна**

1. 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. Показано, что в точках бифуркации происходит скачкообразное изменение размеров генома и кодирующей части, скорости мутаций, способствующих видообразованию, а также изменение значений их отклонений.

2. Впервые разработан метод оценки хиральности спиральных структур белков, основанный на взаимном расположении  $\alpha$ -углеродов и векторных произведениях.

3. Впервые на основе метода оценки хиральности спиральных белковых структур созданы модели формирования пространственной структуры правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и модель формирования правой  $\alpha$ -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Модели позволяют описать процесс формирования  $\alpha$ -спирали из первичной полипептидной цепи белков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии и

подтверждают концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень структурно-функциональной организации белков в ходе самоорганизации.

4. Впервые для моделирования урбоэкосистем применена теория активных сред. Построены безразмерная автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем как сопряженных природных и антропогенных подсистем, модель расширения территории Москвы (1952 - 1968 г.) и прогнозные модели развития Новой Москвы и Шанхая до 2030 г.

**Теоретическая значимость работы** определяется:

1. Разработкой модели динамики генома и кодирующей части в эволюции от до многоклеточных эукариот как самоорганизации иерархии сопряженных активных сред. Применением стохастических величин размеров генома, кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию, для описания эволюционного процесса динамики размеров генома и кодирующей части.

2. Разработкой принципиально нового метода качественной и количественной оценки хиральности спиральных белковых структур и созданием на его основе моделей перехода первичной полипептидной цепи белков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии в 3-хмерную  $\alpha$ -спираль.

3. Применением теории активных сред для моделирования процессов развития макросистем – урбоэкосистем как сопряженных природных и антропогенных подсистем.

**Практическая значимость работы:**

1. Модель динамики размеров генома и кодирующей части в эволюции от прокариот к многоклеточным может быть использована в области геномной инженерии.

2. Метод расчета и оценки хиральности вторичных структур белков, реализованный посредством компьютерной программы на языке Python 3.7 с использованием данных PDB, может быть применен в биоинженерии для создания искусственных белков и в фармакологии для создания лекарств. В настоящее время данный метод применяется нами в области биоинженерии для моделирования и создания самоорганизующихся фенилаланиновых и дифенилаланиновых спиральных структур нанотрубок разной хиральности [список публикаций автора: 27-29].

3. Модель автоволновой самоорганизации урбоэкосистем может быть применена в градостроительстве для создания комфортных условий проживания и сохранения естественных гебиоценозов на территории городов.

**Положения, выносимые на защиту**

1. На основе представлений о самоорганизации иерархии сопряженных активных сред построена модель динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным с учетом стохастических величин размеров генома, его

кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию. Показана флуктуационно-бифуркационная траектория динамики размера генома и кодирующей части в процессе самоорганизации.

2. Разработан метод оценки хиральности спиральных структур на основе взаимного расположения  $\alpha$ -углеродов.

3. На основе метода оценки хиральности спиральных структур разработаны модели формирования пространственной структуры правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и формирования  $\alpha$ -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса.

4. Разработана автоволновая модель самоорганизации урбозкосистем как сопряженных природной и антропогенной подсистем.

5. Разработаны размерные модели территориального расширения Москвы (1952 - 1968 гг.) и прогнозные модели развития Новой Москвы и Шанхая до 2030 г.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов настоящего исследования следует из: корректности постановки цели и задач исследования; использования адекватных математических методов; использования достоверных научных данных относительно параметров генома (размеров и скорости мутаций генома и кодирующей части, времени появления) для различных видов прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот; использования параметров спиральных структур белков из базы PDB; использования научных, статистических и картографических данных развития урбозкосистем. Достоверность полученных результатов подтверждается: хорошей корреляцией между динамикой размеров генома основных таксонов (данными, представленными в научной литературе) и модельными результатами; совпадением результатов метода оценки хиральности спиральных структур белков с реальными структурами в базе PDB (проанализировано 17,4 тыс.  $\alpha$ -спиралей и 3,5 тыс. спиралей  $3_{10}$  7 классов ферментов); результатами моделирования пространственной структуры  $\alpha$ -спирали, подтвердившими концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень организации белков в ходе самоорганизации; хорошей корреляцией между развитием реальных УЭС (рассмотрены типичные территории парков, промышленной, жилой и коттеджной застройки, а также динамика численности населения) и результатами моделирования - ошибка моделирования составляет порядка 10%.

**Личный вклад автора** (ссылки на список публикаций автора в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI).

Автор лично ставил цель и задачи исследования, проводил анализ литературных данных, планировал исследования, разрабатывал теоретические и математические модели,

анализировал полученные результаты, формулировал выводы, писал статьи. Соавторы: модели динамики генома в ходе эволюции основных таксонометрических групп организмов и фиксации мутаций на популяционном уровне - В.А.Твердислов, Н.Т.Левашова, А.Я. Гараева [16-20]; метод оценки хиральности спиральных белковых структур - М.Н.Устинин, А.Р. Котов [13-14]; модели формирования спиральных структур белков – В.А.Твердислов, Н.Т.Левашова, Е.В. Малышко, К.А.Зуев [21,22, 31]; модели развития урбозкосистем - Ю.В.Мухартова, Мельникова А.А., Яковенко Л.В. [3,4,5], Н.Т.Левашова [5-12]. Разработанные автором теоретические и математические модели полностью оригинальны.

**Публикации.** Всего опубликовано 75 статей. По теме диссертации опубликовано 46 статей, 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

**Апробация работы.** Результаты работы представлены и обсуждены на 18 международных и всероссийских конференциях (доклады – 27, тезисы - 26).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 3-х глав, основных результатов и выводов, списка литературы. Работа изложена на 238 страницах, включает 26 таблиц, 54 рисунка, 4 Приложения. Общий список литературы содержит 330 источников.

### **Содержание диссертации**

**Глава 1. Модель динамики генома и кодирующей части в эволюции прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как самоорганизации иерархии сопряженных активных сред.**

«Биологическая эволюция есть хорошо интегрированная система» [12] с последовательной чередой событий, сцепленных причинно-следственными связями. Особенностью прогрессивного развития живых систем как макроскопических, дискретных, открытых, нелинейных, распределенных, иерархических систем, способных к самоорганизации, самовоспроизведению, адаптации и эволюции во времени и пространстве является сбалансированное сочетание детерминированных и случайных факторов развития систем разного масштаба - от геномов до популяций, видов и т.д. В научной литературе можно встретить различные мнения относительно сущности самоорганизации в биологической эволюции: от ее основополагающей роли в формировании биологических паттернов [например, 13], до ее подчиненной роли относительно отбора, но и в этом случае отмечается, что понимание самоорганизации необходимо для выявления взаимосвязи между генотипом и фенотипом [14].

Эволюционный процесс формирования новых таксонов и, следовательно, усложнения генома определяется естественным отбором, генетическим дрейфом и горизонтальным переносом генов. Мутации, способствующие видообразованию, «являются единственным источником новых структур и новой информации [15]. Согласно Адами, «естественный отбор можно рассматривать как фильтр, который пропускает информацию в геном, но препятствует ее выходу» [16], то есть, как физический инструмент, способствующий формированию устойчивой системы закрепления мутаций, способствующих видообразованию. Дрейф генов - случайные изменения частот аллелей и генотипов в популяции при смене поколений [17]. Важным фактором формирования новых таксонов как разномасштабных процессов в ходе самоорганизации является горизонтальный перенос генов, который направлен на перераспределение признаков между близкородственными и филогенетически отдаленными организмами [18] и отмечен для прокариот [19], одноклеточных эукариот [20] и многоклеточных [21]. Согласование процессов соизмеримого временного и пространственного масштабов на общем уровне (активной среде) в ходе самоорганизации способствует (в результате накопления мутаций) формированию таксонов одного уровня биологической сложности. Формирование новых таксонов связано с согласованием разномасштабных процессов между уровнями иерархии (таксонами разного уровня биологической сложности).

В качестве информационной меры биологической сложности в научной литературе рассматриваются энтропия, сложность как результат конкурирующих взаимодействий на разных организационных уровнях [22], неадаптивное накопление геномных признаков (таких как дублированные гены, интроны или мобильные генетические элементы), переходящего в «конструктивную нейтральную эволюцию» [23]. В работе [24] рассматривается «физическая» сложность организмов как объем информации, закодированной в геномах популяции, адаптирующейся к среде обитания. Отбор сохраняет только мутации, повышающие адаптивность организмов, откуда «физическая» сложность зависит от эффективности отбора [16, 24]. Также в качестве меры биологической сложности рассматривается функциональный минимальный геном (МГР), который не зависит от дублирования, вставок или удаления нефункциональных или избыточных последовательностей, и поэтому является более стабильным в эволюции, чем общий размер генома, а информационной меры сложности - энтропия сайтов [24].

В контексте определения Адами биологической сложности как размер МГР [24], наиболее успешными можно считать модели динамики генома в эволюции от прокариот к млекопитающим, созданные Шаровым [8] и Марковым с коллегами [9]. В экспоненциальной модели эволюции генома Шарова [8] рассмотрена динамика МРГ как

увеличение биологической сложности во времени для 5-ти групп организмов (прокариоты, эукариоты, черви, рыбы, млекопитающие) за 1 млрд лет. Результаты модели [8]: функциональная доля генома увеличилась в 7,8 раза. В модели Маркова с коллегами [9] исследовались двухпараметрические модели - экспоненциальные и гиперболические, и трехпараметрические модели - степенная экспоненциальная, степенная гиперболическая и двухэкспоненциальная. Каждая последующая из исследуемых групп организмов рассматривается как «подмножество» (в границах которого организмы достигли максимального уровня сложности) предыдущей группы. В качестве меры сложности генома использован МРГ в пределах крупного таксона (только свободноживущих форм) с учетом «мусорной ДНК», объем которой существенно определяется «случайными факторами» [9] и показана положительная корреляция между неизбыточным размером генома и сложностью организма. Основные результаты этих моделей сопоставимы.

**Анализ параметров генома выборки трех таксонов - прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот.**

Для построения математической модели [10] проанализированы данные трех таксонометрических групп – прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как этапов биологической эволюции (табл. 1.1). Данная выборка включает: 11 видов прокариот, 5 видов одноклеточных эукариот, 10 видов многоклеточных [10]. В отличие от моделей Шарова [8] и Маркова [9], рассмотрены следующие параметры динамики генома: размеры и скорость мутаций генома и кодирующей части. Выбор данных таксонометрических групп (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) обоснован основными этапами видообразования в биологической эволюции в соответствии с флуктуационно-бифуркационной концепцией развития сложных систем [4]. Выборка организмов продиктована наличием в научной литературе необходимой информации (табл. 1.1). В выборку включены паразиты. Нижняя граница видообразования связана с возникновением прокариот, а верхняя граница является открытой для формирования видов.

Таблица 1.1. Основные параметры формирования генома в линии прокариоты-одноклеточные-многоклеточные [10] Время появления видов: <http://www.timetree.org/>.

Вид	Время появления (млн лет назад)	Размер генома (Genome size, Mbp)	Размер кодирующей части генома (CDS size, Mbp)	Скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/ generation)	Скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (Mutation rate /CDS/ generation)	Скорость замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/ generation)
Прокариоты						

1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1098	6.5289	5.902	0.0005	0.00047	0.00011
2	<i>Salmonella enterica</i>	538	4.8620	4.030	0.0008	0.00070	0.00017
3	<i>Deinococcus radiodurans</i>	439	3.2840	2.947	0.0016	0.00147	0.00050
4	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	206	5.6743	4.999	0.0017	0.00146	0.00029
5	<i>Thermus thermophilus</i>	201	2.1300	2.070	0.0003	0.00029	0.00014
6	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	176	6.9900	6.510	0.0037	0.00343	0.00020
7	<i>Helicobacter pylori</i>	102	1.6550	1.520	0.0031	0.00288	0.00020
8	<i>Escherichia coli</i>	49	4.6397	3.900	0.0009	0.00078	0.00020
9	<i>Vibrio cholerae</i> (патогенная)	24	3.9454	3.436	0.0005	0.00040	0.00011
10	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	12	7.7028	6.741	0.0010	0.00090	0.00013
11	<i>Vibrio fischeri</i>	1	4.2737	3.720	0.0009	0.00077	0.00021
Одноклеточные эукариоты							
12	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	467	19.63	7.178	0.0043	0.00156	0.00208
13	<i>Trypanosoma brucei</i>	327	26.08	7.178	0.0359	0.00156	0.00208
14	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16	12.46	8.709	0.0033	0.00229	0.00026
15	<i>Plasmodium falciparum</i>	5.5	22.85	12.060	0.0476	0.02513	0.00002
16	<i>Neurospora crassa</i>	0.64	38.64	12.060	0.1584	0.02513	0.0003
Многоклеточные							
17	<i>Pristionchus pacificus</i>	241.0	169.70	29.660	0.339	0.05932	0.002
18	<i>Daphnia pulex</i>	144.0	250.00	30.167	1.423	0.17165	0.0057
19	<i>Caenorhabditis elegans</i> )	60.0	100.30	25.000	0.145	0.03625	0,0015
20	<i>Caenorhabditis briggsae</i>	60.0	104.00	24.100	0.138	0.03200	0,0013
21	<i>Drosophila melanogaster</i>	35.0	168.70	23.170	0.871	0.11967	0,0052
22	<i>Mus musculus</i>	8.0	2717.00	35.470	14.672	0.19154	0.0054
23	<i>Apis mellifera</i>	7.5	262.00	28.968	1.782	0.19698	0.0068
24	<i>Homo sapiens</i>	7.0	3300.00	28.968	44.592	0.19698	0.0068
25	<i>Clupea harengus</i>	3.0	850.00	57.600	1.700	0.11520	0.002
26	<i>Pan troglodytes</i>	3.0	3524.00	37.160	42.288	0.44628	0.0120

Для оценки адекватности использования в модели данных таблицы 1.1 проведен анализ выборки видов. Для рассмотренных видов прокариот (табл. 1.1): размеры кодирующей части составляют, в среднем, 89% от размера генома; средняя скорость замены пар оснований на геном за поколение ( $\text{Mutation rate /genome/generation}$ ) в 1.9 раз больше скорости замены пар оснований на кодирующий геном за поколение ( $\text{CDS mutation rate /CDS/generation}$ ). Замедлению роста размера генома прокариот мог способствовать большой эффективный размер популяции прокариот, что привело к незначительности влияния генетического дрейфа, а также несовершенство систем репарации и отсутствие митоза [25]. Поэтому размер генома прокариот не может увеличиться более определенной пороговой величины [8]. Для рассмотренных видов одноклеточных эукариот (табл. 1.1) размеры кодирующей части составляют, в среднем, 39% от размера генома; средняя скорость замены пар оснований на геном за поколение ( $\text{Mutation rate /genome/generation}$ ), в среднем, в 5 раз больше скорости замены пар оснований на кодирующий геном за поколение ( $\text{CDS mutation rate /CDS/generation}$ ). Для рассмотренной выборки видов многоклеточных (табл. 1.1): размеры кодирующей части составляют, в среднем 2.8% от размера генома; средняя скорость замены пар оснований на геном за поколение ( $\text{Mutation rate /genome/generation}$ ) в 28 раз больше скорости замены пар оснований на кодирующий геном за поколение ( $\text{CDS mutation rate /CDS/generation}$ ). Увеличение размера генома многоклеточных в значительной степени определялось формированием новых регуляторных последовательностей [22], при этом большая часть ДНК эукариотических клеток представлена некодирующими («избыточными») последовательностями нуклеотидов [9], что во многом определяется возросшей ролью генетического дрейфа на уровне многоклеточных [25].

Динамика средних значений размеров генома и кодирующей части для данной выборки прокариот, одноклеточных и многоклеточных представлена на рисунке 1.1.

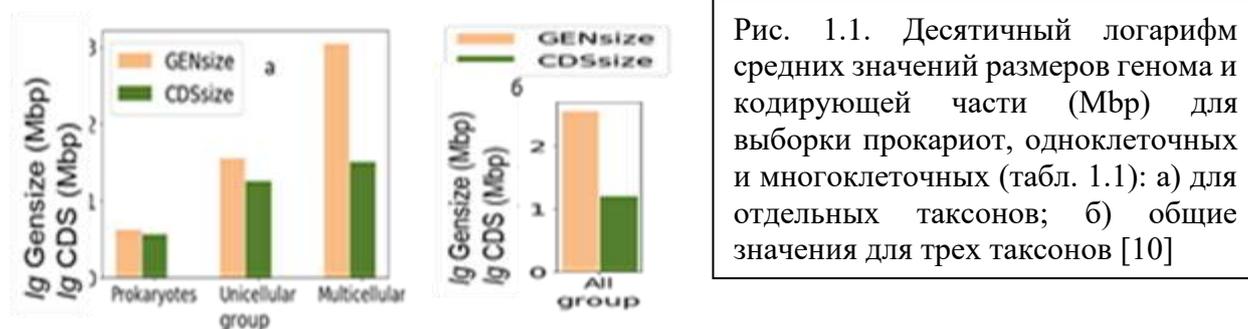


Рис. 1.1. Десятичный логарифм средних значений размеров генома и кодирующей части (Mbp) для выборки прокариот, одноклеточных и многоклеточных (табл. 1.1): а) для отдельных таксонов; б) общие значения для трех таксонов [10]

Динамика зависимости изменения параметров генома и кодирующей части от времени появления видов для данной выборки 3-х таксонов представлена на рисунке 1.2.

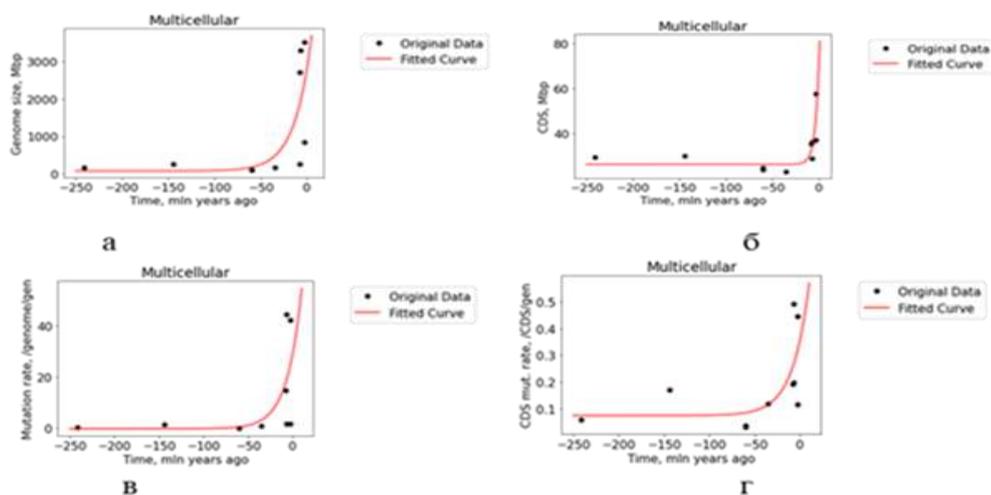


Рис. 1.2. Графики зависимости изменения параметров генома и кодирующей части многоклеточных от времени появления рассматриваемых видов (табл. 1.1): а) размер генома (Genome size, Mbp), б) размер кодирующей части генома (CDS, Mbp), в) скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation), г) скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (CDS mutation rate /CDS/generation). [10]

Полученные результаты анализа динамики генома и кодирующей части для данной выборки демонстрируют увеличение разрыва между размерами генома и кодирующей части при переходе от прокариот к одноклеточным и далее к многоклеточным, что подтверждается научными данными [7,8,24, 25].

### **Математическая модель динамики генома и кодирующей части в эволюции прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как самоорганизации иерархии сопряженных активных сред**

Геном - совокупность кодирующих и некодирующих участков может рассматриваться как неоднородная среда. В результате фиксации мутаций, способствующих видообразованию, происходит усложнение генома. К механизмам положительной обратной связи, достаточным для увеличения размера как кодирующей части генома [8], так и общего размера генома [9], и «являющимися необходимым условием самоорганизации» [8], можно отнести следующие:

- геном - сообщество самореплицирующихся элементов [15];
- «нужный» ген способен повысить точность репликации других генов, в том числе генов, которые возникают в геноме в результате дублирования и рекомбинации уже существующих» [7], поэтому крупные геномы обеспечивают более разнообразный материал для появления новых генов [8];
- с увеличением размера генома увеличивается количество и разнообразие метаболических сетей и морфологических элементов, что обеспечивает новые функциональные ниши для новых генов [8];

- на горизонтальных уровнях иерархической структуры видообразования наличие прямых и обратных (положительных и отрицательных) связей (межгенных и межгеномных [7]) приводит к неустойчивому состоянию неравновесной системы генома;
- переход на следующий уровень иерархии связан с накоплением мутаций, закрепившихся в процессе эволюции генома, и формированием новой структурно-функциональной организации – нового таксона.

В модели рассматриваются размеры генома и кодирующей части как мера структурных и функциональных изменений (генетической информации). Бифуркационный процесс связывается с поэтапным увеличением размера генома и его функциональной части при переходе в эволюции от прокариот к одноклеточным и далее к многоклеточным эукариотам. Граничные условия: нижняя граница биологической эволюции связана с возникновением прокариот, верхняя граница является открытой для формирования новых структур генома [10].

Модель динамики генома и кодирующей части в эволюции прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как самоорганизация в иерархии сопряженных активных сред может быть представлена с следующим виде [10]

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= -D_u u(u^2 - (f - \gamma v)^2) & \frac{dv}{dt} &= D_v(-v + f) \\ u(0) &= u^0, & v(0) &= v^0 \end{aligned} \quad (1.1)$$

$u(t)$  – размер генома и кодирующей части.  $v(t)$  – ингибирующий фактор репарации. Значение ингибитора задано произведением  $u\gamma v$  в системе (1.1).  $t$  – время появления видов.  $\gamma$  – кинетический коэффициент взаимодействия активатора и ингибитора. Поскольку механизмы репликации и репарации должны были возникнуть одновременно для поддержания структурной целостности ДНК [26], и ошибки репликации нивелирует система репарации, использование в модели функции, определяемой репарацией, опосредованно учитывает процессы репликации. Высокая точность синтеза ДНК определяется корректирующей работой полимеразы, экзонуклеазы и системой исправления ошибок спаривания, для которых сумма вероятности ошибок на нуклеотид составляет  $10^{-10}$  [27]. Принимаем  $\gamma=10^{-10}$ .  $f$  – стохастическая величина, определяемая скачками размеров генома и его кодирующей части от среднеарифметического для выборки прокариот, одноклеточных и многоклеточных.  $D_u$  – скорость мутаций, способствующих видообразованию, стохастическая величина, определяемая скачками скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение от среднеарифметического для выборки прокариот, одноклеточных и многоклеточных.  $\bar{f}$  – математическое ожидание величины  $f$ .  $\overline{D_u}$  –

математическое ожидание величины  $D_u$ .  $D_v$  – средняя скорость репарации ДНК.  $D_v$  определяется из соотношения  $D_v = 0.999 D_u$  (для сохранения биологического вида в ходе множественных случайных замен оснований в ДНК только одна замена на 1000 приводит к возникновению мутации, а остальные нивелируются в процессе репарации [27]).

Начальные условия в модели определяются временем появления вида *Pseudomonas aeruginosa* в группе прокариот. Точки бифуркации в модели связаны с появлением нового уровня биологической сложности – прокариот, одноклеточных и многоклеточных: для рассматриваемых групп организмов (табл. 1.1). Точки бифуркации определяются параметрами наиболее раннего по времени появления вида в данном таксоне для данной выборки (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Параметры точек бифуркации в эволюционной линии прокариоты-одноклеточные-многоклеточные для данной выборки (табл. 1.1) [10]

Таксон	Время появления (млн лет назад)	Размер генома Genome size (Mbp)	Размер кодирующей части CDS size (Mbp)
Прокариоты <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1098	6.5289	5.902
Одноклеточные <i>Schizosaccharomyces pombe</i>	467	19.630	7.178
Многоклеточные <i>Pristionchus pacificus</i>	241	169.700	29.660

### Расчет параметров модели

Решение точечной системы.

Положения равновесия первого уравнения системы (1.1) определяются как [10]:  $-u(u^2 - (f - \gamma v)^2) = 0$ , где корни уравнения:  $u_1 = 0$ ,  $u_{2,3} = \mp(f - \gamma v)$ . Уравнение рассматривается в окрестности положения равновесия  $u_3 = +(f - \gamma v)$ . Ввиду малости параметра  $\gamma$  величина в правой части принимает положительные значения ( $du/dt > 0$ ). Это отвечает состоянию системы, в которой происходит постепенное накопление мутаций. Линеаризованное первое уравнение (1.1) в окрестности положения равновесия:  $u = f - \gamma v$ . Второе уравнение (1.1) линейно зависит от  $f$  и не зависит от  $u$ .

Явное решение соответствующего детерминированного уравнения

$$v(t) = (v^0 - f)\exp(-D_v t) + f \quad (1.2)$$

Решение стохастического уравнения.

Считаем, что  $v(t, f, D_v)$  – процесс, зависящий от времени и стохастических величин  $f$  и  $D_v$ , приращение которых определяется как (Винеровский процесс [28])

$$df = b_f \varepsilon_f \sqrt{dt}, \quad dD_v = b_{D_v} \varepsilon_{D_v} \sqrt{dt}, \quad (1.3)$$

где  $b_f$  – среднеквадратичные отклонения;  $\varepsilon_f$ ,  $\varepsilon_{D_v}$  – нормально распределенные случайные величины с нулевым средним и единичной дисперсией. Для среднеквадратичного

отклонения стохастической величины  $D_v$  (из равенства  $D_v = 0.999D_u$ ) следует соотношение  $b_{D_v} = 0.999b_{D_u}$ . Запишем дифференциал функции  $v(t, f, D_v)$  в соответствие с леммой Ито [28]:

$$dv = \left( \frac{\partial v}{\partial t}(t, f, D_v) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 v}{\partial D_v^2}(t, f, D_v) b_{D_v}^2 \right) dt + \left( \frac{\partial v}{\partial f}(t, f, D_v) b_f \varepsilon_f + \frac{\partial v}{\partial D_v}(t, f, D_v) b_{D_v} \varepsilon_{D_v} \right) \sqrt{dt}. \quad (1.4)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t}(t, f, D_v) = -D_v(v^0 - f) \exp(-D_v t), \quad \frac{\partial v}{\partial f}(t, f, D_v) = -\exp(-D_v t) + 1, \quad \frac{\partial v}{\partial D_v}(t, f, D_v) = -t(v^0 - f) \exp(-D_v t), \quad \frac{\partial^2 v}{\partial D_u^2}(t, f, D_v) = t^2(v^0 - f) \exp(-D_v t). \quad (1.5)$$

Дифференциалы стохастических величин  $f$  и  $D_v$ , входящих в (1.4), заданы формулами (1.3).

Для дифференциала  $u(t, v, f, D_u)$ , согласно лемме Ито [28], получаем [10]:

$$\begin{aligned} du = & \left( \frac{\partial u}{\partial t}(t, v, f, D_u) + A_v \frac{\partial u}{\partial v}(t, v, f, D_u) + \right. \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial v^2}(t, v, f, D_u) \left( \left( \frac{\partial v}{\partial f}(t, f, D_v) b_f \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial D_v}(t, f, D_v) b_{D_v} \right)^2 \right) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial f^2}(t, v, f, D_u) b_f^2 \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 u}{\partial D_u^2}(t, v, f, D_u) b_{D_u}^2 + \\ & \left. + \frac{\partial^2 u}{\partial v \partial f}(t, v, f, D_u) \frac{\partial v}{\partial f}(t, f, D_v) b_f^2 + \frac{\partial^2 u}{\partial v \partial D_u}(t, v, f, D_u) \frac{\partial v}{\partial D_v}(t, f, D_v) b_{D_v} b_{D_u} \right) dt \\ & + \frac{\partial u}{\partial v} \left( \frac{\partial v}{\partial f}(t, f, D_v) b_f \varepsilon_f + \frac{\partial v}{\partial D_v}(t, f, D_v) b_{D_v} \varepsilon_{D_v} \right) \sqrt{dt} \\ & + \frac{\partial u}{\partial f}(t, v, f, D_u) b_f \varepsilon_f \sqrt{dt} + \frac{\partial u}{\partial D_u}(t, v, f, D_u) b_{D_u} \varepsilon_{D_u} \sqrt{dt}. \end{aligned} \quad (1.6)$$

$A_v = \frac{\partial v}{\partial t}(t, f, D_v) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 v}{\partial D_v^2}(t, f, D_v) v$  – снос величины (для стохастических величин  $f_{GEN}$  и  $f_{CD}$ )

### Окончательный расчет системы стохастических уравнений согласно схеме

$$\begin{aligned} v(t_k) &= v(t_{k-1}) + dv(t_{k-1}), \quad u(t_k) = u(t_{k-1}) + du(t_{k-1}). \\ (D_u)_k &= (D_u)_{k-1} + b_{D_u} \varepsilon_{D_u} \sqrt{dt}, \quad f_k \\ &= f_{k-1} + b_f \varepsilon_f \sqrt{dt}, \quad (D_v)_k = 0.999(D_u)_k. \end{aligned} \quad (1.7)$$

$\tau$  – шаг по времени 1 млн. лет,  $k$  – номер временного слоя в ходе реализации программного кода, количество слоев  $857 \cdot 1000 + 241 \cdot 10000 = 3267000$ . Текущее значение времени рассчитывается как (номер слоя) • (шаг по времени). На графиках выведены точки каждые 1 млн лет. Модель устойчива на временном интервале 1000 млн лет при  $b_{D_v} \in (10^{-3} - 10^{-7})$  [29]. Алгоритм программы динамики размеров генома и кодирующей части в процессе видообразования представлен в Приложении 1.

Скорости замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate/genome/generation) и на кодирующий геном за поколение (Mutation rate/CDS/generation) для различных видов существенно отличаются (табл. 1.1). Поэтому, для получения в модели адекватной оценки динамики генома от прокариот до многоклеточных, вводим общую для генома и кодирующей части скорость замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) (табл. 1.1).

Для расчета стохастических величин параметров генома отдельных таксонов данной выборки (табл. 1.1) использованы среднеарифметическое значение генома и кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение, а также значения среднеквадратичного отклонения (табл. 1.3). Ввиду очень больших значений размеров генома *Pan troglodytes*, *Homo sapiens* и *Mus musculus* (табл. 1.1), эти значения не учитывались.

Таблица 1.3. Среднеарифметические значения и среднеквадратичные отклонения размера генома, кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение для отдельных таксонов [10]

Таксоны	Параметры	GENsize (Mbp) $\bar{f}_{GENsize}, b_{f_{GEN}}$	CDSsize (Mbp) $\bar{f}_{CDSsize}, b_{f_{CD}}$	MUTrate, (Mbp/generation) $\bar{D}_u, b_{Du}$
Прокариоты	Среднеарифметическое значение	4.6	4.16	$2.05 \cdot 10^{-4}$
	Среднеквадратичное отклонение	1.93	1.72	$1.11 \cdot 10^{-4}$
Одно-клеточные	Среднеарифметическое значение	23.93	9.45	$9.48 \cdot 10^{-4}$
	Среднеквадратичное отклонение	9.65	2.47	$1.04 \cdot 10^{-3}$
Много-клеточные	Среднеарифметическое значение	272.14	31,24	$3.5 \cdot 10^{-3}$
	Среднеквадратичное отклонение	243.05	11.04	$2.1 \cdot 10^{-3}$

Для расчета параметров модели в условных единицах нормируем параметры для отдельных таксонов (табл. 1.3) на среднеарифметические значения размера их геномов: ( $f_{mean}(Multy) = 272.14$  Mbp,  $f_{mean}(Uni) = 23.94$  Mbp,  $f_{mean}(Pro) = 4.6$  Mbp (табл. 1.4).

Таблица 1.4. Нормировка среднеарифметических значений ( $\bar{f}$ ,  $\bar{D}_u$ ) и среднеквадратичных отклонений ( $b_f$ ,  $b_{Dv}$ ), где  $Dv = 10^{-3} Du$ . Расчет с использованием скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) [10]

Таксоны	Параметры	$\bar{f}_{GENsize(N)}$ $b_{f_{GEN(N)}}$	$\bar{f}_{CDSsize(N)}$ $b_{f_{CD(N)}}$	$\bar{D}_{u(N)}$ , $b_{Du(N)}$
Прокариоты	Нормированное среднеарифметическое значение	1	0.885	$4.37 \cdot 10^{-5}$
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.411	0.366	$2.36 \cdot 10^{-5}$

Одно-клеточные	Нормированное среднеарифметическое значение	1	0.394	$3.96 \cdot 10^{-5}$
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.403	0.28	$4.25 \cdot 10^{-6}$
Много-клеточные	Нормированное среднеарифметическое значение	1	0.129	$4.1 \cdot 10^{-6}$
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.89	0.0406	$0.77 \cdot 10^{-6}$

В соответствие с рассмотренными уравнениями и данными таблиц 1.4-1.5 построены графики динамики размера генома и кодирующей части (в условных единицах) отдельных таксонов – иерархических уровней в модели (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Графики 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 (Mbp/generation), нормировки размеров генома и кодирующей части отдельных таксонов на среднеарифметические значения размера их генома [10]. По оси x – время появления видов. По оси y – изменение размера генома и кодирующей части (в условных единицах)

Результаты моделирования динамики размеров генома и кодирующей части отдельных таксонов (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) с учетом стохастических величин размеров генома, его кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию, а также нормировки расчетных параметров для отдельных таксонов на среднеарифметические значения размера их генома:

Результаты без нормировки:

- Среднеарифметическое значение размера генома (Mbp) при переходе от прокариот к одноклеточным увеличилось в 5.2 раза, от одноклеточных к многоклеточным - в 11.4 раза;
- Среднеарифметическое значение размера кодирующей части (Mbp) при переходе от прокариот к одноклеточным увеличилось – в 2.3 раза, от одноклеточных к многоклеточным – в 3.3 раза;

- Среднеарифметическое значение скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) при переходе от прокариот к одноклеточным увеличилось в 4.6 раз, от одноклеточных к многоклеточным - в 3.7 раз;
- Среднеквадратичное отклонение размера генома при переходе от прокариот к одноклеточным увеличилось в 5 раз, от одноклеточных к многоклеточным - в 25 раз;
- Среднеквадратичное отклонение размера кодирующей части при переходе от прокариот к одноклеточным увеличилось – в 1.5 раз, от одноклеточных к многоклеточным – в 4.5 раза;
- Среднеквадратичное отклонение скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение при переходе от прокариот к одноклеточным увеличилось в 9.4 раз, от одноклеточных к многоклеточным – в 1.5 раз. Особенности увеличения среднеквадратичных значений связаны с данными выборки видов (табл.1.1).

Основные результаты с нормировкой (рис. 1.3): размер кодирующей части составляет 88.5% от размера генома, для одноклеточных – 39.4%, для многоклеточных – 12.9%. Результаты модели соответствуют результатам без нормировки.

Для получения графиков с точками бифуркации процесса динамики размеров генома и кодирующей части в эволюционной линии прокариоты-эукариоты как иерархии сопряженных активных сред (рис. 1.4) использованы стохастические параметры модели и нормировка на общий средний размер генома (300.77Mbp) (табл. 1.5-1.6).

Таблица 1.5. Параметры модели с точками бифуркации [10]

Таксоны	Параметры	GENsize (Mbp) $\bar{f}_{GENsize}(All)$ $b_{f_{GEN}}(All)$	CDSsize Mbp) $\bar{f}_{CDSsize}(All)$ $b_{f_{CD}}(All)$	MUTrate, (Mbp/generation) $\bar{D}_u(All)$ $b_{D_u}(All)$
Все	Среднеарифметическое значение	300.77	13.55	4.7E-3
	Среднеквадратичное отклонение	254.63	15.23	2E-3
Прокариоты	Среднеарифметическое значение	4.6	4.16	2E-3
	Среднеквадратичное отклонение	1.93	1.72	1E-4
Одно клеточные эукариоты	Среднеарифметическое значение	23.93	9.45	9E-4
	Среднеквадратичное отклонение	9.65	2.47	1E-4
Много клеточные	Среднеарифметическое значение	272.14	31,24	3.5E-3
	Среднеквадратичное отклонение	243.05	11.04	2.1E-3

Таблица 1.6. Нормировка параметров модели на среднее значение GENsize для всех таксонов (300.77Mbp) [10]

Таксоны	Параметры	$\bar{f}_{GENsize(N)}(All)$	$\bar{f}_{CDsize(N)}(All)$	$\overline{D_{u(N)}}(All)$
		$b_{f_{GEN(N)}}(All)$	$b_{f_{CD(N)}}(All)$	$b_{D_{u(N)}}(All)$
Все	Нормированное среднеарифметическое значение	1	0.045	1.64E-05
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.846	0.051	7.65E-06
Про-кариоты	Нормированное среднеарифметическое значение	0.0153	0.0138	0.67E-6
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.006	0.006	3.33E-7
Одно-клеточные	Нормированное среднеарифметическое значение	0.0796	0.0314	3E-6
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.032	0.0082	3.3E-7
Много-клеточные	Нормированное среднеарифметическое значение	0.905	0.106	1.12 E-05
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.808	0.0367	7E-6

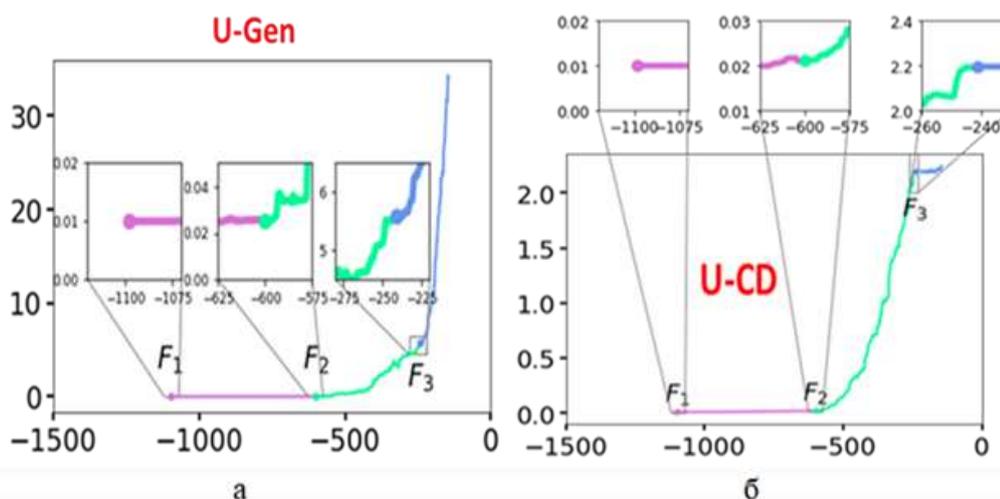


Рис. 1.4. Графики динамики размера генома и кодирующей части с точками бифуркации в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред (с учетом стохастических величин размеров генома и его кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение и нормировки размера генома и кодирующей части для всех таксонов на общий средний размер генома) [10]. а) динамика размера генома; б) динамика размера кодирующей части генома. Точки бифуркации:  $F_1$  – начальные условия модели;  $F_2$  – переход к одноклеточным эукариотам;  $F_3$  – переход к многоклеточным эукариотам (табл. 1.2). Шаг точек на графиках - 1 млн лет. По оси x – время, по оси y - изменение размера генома и кодирующей части в ходе закрепления мутаций, способствующих видообразованию (в условных единицах)

Использование общей скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) позволило объединить в модели три линии таксонов. Наличие прямой, параллельной оси x, на участках графиков, описывающих динамику прокариот (рис. 1.4), связано с существенно отличающимися временными интервалами, на которых

рассматривались виды прокариот и эукариот. Наиболее активный рост размеров генома и кодирующей части отмечается на уровне многоклеточных эукариот.

Результаты моделирования динамики размера генома и кодирующей части с точками бифуркации в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред (с учетом стохастических величин размеров генома и его кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение и нормировки размера генома и кодирующей части для всех таксонов на общий средний размер генома):

- Отношение нормированных значений среднеарифметических размеров генома и кодирующей части для 3-х таксонов равно 6.7, что составляет 14,9% среднеарифметического размера кодирующей части от среднеарифметического размера генома.
- Эти данные сопоставимы с аналогичными данными выборки видов (табл. 1.1) без учета очень больших значений размеров генома *Pan troglodytes*, *Homo sapiens* и *Mus musculus*. Для выборки (табл. 1.1) отношение среднеарифметических значений размера генома и кодирующей части для 3-х таксонов равно 8.4, что составляет 12% среднеарифметического размера кодирующей части от среднеарифметического размера генома.

Модель демонстрирует автокаталитический характер увеличения размера генома в процессе биологической эволюции и общее снижение доли кодирующей части. Полученные результаты динамики размеров генома и кодирующей части подтверждаются научными данными [7, 8, 9, 25]. В точках бифуркации происходит скачкообразное изменение размеров генома и кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение, а также значений их отклонений. Самоорганизация связана с согласованием регулярных процессов видообразования - соизмеримого временного и пространственного масштабов на уровне отдельных таксонов (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) - сопряженных активных сред в процессе эволюции и разномасштабных процессов между уровнями (таксонами) в системе иерархии.

## **Глава 2. Метод оценки хиральности спиральных структур белков. Модели формирования $\alpha$ -спиралей**

Одной из ключевых категорий в системе симметрий-асимметрий является хиральность как проявление нарушения симметрии (свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трёхмерном пространстве) [30]. Формирование хиральных иерархических структур наблюдается как в биогенных, так и в абиогенных структурах

(например, в кристаллах [31]), скелетах кокколитов (например, [32]), при формировании хиральных иерархий белков и ДНК.

Иерархия структур белков (L-D-L-D) характеризуются сменой типов симметрии, увеличением масштабов и чередованием знаков хиральности, определяющих их функции [33]. Гомохиральная система, обладающая запасом свободной энергии и элементами хиральной асимметрии, способна в процессе самоорганизации эволюционировать в пределах иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности. А при прохождении точек бифуркаций имеет тенденцию к спонтанному формированию последовательности новых иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности заново образующихся структур [33].

### Метод оценки хиральности спиральных структур белков

Разработанный метод оценки хиральности спиральных структур белков позволяет характеризовать знак и величину хиральности, а также пространственную структуру спирали белков. Достаточным условием метода является взаимное расположение  $\alpha$ -углеродов  $C^\alpha$ . Это позволяет на порядок снизить количество обрабатываемой информации из банка данных Protein Data Bank (PDB) и является преимуществом при обработке больших массивов данных. Среднее время расчета спирали – 50 миллисекунд [34]. Достоверность метода подтверждается анализом реальных структур.

Рассмотрим модель витка правой  $\alpha$ -спирали: остов из  $\alpha$ -углеродов и ось спирали направлены от С-конца к N-концу. Начальные условия: считаем  $\alpha$ -углерод (С-конец) первым атомом остова  $C_1^\alpha$ , а  $\alpha$ -углерод (N-конец) – последним атомом остова  $C_n^\alpha$  (данные PDB). Построив векторы между соседними атомами (от предыдущего атома к последующему), получаем  $(n-1)$  векторов  $C_1^\alpha C_2^\alpha, C_2^\alpha C_3^\alpha, \dots, C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha$ , сумма которых – «вектор направления»  $\mathbf{d}$  [34]:

$$C_1^\alpha C_2^\alpha + \dots + C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha = \sum_{i=1}^{n-1} C_i^\alpha C_{(i+1)}^\alpha = \mathbf{d}, \text{ или } \mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2 + \dots + \mathbf{v}_{n-1} = \sum_{i=1}^{n-1} \mathbf{v}_i = \mathbf{d} \quad (2.1)$$

Для  $(n-1)$  векторов  $C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha$  получаем  $(n-2)$  векторных произведений, сумма которых –

$$\text{вектор } \mathbf{s} \text{ [34]} \quad \sum_{i=1}^{n-2} [\mathbf{v}_i \times \mathbf{v}_{i+1}] = \mathbf{s} \quad (2.2)$$

$$\text{Скалярное произведение } \mathbf{d} \text{ и } \mathbf{s} \text{ [35]:} \quad \cos \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) = \frac{\mathbf{d} \cdot \mathbf{s}}{|\mathbf{d}| \cdot |\mathbf{s}|}. \quad (2.3)$$

Использование векторного произведения позволяет заложить в метод чувствительность к направлению закрутки спирали: поднимаясь в правой спирали по оси «вверх», векторные произведения направлены также «вверх» относительно направления оси спирали (рис. 2.1, а), а поднимаясь «вверх» в левой спирали – векторные произведения, по правилу правой руки, направлены вниз (рис. 2.1, б). Введенные параметры спиральных структур

позволяют характеризовать знак хиральности белковых структур. Согласно методу, для правых спиралей  $\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 90^\circ$  (рис. 2.1, а), а для левой спирали  $\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) > 90^\circ$  (рис. 2.1, б). Согласно изложенному методу, правые спирали ( $\alpha$ -и  $3_{10}$ ) располагаются в области  $0^\circ \leq \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 90^\circ$ , левые  $-90^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) \leq 180^\circ$  [34].

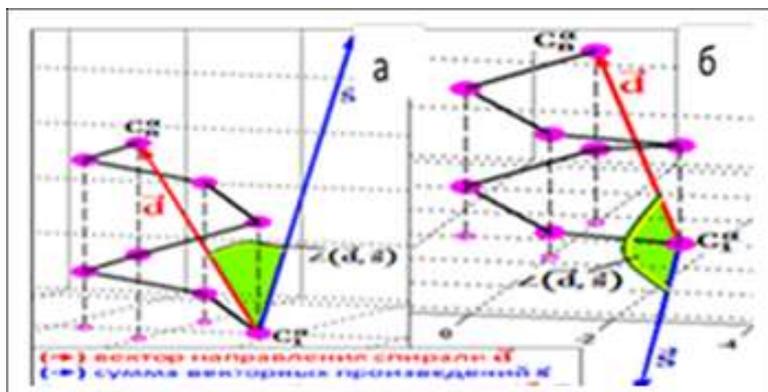


Рис. 2.1. Угол между вектором направления  $\mathbf{d}$  и суммой векторных произведений  $\mathbf{s}$ : а) правые спирали; б) левые спирали [34]

Анализ 17,4 тыс.  $\alpha$ -спиралей, 3,5 тыс. спиралей  $3_{10}$  из 7 классов ферментов продемонстрировал ожидаемую смену направления знака хиральности при переходе на следующий иерархический уровень. Язык программы – Python 3.7. Программа позволяет загружать модель из файла, выводить список спиральных структур, определять знак их хиральности и выводить трехмерное изображение при помощи библиотеки matplotlib. Алгоритм программы оценки знака хиральности спиральных структур белков представлен в Приложении 2.

В настоящее время на основе рассмотренного метода создан обобщающий метод оценки знака и величины хиральности спиральных, суперспиральных и нерегулярных структур белков [26-30] в списке публикаций автора.

### **Модель формирования 3-мерной структуры правой $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков**

Самой распространенной вторичной структурой белков является правая  $\alpha$ -спираль.  $\alpha$ -Спирали возникают в тех локусах первичной структуры, где аминокислоты способны стерически (стерические препятствия между атомами боковой цепи и карбонильным фрагментом основной цепи  $\alpha$ -спирали) уложиться в  $\alpha$ -спираль, что соответствует энthalпии свободной энергии. Внутримолекулярные взаимодействия (водородные связи, кулоновские и ван-дер-ваальсовы взаимодействия) закрепляют  $\alpha$ -спирали в качестве стабильных структур. Изменение энтропии свободной энергии связано со сменой симметрии при изменении знака хиральности вторичных структур [33]. Приблизительные оценки по изменениям энthalпийной и энтропийной составляющих свободной энергии при иерархическом структурообразовании в макромолекуле белка демонстрируют, что, с

среднем, они отличаются примерно на порядок [33]. Границы спирали определяются набором аминокислот, последовательность которых закодирована в ДНК.

Формирование  $\alpha$ -спирали начинается в рибосоме из полипептидной цепочки белков - термодинамически неравновесной системы с распределенным по всей длине ресурсом. Распределенный ресурс свободной энергии, запасенной в левой гомохиральной полипептидной цепи аминокислот, способен реализоваться при в ходе формирования следующего уровня структурной иерархии – правой спирали. В ходе самоорганизации гомохиральные системы, обладающие запасом свободной энергии, способны эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности, а после прохождении точек бифуркации способны формировать новые иерархические уровни с чередующимся знаком хиральности. Поэтому полипептидную цепочку белков можно рассматривать в качестве одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии, а, начиная с уровня образования  $\alpha$ -спирали, - в качестве 3-хмерной распределенной активной среды – следующего уровня иерархии. [35].

Модель формирования 3-хмерной структуры правой  $\alpha$ -спирали из левой цепочки аминокислотных остатков создана на основе метода оценки хиральности спиральных структур белков. Структура  $\alpha$ -спиралей имеет ряд четких характеристик [36]: на один виток приходится целых 3,6 аминокислотных остатка; шаг спирали - 0.54 нм (5.4 Å) на виток; угол подъема спирали - 26°; период повторяемости – 2.7 нм (27 Å); диаметр молекулы аминокислоты– 0.5 нм (5 Å); диаметр идеальной спирали – 1.5 нм (15 Å). Для представления процесса формирования 3-хмерной структуры правой  $\alpha$ -спирали из левой цепочки аминокислотных остатков решается уравнение [35]: .

$$\Delta u = u(u - \varphi(x, y, z))(u - R^2), \quad (x, y, z) \in D \quad (2.4)$$

$u$  – функция стационарных состояний правой  $\alpha$ -спирали, формируемой из левых аминокислотных остатков; активатор – набор аминокислот, которые способны стерически уложиться в  $\alpha$ -спираль;  $D$  – расчетная область в форме куба, величина объема которого должна быть такой, чтобы краевые эффекты не влияли на формирование структуры;  $R$  – радиус молекулы аминокислоты. На границах куба заданы однородные условия Неймана.

$$\varphi(x, y, z) = \begin{cases} \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2 > 0, \\ 0, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2 \leq 0. \end{cases} \quad (2.5)$$

Формирование трёхмерной структуры проводится с учетом известных значений углов, образованных векторами между каждыми тремя последовательными атомами углерода (см.

Метод оценки хиральности спиральных структур белков). Угол, образованный векторами между каждыми 3-мя последовательными атомами углерода ( $\gamma$ ) составляет  $87^\circ$ . Определяем для всех аминокислотных остатков радиус описанной окружности ( $r$ ) с центром на гипотенузе прямоугольного треугольника (рис. 2.2). Начало координат - в центре первого аминокислотного остатка:  $\mathbf{r}_1 = \{0,0,0\}$ . Поскольку угол подъема спирали равен  $26^\circ$ , а расстояние между центрами соседних аминокислотных остатков  $2,5\text{\AA}$ , радиус-вектор центра 2-го аминокислотного остатка определяется как  $\mathbf{r}_2 = \mathbf{v}_1 = \{r \cos(26^\circ), 0, r \sin(26^\circ)\}$ . Координаты центра 3-го остатка -  $\mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2$ , где вектор  $\mathbf{v}_2$  получен путем поворота вектора  $\mathbf{v}_1$  на угол  $180^\circ - \gamma$ , ( $\gamma \approx 87^\circ$ ) против часовой стрелки в плоскости OXY, и отложен из центра 2-го остатка.  $C_1$  - матрица поворота на угол  $180^\circ - \gamma$ , ( $\gamma \approx 87^\circ$ ) против часовой стрелки в плоскости OXY [35]:

$$C_1 = \begin{pmatrix} \cos(\pi - \gamma) & -\sin(\pi - \gamma) & 0 \\ \sin(\pi - \gamma) & \cos(\pi - \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\cos \gamma & -\sin \gamma & 0 \\ \sin \gamma & -\cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Откуда координаты центра 3-го аминокислотного  $\mathbf{r}_3 = C_1 \mathbf{v}_1 + \mathbf{r}_2$ , где  $\mathbf{v}_1 = \mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1$ .

$\pi_1$  - плоскость, в которой лежат первые три аминокислотных остатка (рис. 2.3).

Четвертый остаток лежит в плоскости  $\pi_2$ , которая составляет с  $\pi_1$  угол  $\delta$ ,  $\approx 55^\circ$  равный углу между векторами [35]  $\mathbf{s}_{12} = [\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2]$   $\mathbf{s}_{23} = [\mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3]$ ,  $\mathbf{v}_2 = \mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2$ ,  $\mathbf{v}_3 = \mathbf{r}_4 - \mathbf{r}_3$ . (2.7)

Координаты центра 4-го остатка - сумма векторов  $\mathbf{v}_2 + \mathbf{v}_3$ , где вектор  $\mathbf{v}_3$  получен путем поворота вектора  $\mathbf{v}_2$  на  $90^\circ$  против часовой стрелки плоскости OYZ, а затем поворота в плоскости OXZ на угол  $\delta$  против часовой стрелки и отложен из центра 3-го аминокислотного остатка.  $C_2$  - матрица преобразования этих двух поворотов [35]:

$$C_2 = \begin{pmatrix} \cos \delta & 0 & -\sin \delta \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin \delta & 0 & \cos \delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \delta & -\sin \delta & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ \sin \delta & \cos \delta & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.8)$$

Откуда координаты центра 4-го остатка  $\mathbf{r}_4 = C_2 \mathbf{v}_2 + \mathbf{r}_3$ .

Координаты центров всех следующих остатков рассчитываются рекуррентно [35]:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_{2n+1} &= C_1 \mathbf{v}_{2n-1} + \mathbf{r}_{2n}, \text{ где } \mathbf{v}_{2n-1} = \mathbf{r}_{2n} - \mathbf{r}_{2n-1}; \\ \mathbf{r}_{2n+2} &= C_2 \mathbf{v}_{2n} + \mathbf{r}_{2n+1}, \text{ где } \mathbf{v}_{2n} = \mathbf{r}_{2n+1} - \mathbf{r}_{2n}, n=2,3,\dots \end{aligned} \quad (2.9)$$

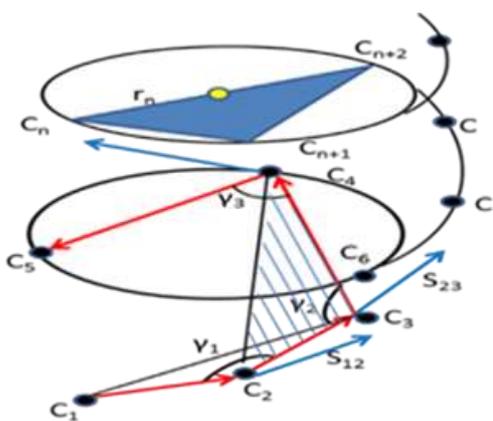


Рис. 2.2. Структура правой  $\alpha$ -спирали [35]

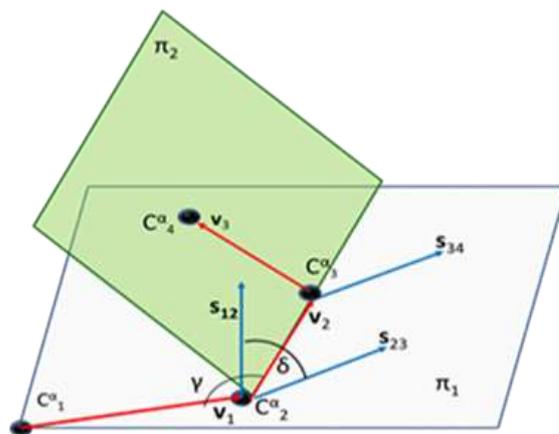


Рис. 2.3. Расчетные плоскости правой  $\alpha$ -спирали [35]

На основе модели в 3-хмерном пространстве получены стационарные состояния формирования правой  $\alpha$ -спирали, формируемой из левых аминокислотных остатков (рис. 2.4). Численный расчет с использованием компилятора Open CL. Графическое изображение получено в программе «Tecplot 360.» Алгоритм программы оценки знака хиральности спиральных структур белков представлен в Приложении 2.

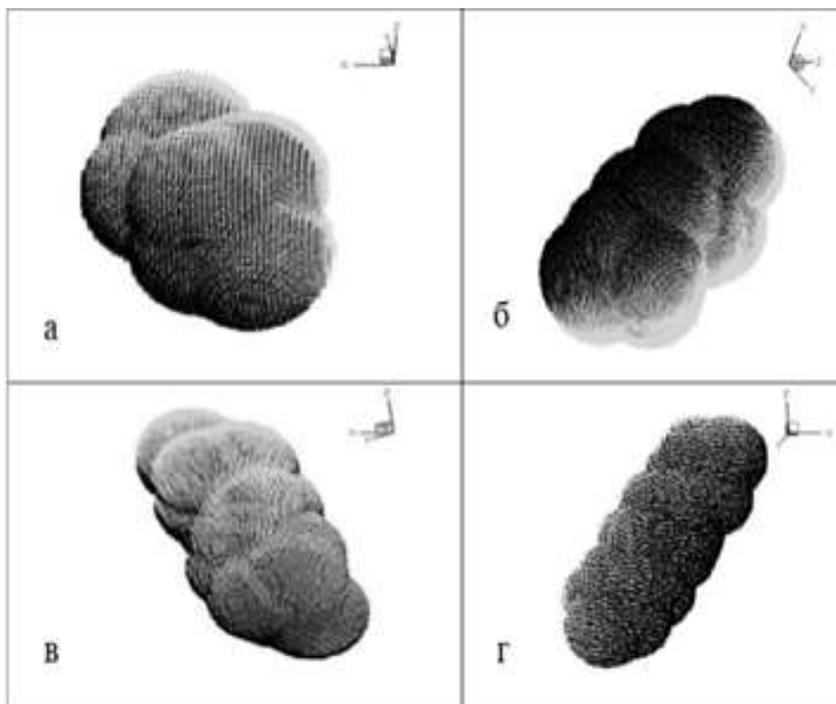


Рис. 2.4. Стационарные состояния правой  $\alpha$ -спирали, формируемой из левых аминокислотных остатков: а) структура из 8-ми аминокислотных остатков, б) структура из 12 аминокислотных остатков, в) структура из 16 аминокислотных остатков, г) структура из 20 аминокислотных остатков [35]

**Модель формирования правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса**

Энтропийная компонента свободной энергии может служить фактором, контролирующим через соотношение энантиоморфных структур, правый и левый мотивы сворачивания полипептидной цепи во вторичные структуры. А водородные связи,

кулоновские и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия закрепляют их в качестве стабильных структур [33, 37]. Переход одномерной структуры к функционально специфичной трехмерной конфигурации связан с «парадоксом Левинталя» [38]: ввиду очень большого числа степеней свободы в развернутой полипептидной цепи молекула имеет очень большое количество возможных conformаций, однако белки сворачиваются спонтанно и в короткие промежутки времени (большинство небольших белков спонтанно сворачиваются за миллисекунды – микросекунды). Этот процесс объясняется наличием энергетической воронки на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом и формирует уникальные структуры, проходя через цепочку локальных минимумов энергии/ Таким образом, решение парадокса возможно на уровне формирования и упаковки вторичных структур белков за счет существенного уменьшения числа подлежащих перебору состояний [39].

Разработано множество моделей фолдинга белков, описывающих его динамику в различных пространственных масштабах (например, обзор [40]). «Крупнозернистые» модели отслеживают динамику аминокислотного остатка, который в большинстве случаев представляется в виде шара. К основным моделям этого типа относят модели динамики движения частиц с использованием метода Монте-Карло (с учетом столкновений), модели минимизации энергии ансамбля частиц. Крупнозернистые модели более эффективны в вычислительном отношении, чем мелкомасштабные (каждый атом рассматривается отдельно) и позволяют моделировать фолдинг более крупных белковых структур. Для описания динамики аминокислотных остатков используются диполь-дипольное взаимодействие, кулоновский потенциал и энтропийная (симметричная) компонента свободной энергии. Диполь-дипольное взаимодействие наиболее часто моделируется при помощи различных модификаций потенциала Леннарда-Джонса [41].

В предлагаемой модели рассматривается процесс последовательной перестройки линейной левой цепочки аминокислотных остатков, образующей первичную структуру на рибосомах, в процессе последующей укладки полипептидной цепи в 3-мерную правую  $\alpha$ -спираль. Модель относится к крупнозернистым и разработана на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса на базе метода определения хиральности спиральных структур белков [34] и модели формирования 3-мерной структуры правой  $\alpha$ -спирали из левой цепочки аминокислотных остатков [35]. Мономеры белковой структуры - аминокислотные остатки - в модели представлены в виде шаров, положения центров которых определяются координатами атомов  $\alpha$ -углеродов [42].

Предложен алгоритм формирования вторичной белковой структуры, состоящей из двух участков: нерегулярной и регулярной спиральной (правозакрученная  $\alpha$ -спираль).

Число частиц на этих участках определяется функцией плотности вероятности, которая была получена на основании данных из базы PDB В модели движение каждого последующего аминокислотного остатка происходит в поле диполь-дипольного взаимодействия между этой частицей и «эффективной» частицей - сформированной частью молекулы. Каждая новая частица включается в процесс формирования после того, как «блок», состоящий из всех ранее вышедших из рибосомы частиц, достигнет минимума суммарной энергии – кинетической энергии всех частиц отдельно и энергии попарного взаимодействия. Считаем, что в уже сформированной части молекулы положение аминокислотных остатков жестко закреплено, т.е. «эффективная» частица движется как единое целое. Расчет проводится только для попарного диполь-дипольного взаимодействия двух соседних частиц. На нерегулярном участке центры взаимодействия расположены в соседних частицах и совпадают с центрами масс, что соответствует классической модели Леннарда-Джонса. На регулярном участке происходит взаимодействие еще не присоединенного аминокислотного остатка с уже сформированной частью молекулы. Взаимодействием между не соседними частицами пренебрегаем, поскольку потенциал Леннарда-Джонса быстро убывает с расстоянием между частицами. [42].

Уравнение движения в центральном поле двух частиц записывается как [42].

$$\dot{r} = \pm \sqrt{\frac{2}{\mu} (E - U_{eff}(r))}, \quad r(0) = 2Rc, \quad (2.10)$$

где  $\mathbf{r} = \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2$ ,  $\mathbf{r}_{1,2}$  – радиус-векторы центров двух соседних частиц в системе отсчета, связанной с центром масс этих частиц;  $r$  – модуль вектора  $\mathbf{r}$ ;  $Rc = 2,5 \text{ \AA}$  – радиус аминокислотного остатка,  $E$  – энергия относительного движения. Эффективная

потенциальная энергия определяется как 
$$U_{eff}(r) = U(r) + \frac{L^2}{2\mu r^2}. \quad (2.11)$$

где  $\mathbf{L} = \mu[\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}]$  – момент импульса относительного движения двух частиц,

$U(r)$  – потенциал Леннарда-Джонса (рис. 2.5)

$$U(r) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{a}{r} \right)^{12} - \left( \frac{a}{r} \right)^6 \right], \quad (2.12)$$

$\varepsilon = 10^{-20}$  Дж [43] - энергия образования пептидной связи при формировании цепочки аминокислотных остатков (определяет глубину потенциальной ямы);  $a = 1,78Rc$  - примерное расстояние, на котором должны находиться частицы в полипептидной цепи [44],  $\mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$  - эффективная масса «квазичастицы» как системы двух частиц с массами  $m_1$  и  $m_2$ . [42].

Для численного решения задачи, приведем уравнение (2.10) к безразмерным переменным [42]. За масштаб длины принимаем  $l_* = 1 \text{ \AA}$ . Исходя из данных о скорости удлинения полипептидной цепи, составляющей в среднем 20 аминокислот за 1 секунду [45], за масштаб скорости принимаем  $v_* = 200 \frac{\text{ \AA}}{c} = 2 \cdot 10^{-8} \frac{M}{c}$ . За масштаб массы принимаем среднюю массу аминокислоты –  $m_* = 110 \text{ Да} \cong 18,266 \cdot 10^{-26} \text{ кг}$  [44]. Исходя из принятых масштабов массы и скорости, рассчитаем масштаб энергии как характерную кинетическую энергию:  $E_* = \frac{m_*(v_*)^2}{2} \approx 36,532 \cdot 10^{-42} \text{ Дж}$ , а также масштаб времени  $t_* = \frac{l_*}{v_*} = 0.005c$ .

Допуская непрерывность белковой цепи, считаем, что скорость относительного движения соседних частиц, (2.10), по порядку величины совпадает со скоростью удлинения цепи:  $\dot{r} \approx 10^{-8} \frac{M}{c}$ . Откуда подкоренное выражение в правой части уравнения (2.10) должно быть порядка  $10^{-16} \frac{M^2}{c^2}$ . Это возможно при разности  $E - U_{eff}$  порядка  $10^{-42} \text{ Дж}$ , что соответствует движению частиц вблизи минимума потенциальной ямы, где  $E$  – кинетическая энергия (рис. 2.5).

Считаем, что  $E = U_{eff}(r_0 + \theta)$ , где  $r_0$  – значение аргумента функции  $U_{eff}(r)$ , при котором она достигает минимума,  $r = r_0 + dr$ ,  $\theta$  – максимально допустимое отклонение величины  $r$  от  $r_0$ . Учитывая малость величин  $\theta$  и  $dr$  и используя разложение Тейлора, получим [42]

$$E - U_{eff}(r) = U_{eff}(r_0 + \theta) - U_{eff}(r_0 + dr) \approx \frac{1}{2} \frac{\partial^2 U_{eff}}{\partial r^2}(r_0) (\theta^2 - dr^2) \quad (2.13)$$

и подставим полученное выражение в уравнение (2.10)

$$\dot{r} = \sqrt{\frac{1}{\mu} \cdot \frac{\partial^2 U_{eff}}{\partial r^2}(r_0) (\theta^2 - (r - r_0)^2)}. \quad (2.14)$$

Интегрируя уравнение (2.14) при  $r(0) = 2Rc$ , получим выражение для модуля радиус-вектора квазичастицы в плоскости, перпендикулярной моменту импульса  $\mathbf{L}$  (рис.2.6):

$$r(t) = \theta \sin \left( \sqrt{\frac{1}{\mu} \cdot \frac{\partial^2 U_{eff}}{\partial r^2}(r_0)} \cdot t \right) + r(0). \quad (2.15)$$

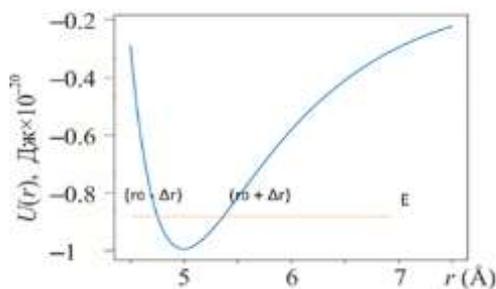


Рис. 2.5. График потенциала двухчастичного взаимодействия (2.12) при  $\varepsilon = 10-20$ ,  $a = 1.78Rc$

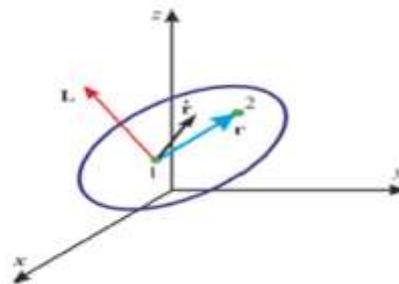


Рис. 2.6. Взаимное расположение векторов  $\mathbf{L}$ ,  $\mathbf{r}$  и  $\dot{\mathbf{r}}$  для каждой пары частиц. Частицы отмечены цифрами 1 и 2.

Полученные уравнения

используются в алгоритме расчета. На  $\alpha$ -спиральном участке глубина потенциальной ямы определяется суммарной энергией образования пептидной связи и энергией, затраченной на образование вторичной структуры. Формирование трёхмерной структуры  $\alpha$ -спирали проводится с учетом известных значений углов, образованных векторами между каждыми тремя последовательными атомами углерода. Радиус-вектор центра эффективной частицы смещен относительно линии, соединяющей центры двух соседних аминокислотных остатков, и определяется согласно данным из [34]. Обозначим через  $\mathbf{r}_1^\alpha$  и  $\mathbf{r}_2^\alpha$  радиус-векторы первого и второго аминокислотных остатков на скрученном участке. Расчет координат центров эффективной частицы производится рекуррентно [42]:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}^\alpha_{2n+1} &= \mathbf{A}_1 \mathbf{d}_{2n-1} + \mathbf{r}^\alpha_{2n}, \text{ где } \mathbf{d}_{2n-1} = \mathbf{r}^\alpha_{2n} - \mathbf{r}^\alpha_{2n-1}; \\ \mathbf{r}^\alpha_{2n+2} &= \mathbf{A}_2 \mathbf{d}_{2n} + \mathbf{r}^\alpha_{2n+1}, \text{ где } \mathbf{d}_{2n} = \mathbf{r}^\alpha_{2n+1} - \mathbf{r}^\alpha_{2n}, \quad n=1, 2, \dots, \end{aligned} \quad (2.16)$$

где  $\mathbf{A}_1$  и  $\mathbf{A}_2$  – матрицы поворота:

$$\mathbf{A}_1 = \begin{pmatrix} -\cos(\gamma) & -\sin(\gamma) & 0 \\ \sin(\gamma) & -\cos(\gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_2 = \begin{pmatrix} \cos \delta & -\sin \delta & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ \sin \delta & \cos \delta & 0 \end{pmatrix}, \quad (2.17)$$

Моментом присоединения каждого последующего аминокислотного остатка к ранее сформированной части цепи, считаем тот момент, когда система из всех рассматриваемых частиц достигает минимума суммарной энергии:  $\sum_{i=1}^N \frac{m_i v_i^2}{2} + \sum_{i=1}^{N-1} U(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{i+1}|)$ , где  $N$  – количество вышедших из рибосомы частиц,  $v_i$  – модуль скорости  $i$ -й частицы, а функция  $U(r)$  определяется выражением (2.12). На рисунке 2.7. представлены этапы формирования правой  $\alpha$ -спирали, полученные в результате численных расчётов согласно модели.

Численный расчет с использованием компилятора Open CL. Графическое изображение выполнено на платформе Silicon Graphics Personal Iris с помощью программы Insight II and Discover. Алгоритм численного расчета этапов формирования правой  $\alpha$ -

спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе потенциала Леннарда-Джонса представлен в Приложении 3.

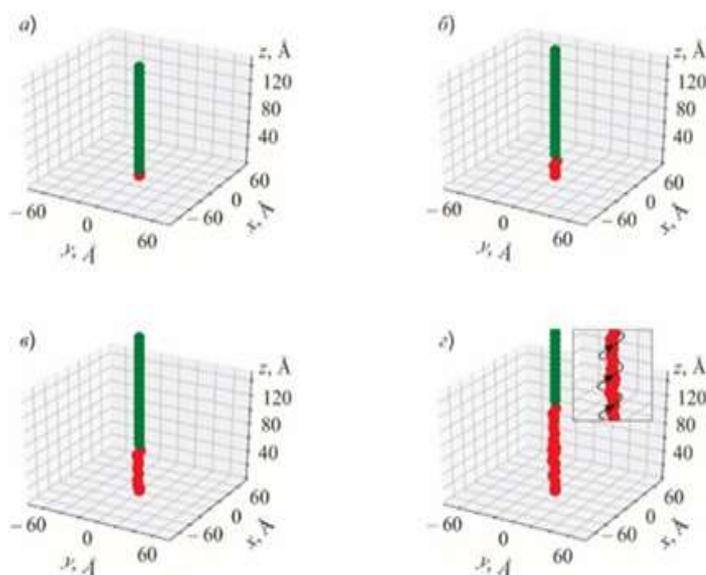


Рис. 2.7. Результат численного моделирования последовательных этапов формирования правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков. Зеленым цветом показаны нерегулярные участки, красным  $\alpha$ -спиральные участки [42].

Отличительные особенности модели. Рассмотрение движения на дне потенциальной ямы позволило упростить алгоритм. Применение данных о пространственном расположении атомов  $C\alpha$  в  $\alpha$ -спиральных белковых структурах. Алгоритм формирования вторичной белковой структуры построен на условии наличия двух участков: нерегулярном и регулярном, где число частиц определяется функцией плотности вероятности на основании данных PDB. Движение каждого последующего аминокислотного остатка происходит в поле диполь-дипольного взаимодействия между этой частицей и «эффективной» частицей - сформированной частью молекулы. Расчет проводится только для попарного диполь-дипольного взаимодействия двух соседних частиц. Считаем, что в уже сформированной части молекулы положение аминокислотных остатков жестко закреплено водородными связями, т.е. «эффективная» частица движется как единое целое. Модель не связана с местом локализации описываемого процесса. Эти особенности позволили смоделировать белковые структуры типа «бусы», в то время как в литературе чаще встречаются структуры типа «облако».

Развиваемый подход позволяет существенно дополнить физическим содержанием энергетический и геометрический анализ конформационных превращений пептидной цепи при фолдинге. Впервые модель подобного типа основана на принципе хиральности белковых структур. Модели образования 3-хмерной структуры правой  $\alpha$ -спирали и формирования  $\alpha$ -спиральных белковых структур на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса подтверждают теорию формирования знакопеременных хиральных уровней белков.

### Глава 3. Автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем как иерархии активных сред.

В работе рассмотрены механизмы самоорганизации в процессе структурообразования урбоэкосистем включающих сопряженные в пространстве и времени природную и антропогенную подсистемы. Термодинамическая неравновесность, нелинейность, бифуркационное развитие - синергетическая база самоорганизации УЭС в модели активной среды. Для УЭС характерны общие закономерности многоплановых перекрестных антропогенных воздействий, генерируемых территориально связанными промышленными и жилыми объектами, значительная фрагментированность антропогенных воздействий и гебиоценозов, высокая скорость роста численности населения и значительная средняя плотность населения. Необходимым условием самоорганизации в УЭС является соответствие природных (биотических и абиотических) факторов масштабам антропогенного воздействия. В УЭС имеется распределенный ресурс (население, промышленные и жилые объекты, транспорт, геобиоценозы) [45, 46].

Сопряженные уровни в модели иерархии активных сред в общей урбоэкосистеме (УЭС) - природные (первичный уровень) и антропогенные (вторичный уровень) подсистемы. Управляющие параметры - природные и антропогенные факторы (возбудимые элементы), формирующие длину и форму автоволн [48]. Для описания динамики развития УЭС, на базе модели ФитцХью–Нагумо, разработана система уравнений с граничными условиями Неймана [45, 45]:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{\partial u}{\partial t} - \varepsilon D_u \Delta u &= -\frac{1}{\varepsilon} (u(u - \alpha(x, y))(u - 1) - uv), \quad -L \leq x, y \leq L, \quad t > 0; \\ \varepsilon \frac{\partial v}{\partial t} - \varepsilon D_v \Delta v &= -\gamma v + \beta u. \end{aligned} \tag{3.1}$$

$$\left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=-L} = \left. \frac{\partial u}{\partial y} \right|_{y=-L} = \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=-L} = \left. \frac{\partial v}{\partial y} \right|_{y=-L} = 0$$

$u$  – функция интенсивности антропогенных процессов (активатор),  $v$  – функция интенсивности природных процессов (ингибитор),  $\alpha$  – параметр активации системы ( $0 < \alpha \leq 1$ ),  $\gamma, \beta$  – кинетические параметры активатора и ингибитора ( $\gamma > 0, \beta > 0$ ),  $D_u, D_v$  – скорости активатора и ингибитора,  $L$  – линейный размер рассматриваемой области.  $\varepsilon$  – параметр, отражающий значительное различие скоростей изменения функций активатора и ингибитора, ( $0 < \varepsilon < 1$ ). Введенное произведение  $uv$  расширяет возможности математического анализа перекрестных взаимодействий активатора и ингибитора. Решения уравнения относительно  $u$  и  $v$  неотрицательны. Распределение в начальный момент времени считается известным. Численное решение двумерной задачи в прямоугольнике

$-L \leq x \leq L$ ;  $-L \leq y \leq L$ . В качестве активаторов системных процессов в модели УЭС можно рассматривать техногенные электромагнитные излучения, коррозию подземных сооружений и коммуникаций, изменение температуры, кислотности (рН) и окислительно-восстановительный потенциал (Eh) подземных вод, акустические и вибрационные нагрузки на верхний слой литосферы, рост концентрации тяжелых металлов в биогенном веществе, численность и плотность населения и т.д. В качестве ингибиторов – удельное электрическое сопротивление, плотность почво-грунтов и т.д.

Возбудимая/невозбудимая среда описывается в зависимости от решений вырожденной системы уравнений  $u(u - \alpha(x, y))(u - 1) + uv = 0$ ;  $\gamma v - \beta u = 0$ , где корни уравнения:  $u_1 = 0$ ,  $u_2(v) = \frac{1}{2}(\alpha + 1 - \sqrt{(\alpha + 1)^2 - 4v})$ ,  $u_3(v) = \frac{1}{2}(\alpha + 1 + \sqrt{(\alpha + 1)^2 - 4v})$ .  $u_2$  и  $u_3$  действительны при условии  $v \leq \frac{(1 - \alpha)^2}{4}$ .

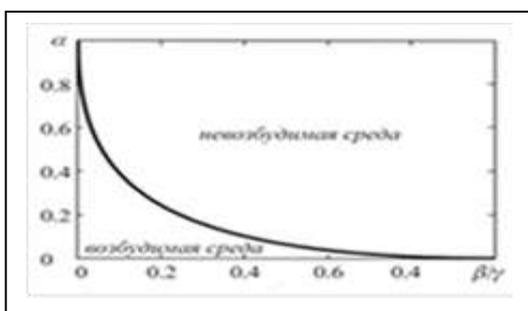


Рис. 3.1. Диаграмма состояния активной среды в зависимости от параметров  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  [45]

Достаточным условием для формирования автоволнового фронта активатора является соотношение параметров, соответствующее области возбудимой среды (рис. 3.1). Возможно формирование туннельных эффектов и «запирания» автоволн. Регулярность развития этого процесса определяется взаимным расположением зон различной возбудимости и размерами барьеров (в нашем случае - городских

биоценозов), участвующих в формировании автоволнового процесса распространения антропогенных воздействий. Основные условия «рождения» автоволны рассмотрены в [46]. За счет прямых и обратных связей допустимы два основных варианта развития эффекта: усиление антропогенного воздействия (доминирует положительная обратная связь) и ослабление автоволнового фронта (доминирует отрицательная обратная связь), приводящее к его разрыву или уничтожению. Первый вариант – результат расширения территории УЭС в пространстве и времени.

При наличии барьеров, прохождение или запирание расширяющегося импульса  $u$  зависит от расстояния между барьерами [46]: если расстояние между барьерами меньше критического значения, или длина импульса много больше критического значения, то импульс  $u$  проходит через «гребенчатый» барьер (рис. 3.2. а), в противном случае - запирание импульса  $u$  (рис. 3.2, б).

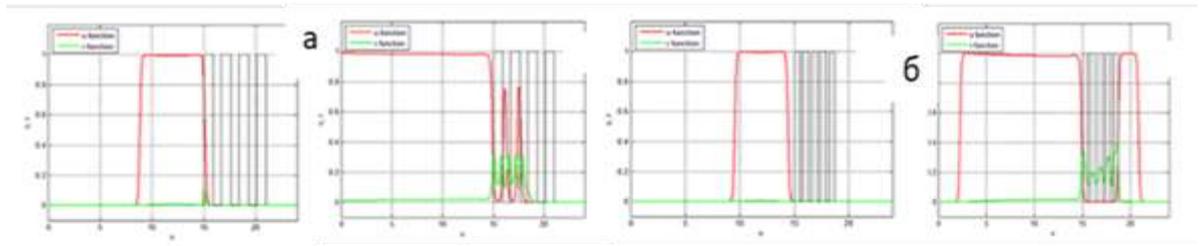


Рис. 3.2. Барьеры: а) запираение импульса; б) прохождение волны через гребенчатый барьер. Красный цвет - функция активатора, зеленый – ингибитора. По оси X расстояние в условных единицах [46]

Решения системы (3.1) для УЭС имеют вид распространяющихся автоволновых фронтов как стационарных контрастных структур - функций, которые претерпевают резкие изменения в переходных областях между участками застройки и естественными биоценозами [47]. Переход, в основном, связан со значительным уменьшением плотности населения, и поэтому, согласно модели, в районе городской окраины происходит резкое изменение функций интенсивностей активатора и ингибитора. Как следствие, растущие города имеют тенденцию к слиянию в общие УЭС, а площади гебиоценозов уменьшаются и фрагментируются, что ведет к изменению количественного и качественного состава трофических сетей. [45] При наличии барьеров эта зависимость является разрывной [47]. Доказательство существования и устойчивости решений модели (3.1) с разрывными характеристиками основано на методе верхних и нижних решений с использованием малого параметра ( $\epsilon$ ) рассмотрено в работе [47].

В модель включены два фактора пространственной неоднородности: распределение населения в зависимости от координат и наличие барьеров - городских гебиоценозов и городской инфраструктуры ( $\alpha, \beta, \gamma$  от координат). Наиболее характерным распределением плотности населения для небольшого города является распределение по Гауссу. В случае двух соседних городов функцию плотности населения можно задать как суперпозицию двух распределений Гаусса с двумя центрами [48]. Для проведения численных экспериментов выбрана следующая функция распределения плотности населения [48]:

$$\rho(x, y) = \rho_0 \left( \exp\left(-\lambda\left((x-x_1)^2 + y^2\right)\right) + \exp\left(-\lambda\left((x-x_2)^2 + y^2\right)\right) \right), \quad \lambda = \frac{1}{d^2} \ln \frac{\rho_0}{\rho_d} \quad (3.2)$$

где  $(x_1, 0)$  и  $(x_2, 0)$  – координаты центров городов; центр каждого из городов лежит на оси ОУ;  $\rho_0$  и  $\rho_d$  – значения плотности в центре и на расстоянии  $d$  от центра.

В рамках двумерной модели рассмотрены два варианта слияния двух городов в зависимости от расстояния между их центрами ( $d$ ) и распределения плотности населения [48]: а) города сравнимого диаметра с одинаковыми распределениями плотности населения; б) города с разными диаметрами и разной пиковой плотностью населения. В результате

численных экспериментов для городов Пушкино-Ивантеевка (вариант А) и Королев-Мытищи (вариант Б) -) показано, что, если границы городов значительно удалены, это приводит к формированию достаточно устойчивой промежуточной зоны между двумя УЭС. При данных значениях функций  $u$ ,  $v$  и  $p$  общий автоволновой фронт не формируется. Данные аэрофотосъемки и расчеты математического моделирования подтвердили значительную вероятность слияния двух городов в общую УЭС. Таким же образом, за счет присоединения близлежащих территорий с меньшей плотностью населения к основной территории УЭС, происходит формирование мегаполисов [48].

Расширения Москвы (1952–1968 гг.) в западном направлении за счет присоединения г. Фили, пос. Мазилово и Кунцево происходило в соответствии с вариантом Б) [48] (рис. 3.3 а). На основе данных карт (с использованием приложения на языке C++, позволяющей создавать текстовые файлы на основе изображений) получена матрица значений параметра  $\alpha$  размера [70x70] (рис. 3.3, в). Сравнялось процентное соотношение площадей незастроенной территории и территории с городской застройкой к площади района: картографические данные (рис. 3.3, в) и результаты модели (рис. 3.3, г). Сравнение полученных данных с данными аэрофотосъемки исследуемых районов в 1956 и 1968 годах показало, что ошибка моделирования составила 7% для 1956 года и 5% для 1968 года.

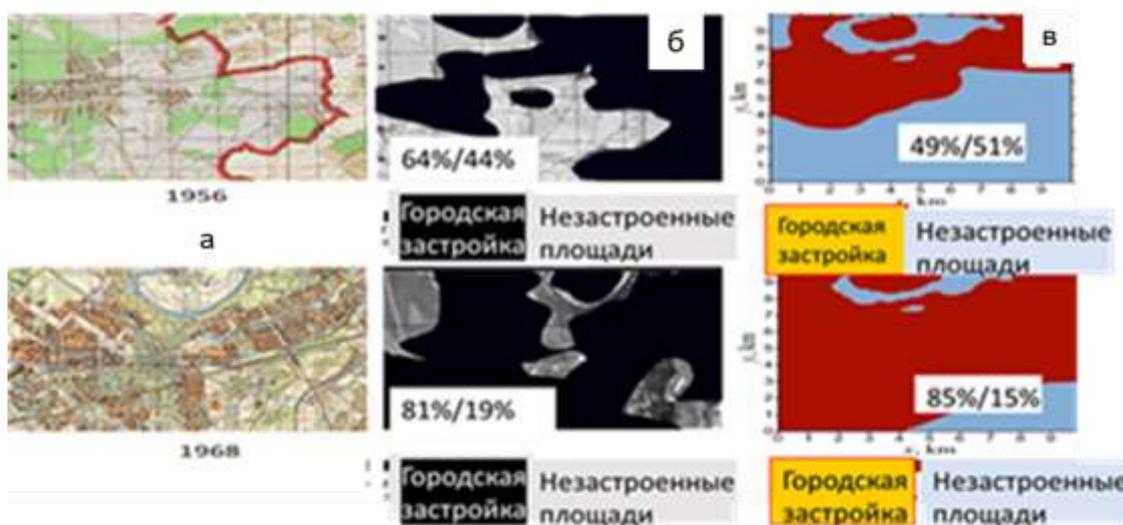


Рис. 3.3. Территориальное расширение Москвы (1956-1968 гг.): а) карты местности; б) результаты моделирования; в) результаты модели. Сравнялось процентное соотношение площадей незастроенной территории и территории с городской застройкой к площади исследуемого района [48].

Данные модельного расчета в полной мере согласуются с динамикой развития реальных экосистем. Численная реализация модели показала адекватность применения модели с барьерами для описания расширения границ Москвы. Графики получены в среде OpenCL с графическими ускорителями AMD. Схема численного расчета последовательных

этапов моделирования развития урбозкосистем в соответствие с автоволновой моделью методом эволюционной факторизации представлена в Приложении 4.

**Автоволновая размерная модель развития Новой Москвы (2016-2030 гг.)** На основе картографических данных и планов развития Москвы построена математическая модель развития Новой Москвы до 2030 года [49]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} - D_u \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) &= -\frac{1}{K^2 T^*} u \left( u - N_B K \alpha(x, y, t) \right) \left( u - N_B K \right) - \frac{1}{K_u T^*} uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} - D_v \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) &= \frac{1}{T^*} \left( -\frac{1}{\gamma} v + \beta u \right). \end{aligned} \quad (3.3)$$

$u = [\text{км}^2]$  – застроенная площадь,  $v = [\text{км}^2]$  – площадь уничтоженных зеленых насаждений на квадратный километр,  $\alpha(x, y, t)$  – величина, обратно пропорциональная плотности населения ( $\rho$ ).

Функция  $\alpha(x, y, t)$  выбирается с учетом диаграммы (рис. 3.5) в виде

$\alpha(x, y, t) = \exp(-0,05K \rho(x, y, t))$  и характеризует наличие и тип застройки в зависимости от  $\rho$ .

$\rho = [\text{км}^{-2}]$  – планируемая плотность населения на этих территориях, согласно их назначению: жилой фонд плотной застройки и промышленная зона -

$\rho = 4000 \frac{\text{чел}}{\text{км}^2}$ ,  $K \rho = 40$ ; коттеджная застройка -  $\rho = 2000 \frac{\text{чел}}{\text{км}^2}$ ,  $K \rho = 20$ ; лесопарки -

$\rho = 0$ ,  $K \rho = 0$ .  $\alpha = N_B \cdot e^{-0,05K \rho}$ .  $D_u = \left[ \frac{\text{км}^2}{\text{год}} \right]$  – скорость роста площадей застройки,

$D_v = \left[ \frac{\text{км}^2}{\text{год}} \right]$  – скорость уменьшения площадей зеленых насаждений.  $T^* = 1(\text{год})$  –

характерный масштаб времени.  $K = 10^{-2} \text{км}^2$  – характерная площадь одноподъездного дома с придомовой территорией.  $\gamma$  – доля уничтоженной зелени (от площади застройки),  $\leq \gamma < 0.8$ .

Для получения численного значения кинетического параметра  $\gamma$  был проведен анализ характерных парковых территорий, промышленных зон, плотной жилой и коттеджной застройки:  $\gamma = 0.1$  -парки,  $\gamma = 0.5$  – коттеджная застройка,  $\gamma = 0.75$  - плотная застройка

(согласно нормативам, площадь биоценозов должна составлять не менее 25% от общей площади),  $\gamma = 0.85$  – промзоны.  $\beta = 100/N_B$  – нормировочный коэффициент согласования

площади застройки с общей площадью района.  $N_B = 80$  (среднее количество зданий на  $\text{км}^2$ ).

Условия модели: начальные площади гебиоценозов - 25% от площади застройки; с учетом скорости застройки территории Новой Москвы и уничтожения гебиоценозов в ходе

застройки принимаем  $D_u=5$  км<sup>2</sup>/год;  $D_v=0.5$  км<sup>2</sup>/год). В 2017 г. площади городских биоценозов (леса, парки и т.д) составляли 55% от площади Новой Москвы.

Анализ модели демонстрирует два варианта развития Новой Москвы:

- 1) Соотношение застроенных площадей и геобиоценозов сохраняется на уровне не менее 25% от площади застройки (рис. 3.4 а), что соответствуют нормативам.
- 2) Увеличение численности населения приведет к увеличению антропогенно преобразованных территорий на 10 – 12 % (рис.3.4 б) и дополнительному сокращению и фрагментированию площадей естественных геобиоценозов [49].

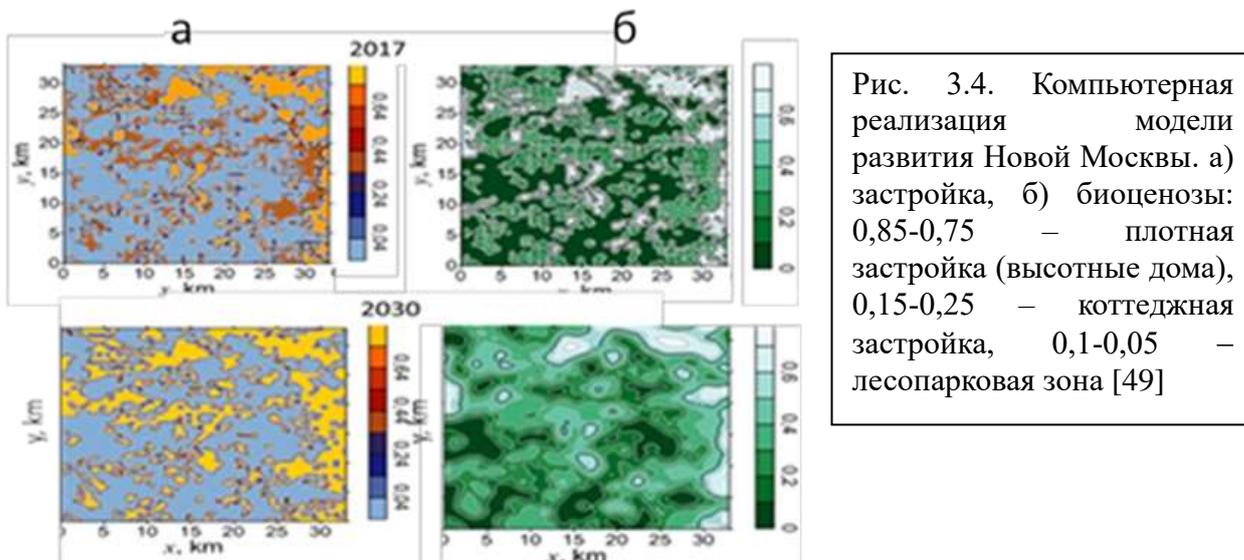


Рис. 3.4. Компьютерная реализация модели развития Новой Москвы. а) застройка, б) биоценозы: 0,85-0,75 – плотная застройка (высотные дома), 0,15-0,25 – коттеджная застройка, 0,1-0,05 – лесопарковая зона [49]

Код разработан в среде OpenCL и реализован с использованием графических процессоров AMD FIREPRO. Графическая интерпретация с использованием программы «Serfer».

### Автоволновая модель территориального развития Шанхая (2017-2030 гг.)

Размерная модель развития Шанхая [50]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} - D_u \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) &= -\frac{1}{T^*} u (u - \alpha(x, y, t)) (u - 1) - \frac{1}{T^*} uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} - D_v \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) &= \frac{1}{T^*} (-v + \gamma(x, y, t)u). \end{aligned} \quad (3.4)$$

$u$  – безразмерная величина, равная доле застроенной площади на км<sup>2</sup>– активатор системы;  $v$  – цена м<sup>2</sup> жилой площади (доля от максимально возможной) – ингибитор, безразмерная величина;  $T^*$ – характерный масштаб времени (1 год);  $T^* \gamma$  – безразмерный параметр, показывающий зависимость стоимости м<sup>2</sup> жилья от района застройки;  $D_u$ – скорость изменения площади застройки, км<sup>2</sup> в год;  $D_v$ – скорость изменения цены на жилье в зависимости от местности и спроса, км<sup>2</sup> в год;  $\alpha$  – параметр активации системы. При значениях  $\alpha = 0.3$  система описывает бистабильную среду, а при  $\alpha = 1$  –

невозбудимую: на восточном направлении  $\alpha = 0,3$  (определяется нормативными актами); в невозбудимой зоне моря и озера Тайху  $\alpha = 1$ ; р. Янцзы - барьер на границе невозбудимой и бистабильной зон, поэтому  $\alpha = 1$ .

Обработка картографических данных, а также анализ планов развития Шанхая и прилегающих территорий с учетом пространственной и социально-экономической целесообразности застройки и динамики цен на жилье представлена на рисунке 3.5. Сохранение сложившейся к 2017 г. практики застройки и стоимости жилья (согласно планам развития) позволит: удовлетворить спрос на жилье значительной массы населения, устойчиво развиваться территориям ближних и дальних пригородов в соответствии с нормативами сохранения естественных гебиоценозов, снизить плотность населения на основной территории Шанхая (рис. 3.5 а, красная окружность).



Рис. 3.5. Территория Шанхая - а) красная окружность - территория Шанхая, синяя окружность - пригородная территория) и динамика прироста цен (в %) - б) в зависимости от района застройки в 2015 – 2017 гг.) [50]

Результаты моделирования до 2030 года хорошо согласуются с планами правительства и нормативными документами по застройке на территории Китая. Компьютерная реализация модели развития Шанхая представлена рисунке 3.6.

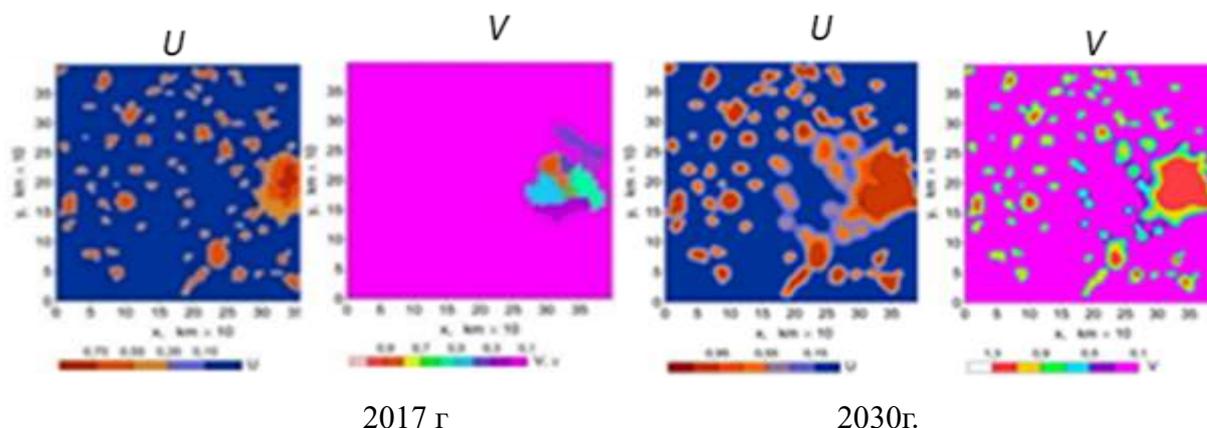


Рис. 3.6. Компьютерная реализация модели развития Шанхая:  $U$  – застройка (доля с км<sup>2</sup>, безразмерная);  $V$  – цена м<sup>2</sup> жилой площади (доля от максимальной цены) [50]

Код разработан в среде OpenCL с использованием графических процессоров AMD FIREPRO. Графическая интерпретация в программе «Serfer».

#### **Анализ модели развития Шанхая [50]:**

Сохранение сложившейся к 2017 г. зональности застройки и позволит не только удовлетворить спрос на жилье значительной массы населения, но и устойчиво развиваться данной территории в соответствие с нормативами сохранения естественных геобиоценозов. Это позволит снизить плотность населения на основной территории Шанхая (рис. 3.6 а, красная окружность) и экономически развиваться территориям ближних и дальних пригородов. Результаты моделирования до 2030 года хорошо согласуются с планами правительства и нормативными документами по застройке на территории Китая.

Схема численного расчета последовательных этапов моделирования развития урбоэкосистем в соответствие с автоволновой моделью методом эволюционной факторизации представлена в Приложении 4.

### **Основные результаты и выводы диссертационной работы**

1. На основе представлений о самоорганизации и теории активных сред разработана модель динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред.

2. Модель демонстрирует автокаталитический характер увеличения размера генома в процессе биологической эволюции. Показано, что в точках бифуркации происходит скачкообразное изменение стохастических величин размеров генома и кодирующей части, скорости мутаций, способствующих видообразованию, и значений отклонений этих параметров. Использование в модели стохастических величин расчетных параметров позволило адекватно оценить динамику размера генома и кодирующей части. Результаты модели подтверждаются литературными данными.

- Результаты модели для отдельных таксонов с учетом стохастических расчетных параметров и их нормировки на среднеарифметические значения размеров генома: среднеарифметическое значение размера кодирующей части прокариот - 89% от размера генома, одноклеточных – 43%, многоклеточных – 2,9%. Полученные результаты сравнимы с аналогичными литературными данными анализируемой выборки: прокариоты - 87%, одноклеточные – 39%, многоклеточные – 3%.
- Результаты модели для общей эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред с учетом стохастических величин расчетных

параметров и их нормировки на общий средний размер генома: среднеарифметическое значение размера кодирующей части трех таксонов составляет 14,9% от размера генома.

3. Предложен и разработан метод оценки хиральности спиральных белковых структур. Достаточным условием метода является взаимное расположение  $\alpha$ -углеродов. Это позволяет на порядок снизить количество обрабатываемой информации из банка данных PDB и является преимуществом при обработке больших массивов данных. Достоверность метода подтверждается анализом реальных структур (проанализировано 17,4 тысяч  $\alpha$ -спиралей и 3,5 тысяч  $3_{10}$ -спиралей семи классов ферментов).

4. На основе метода оценки хиральности спиральных белковых структур разработана модель формирования 3-хмерной правой  $\alpha$ -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии.

5. Разработана модель формирования  $\alpha$ -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Развиваемый подход позволяет дополнить физическим содержанием энергетический и геометрический анализ конформационных превращений пептидной цепи при фолдинге. Впервые модель подобного типа основана на принципе хиральности белковых структур.

6. Предложена и разработана автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем (УЭС) как сопряженных природной и антропогенной подсистем. Модель позволяет качественно оценить пороговые условия развития УЭС.

- Разработаны размерные модели территориального расширения Москвы (1952 - 1968 гг.) и развития Новой Москвы до 2030 года. Ошибка моделирования – порядка 7%. Показано, что, при сохранении существующей интенсивности застройки, площади городских биоценозов к 2030 г. составят порядка 25% от площади застройки.
- Разработана размерная модель территориального развития Шанхая с 2017 по 2030 гг. 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.

### **Заключение**

Принцип самоорганизации в активных средах может быть применен для анализа динамики экономических систем [24], процессов на клеточном уровне [23], моделирования и создания самоорганизующихся фенилаланиновых и дифенилаланиновых спиральных структур нанотрубок разной хиральности [27-30]. Ссылки из списка публикаций автора.

### Список цитируемой литературы

1. Малинецкий Г.Г. Теория самоорганизации. На пороге IV парадигмы. Компьютерные исследования и моделирование, 2013 Т. 5 № 3 С. 315-366.
2. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. Пер. с англ. 1979. 512 с.
3. Хакен Г. Синергетика: Пер с англ. М.: Мир, 1985. 239 с.
4. Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. 2001, 326 с
5. Gregory T.R. Macroevolution, hierarchy theory, and the C-value enigma // *Paleobiol.* 2004a. V. 30. № 2. P. 179-202
6. Gregory T.R. The C-value enigma in plants and animals: a re-view of parallels and an appeal for partnership. *Ann. Bot.* 2005. V. 95. № 1. P. 133-146
7. Patthy L. Genome evolution and the evolution of exon-shuffling - a review. *Gene.* 1999. V. 238. № 1. P. 103-114
8. Sharov A.A. Genome increase as a clock for the origin and evolution of life. *Biology Direct.* 2006. V. 1. P. 17
9. Марков А. В., Анисимов В. А., Коротчаев А. В. Взаимосвязь размера генома и сложности организма в эволюционном ряду от прокариот к млекопитающим. *Палеонтологический журнал*, 2010, №4, С. 3-14
10. Sidorova A.E. et al. A model of biological evolution as a process of active media hierarchy self-organization. *Biosystems.* 2020, Vol. 198, 2020, p. 104234
11. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. *Биофизика.* 2013, Т. 58, № 1, С. 159 – 164
12. Mayr E. *Animal Species and Evolution.* Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press. 1963. 797 p.
13. Wills P.R. Informed generation: Physical origin and biological evolution of genetic code script interpreters. *Journal of Theoretical Biology*, 2009, Vol. 257, pp. 345-358.
14. Johnson B.R., Lam S.K. Self-organization, Natural Selection, and Evolution: Cellular Hardware and Genetic Software *BioScience*, 2010, Vol.60, No. 11, pp. 879-893
15. Эйген М., Шустер П. Гиперциклы. Принципы самоорганизации макромолекул. 1982, 272 с.
16. Adami K. «What is complexity?». *BioEssays.* 2002, 24 (12): 1085–94
17. Wright S. Evolution in Mendelian populations. *Genetics.* 1931. Т. 16. № 2. P. 97
18. Lartigue C. et al. Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another. *Science.* 2007, V. 317, Issue 5838, P. 632
19. Peixoto L., Roos D. S. Genomic Scale Analysis of Lateral Gene Transfer in Apicomplexan Parasites: insights into early eukaryotic evolution, host-pathogen interaction and drug target development. *BMC Bioinformatics*, 2007, 8, Article number: S5
20. Hottop J.C.D. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. *Science* 2007, 317 (5845): 1753-6
21. Lloyd S. Measures of complexity: A nonexhaustive list. *IEEE Contr Syst.* 2001 21:7–8
22. Wolf Y.I., Katsnelson M. I., Koonin E.V. Physical foundations of biological complexity. *PNAS*, 2018, 115 (37) E8678-E8687
23. Stoltzfus A. On the possibility of constructive neutral evolution. *J Mol Evol.* 1999, V. 49, P.169–181

24. Adami C, Ofria C, Collier TC. Evolution of biological complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97: 4463-4468
25. Lynch M., Conery J.S. The origins of genome complexity. *Science*. 2003, V. 302, N. 5649, P. 1401-1404
26. Иваницкий Г. Р. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики. *УФН*. 2010. №180, С. 337–369
27. Alberts B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. Molecular Biology of the Cell. 2015, 1465 p.
28. Stepanov S. S. *Stochastic world*. Springer, 2013
29. Георгиевская Е.П., Левашова Н.Т. Исследование устойчивости по Хайерсу–Уламу системы стохастических дифференциальных уравнений в модели автоволнового процесса видообразования в эволюции организмов. *Ученые записки физического факультета Московского Университета*, 2022, № 4, с. 2240602-1-2240602-5
30. Пригожин И., Кондепуди Д. *Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур*. М., 2002, 461 с.
31. Леммлейн Г.Г. Наблюдения над скрученными кварцами. *Изв. АН СССР. Отд. математики и естественных наук*, 1937, С. 937-964
32. Young J. R., Henriksen K. Biomineralization within vesicles: The calcite of coccoliths. // *Rev. Mineral. Geochem.*, 2003, V. 54, P. 189–215
33. Tverdislov V. A., Malyshko E. V. On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter. *Physics – Uspekhy*. 2019, V.62, N.4, P.354-363
34. Sidorova A.E., Malyshko E.V., Kotov A.R., Tverdislov V.A., Ustinin M.N. Quantitative Criteria of Chirality in Hierarchical Protein Structures. *Biophysics*, 2019, V. 64, N. 2, P. 155-166
35. Sidorova A.E., Levashova N.T., Malyshko E.V., Tverdislov V.A. Autowave Self-Organization in the Folding of Proteins. *Moscow University Physics Bulletin*, 2019, V.74, N. 3, P.213-226
36. Corey R.B. Pauling L. *Review of Scientific Instruments*. 1953, V.24, N. 8, P. 6
37. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. *Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. – 3-е изд., испр. и доп.* М. КДУ, 2005
38. Levinthal C. in *Mossbauer Spectroscopy in Biological Systems: Proc. meeting held at Allerton House, Monticello, Illinois* (Eds J T P DeBrunner, E Munck). University of Illinois. *Mossbauer Spectroscopy in Biological Systems*, 1969. P. 22
39. Шайтан К.В. О ландшафтах свободной энергии для макромолекул, формирующих уникальную пространственную структуру. *Биофизика*. 2018, т. 63, вып. 5, С. 850–858
40. Kmiecik S., Gront D., Kolinski M., et. al. *Chem. Rev. Coarse-Grained Protein Models and Their Applications*. 2016. 116. P. 7898
41. Jones, J. E. On the determination of molecular fields.—I. From the variation of the viscosity of a gas with temperature. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1924, 106 (738): 441–462.
42. Zuev K.A., Levashova N.T., Malyshko E.V., Sidorova A.E., Tverdislov V.A. A Model of a Protein  $\alpha$  Helix Formation Based on the Two-Particle Model of Motion in the Lennard-Jones Potentia. *Moscow University Physics Bulletin*, 2021, V.76, № 4, P. 226-232
43. Овчинников Ю.А. *Биоорганическая химия*. М.: Просвещение, 1987. – 815 с.
44. Young, R.; Bremer, H. Polypeptide-chain-elongation rate in *Escherichia coli* B/r as a function of growth rate. *Biochem. J*. 1976, 160, 185–194

45. Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Семина А.Е. Модель структурообразования урбоэкосистем как процесс автоволновой самоорганизации в активных средах. Математическая биология и биоинформатика 2017, Т.12. № 1. С. 186-198
46. Сидорова А.Э., Мухартова Ю.В. Пространственно-временная модель урбоэкосистем как сопряженных активных сред ВМУ. Серия 3. Физика. 2013, №5, С. 65-70
47. Левашова Н. Т., Тищенко Б. В. Существование и устойчивость решения системы двух нелинейных уравнений диффузии в среде с разрывными характеристиками. Журнал вычислительной математики и математической физики, 2021, том 61, № 11, С. 1850–1872
48. Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Семина А.Е. Модель структурообразования урбоэкосистем как процесс автоволновой самоорганизации в активных средах. Математическая биология и биоинформатика ИФ - 0.296., 2017, Т.12. № 1. С. 186-198
49. Sidorova A.E., Levashova N.T., Semina A.E., Melnikova A.A. The Application of a Distributed Model of Active Media for the Analysis of Urban Ecosystems Development. Mathematical Biology and Bioinformatics. 2018. V. 13, N. 2, P. 454-465
50. Levashova N., Sidorova A., Semina A. and Mingkang Ni. A Spatio-Temporal Autowave Model of Shanghai Territory Development. Sustainability, 2019, V. 11, N. 13, P. 3669

#### **Публикации автора по теме диссертации**

##### **в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI:**

1. Tverdislov V.A., **Sidorova A.E.**, Iakovenko L.V. From symmetries to the laws of evolution. I. Chirality as a means of active media stratification. Biophysics, 2012, V. 57, N. 1, P. 146-154. DOI:10.1134/S0006350912010174 *Scopus (ИФ- 0.9)*
2. **Sidorova A.E.**, Tverdislov V.A. Self-Organization as the Driving Force for the Evolution of the Biosphere. Moscow University Physics Bulletin. 2012, V. 68. N 5., P. 405-410. DOI:10.3103/S0027134912020166 *Scopus (ИФ - 0.281)*
3. **Sidorova A.E.**, Mukhartova Y.V. SELF-ORGANIZATION AS THE DRIVING FORCE FOR THE EVOLUTION OF THE BIOSPHERE. Moscow University Physics Bulletin. 2013. Т. 68. № 5. С. 405-410. DOI: 10.3103/S0027134913050159 *Scopus (ИФ - 0.28)*
4. **Sidorova A.E.**, Mukhartova Yu V., Yakovenko L.V. An Urban Ecosystem as a Superposition of Interrelated Active Media. Moscow University Physics Bulletin. 2014. V. 69. N. 5. P. 392-400 DOI:10.3103/S0027134914050087 *(ИФ - 0.28)*
5. **Sidorova A.E.**, Levashova N.T., Melnikova A.A., Yakovenko L.V. A model of a human dominated urban ecosystem as an active medium. Biophysics., 2015. V. 60. N.3. P. 574-482 DOI:10.1134/S0006350915030185 *Scopus (ИФ-0, 0.9)*
6. **Sidorova A.E.**, Levashova N.T., Melnikova A.A., Deryugina N.N., Semina A.E. Autowave Self-Organization in Heterogeneous Natural–Anthropogenic Ecosystems. Moscow University

- Physics Bulletin, 2016, V. 71, N. 6, P. 562–568 DOI:10.3103/S0027134916050167 Scopus (ИФ - 0.28)
7. Levashova N., Melnikova A., Semina A., **Sidorova A.** Autowave mechanisms of structure formation in urban ecosystems as the process of self-organization in active media // Communication on Applied Mathematics and Computation, 2017, V. 31, N. 1, P. 32-42 DOI: 10.3969/j.issn.1006-6330.2017.01.002 Scopus (ИФ -1.738)
  8. **Сидорова А.Э.**, Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Семина А.Е. Модель структурообразования урбоэкосистем как процесс автоволновой самоорганизации в активных средах. Математическая биология и биоинформатика, 2017, Т.12. № 1. С. 186-198. doi: 10.17537/2017.12.186 Scopus (ИФ - 0.129)
  9. Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Лукьяненко Д.В., **Сидорова А.Э.**, Быцюра С.В. Моделирование урбоэкосистем как процессов самоорганизации. Математическое моделирование. 2017, Т. 29, № 11, С.40-52. DOI: 10.3103/S002713492104010X Scopus (ИФ- 0.305)
  10. **Sidorova A.E.**, Levashova N.T., Semina A.E., Melnikova A.A. The Application of a Distributed Model of Active Media for the Analysis of Urban Ecosystems Development. Mathematical Biology and Bioinformatics. 2018. V. 13, N. 2, P. 454-465. DOI: 10.17537/2018.13.454 Scopus (ИФ- 0.129)
  11. **Sidorova A.E.**, Levashova N.T., Semina A.E. Autowave Model of Megapolis Morphogenesis in the Context of Inhomogeneous Active Media. Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics, 2019, V. 83, N. 1, p. 91-96 DOI:10.3103/S1062873819010258 RSCI (ИФ - 0.463)
  12. Levashova N., **Sidorova A.**, Semina A. and Mingkang Ni. A Spatio-Temporal Autowave Model of Shanghai Territory Development. Sustainability - Open Access Journal, 2019, V. 11, N. 13, P. 3669; <https://doi.org/10.3390/su11133669> DOI:10.3390/su11133658 Scopus (ИФ - 2.801).
  13. **Sidorova A.E.**, Malyshko E.V., Kotov A.R., Tverdislov V.A., Ustinin M.N. Quantitative Criteria of Chirality in Hierarchical Protein Structures. Biophysics, 2019, V. 64, N. 2, P. 155-166 DOI: 10.1134/S0006350919020167 Scopus (ИФ - 0.9)
  14. **Sidorova A. E.**, Malyshko E. V., Kotov A. R., Levashova N. T., Ustinin M. N., Tverdislov V. A. Protein Folding as an Autowave Process of Self-Organization in Active Media. Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics, 2019, V. 83, N. 1, P. 85–90. DOI:10.3103/S1062873819010246 RSCI (ИФ - 0,463)
  15. **Sidorova A.**, Levashova N., Garaeva A., Tverdislov V. A percolation model of natural selection. Biosystems. 2020, Vol. 193–194, P. 104120 DOI:10.1016/j.biosystems. Scopus (ИФ- 1.86)

16. **Sidorova A.E.**, Tverdislov V.A., Levashova N.T., Garaeva. A.Ya. A model of autowave self-organization as a hierarchy of active media in the biological evolution. *Biosystems*. 2020, Vol. 198, P. 104234 DOI:10.1016/j.biosystems. *Scopus (ИФ - 1.86)*
17. **Sidorova A.E.**, Levashova N.T., Tverdislov V.A., Garaeva A.Y. Natural Selection as a Percolation System. // *Moscow University Physics Bulletin*, 2019, V. 74, N. 5, P. 438-452 DOI:10.3103/S0027134919050151 *Scopus (ИФ - 0.528)*
18. Garaeva A.Y., **Sidorova A. E.**, N. T. Levashova, V. A. Tverdislov. Self-Organized Criticality in the Autowave Model of Speciation. *Moscow University Physics Bulletin*, 2020, Vol. 75, No. 5, P. 398–408 DOI:10.3103/S0027134920050124 *Scopus (ИФ – 0.528)*
19. Garaeva A. Ya., **Sidorova A. E.**, Levashova N. T., Tverdislov V. A. A Percolation Lattice of Natural Selection as a Switch of Deterministic and Random Processes in the Mutation Flow. *Biophysics*. 2020, т. 65, № 3, P. 522–531. DOI: 10.1134/S0006350920030069 *Scopus (ИФ - 0.9)*
20. Garaeva A. Ya., **Sidorova A. E.**, Tverdislov, V. A., Levashova N. T. A Model of Speciation Preconditions in Terms of Percolation and Self-Organized Criticality Theories. *Biophysics*. 2020, Vol. 65, No. 5, pp. 795–809. DOI: 10.1134/S0006350920050073 *Scopus (ИФ - 0.9)*
21. **Sidorova A.E.**, Levashova N.T., Malyshko E.V., Tverdislov V.A. Autowave Self-Organization in the Folding of Proteins. *Moscow University Physics Bulletin*, 2019, Vol. 74, No. 3, P. 213–226 DOI:10.3103/S0027134919030135 *Scopus (ИФ - 0.528)*
22. Zuev K.A., Levashova N.T., Malyshko E.V., **Sidorova A.E.**, Tverdislov V.A. A Model of a Protein  $\alpha$  Helix Formation Based on the Two-Particle Model of Motion in the Lennard-Jones Potentia. *Moscow University Physics Bulletin*, 2021, V.76, № 4, P. 226-232 DOI:10.3103/S002713492104010X *Scopus (ИФ - 0.528)*
23. Generalov E.A., Levashova N.T., **Sidorova A.E.**, Chumankov P.M., Yakovenko L.V. An Autowave Model of the Bifurcation Behavior of Transformed Cells in Response to Polysaccharide. *Biophysics*. 2017. V. 62. N.5. p. 876–881. DOI:10.1134/S0006350917050086 *Scopus (ИФ-0, 0.43)*
24. Tverdislov V.A., Dmitriev A.V., **Sidorova A.E.** Activ Media as a Physical Model of Spatiotemporal Self-Organization in the Stock Market. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*, 2017, V. 81, N. 1, p. 114-120. DOI:10.3103/S1062873817010270 *RSCI (ИФ - 0,0.546)*
25. **Sidorova A. E.**, Lutsenko A. O., Shpigun D. K., Malyshko E. V., Tverdislov V. A. Methods to Determine the Chirality Sign for Helical and Superhelical Protein Structures. *Biophysics*, 2021, Vol. 66, No. 3, P. 357–363. DOI: 10.1134/S0006350921030180 *Scopus (ИФ - 0.43)*

26. **Sidorova A. E.**, Malyshko E. V., Lutsenko A. O., Shpigun D. K. Bagrova O. E. Protein Helical Structures: Defining Handedness and Localization Features. *Symmetry* 2021, 13: 879 DOI:10.3390/sym13050879 *Scopus (ИФ – 2.713)*
27. **Sidorova A.**, Bystrov V, Lutsenko A, Shpigun D, Belova E, Likhachev I. Quantitative Assessment of Chirality of Protein Secondary Structures and Phenylalanine Peptide Nanotubes. *Nanomaterials*, 2021, V. 11, № 12, 3299 DOI: 10.3390/nano11123299 *Scopus (ИФ - 5.078)*
28. Bystrov V., **Sidorova A.**, Lutsenko A., Shpigun D., Malyshko E., Nuraeva A., Zelenovskiy P., Kopyl S., Kholkin A. Modeling of Self-Assembled Peptide Nanotubes and Determination of Their Chirality Sign Based on Dipole Moment Calculations. *Nanomaterials*, 2021, V.11 (9): 2415. DOI: 10.3390/nano11092415 *Scopus (ИФ - 5.078)*
29. Bystrov V, Likhachev I, **Sidorova A**, Filippov S, Lutsenko A, Shpigun D, Belova E. Molecular Dynamics Simulation Study of the Self-Assembly of Phenylalanine Peptide Nanotubes. *Nanomaterials* 2022, 12, 861 DOI: 10.3390/nano12050861 *Scopus (ИФ - 5.078)*
30. **Сидорова А.Э.**, Быстров В.С., Луценко А.О., Шпигун Д.К., Белова Е.В. Метод оценки хиральности белков и фенилаланиновых нанотрубок как эффективный инструмент нанобиоинженерии. *НАНОИНДУСТРИЯ*. 2022. Т. 15, № 2. С. 96–104 *RSCI (ИФ - 0,274)*
31. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.**, Багрова О.Е., Е.В. Белова Е.В., Быстров В.С., Левашова Н.Т., Луценко А.О., Семенова Е.В., Шпигун Д.К. Хиральность как симметричная основа самоорганизации биомакромолекул. *Биофизика*, 2022, том 67, № 5, с. 837–858, DOI: 10.31857/S0006302922050015, EDN: JIDANW *Scopus (ИФ - 0.9)*

#### **Публикации автора по теме диссертации**

#### **в журналах, индексируемых в базах данных РИНЦ**

1. Антонов В.А., **Сидорова А.Э.** Устойчивость урбозкосистем с позиций теории автоволновой самоорганизации активных сред. *Экология урбанизированных территорий*. 2006. №4, С. 14 – 21 ID: 12988429 ИФ *РИНЦ- 0,329*
2. Антонов В.А., **Сидорова А.Э.**, Яковенко Л.В. Воздействие электромагнитных полей промышленной частоты на устойчивость био- и урбозкосистем. *Экология урбанизированных территорий*. 2007. №1, С. 25 – 34 ID: 33300256 ИФ *РИНЦ - 0,329*
3. **Сидорова А.Э.** Урбозкосистемы как активные среды. Критерии системной устойчивости. *Экология урбанизированных территорий*. 2007. №4, С. 6 – 15 ID: 11903412 ИФ *РИНЦ - 0,329*
4. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Экос. Грани устойчивости. *Экология урбанизированных территорий*. 2008. №1, С. 6 – 14 ID: 11700954 ИФ *РИНЦ - 0,329*

5. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Эволюционная динамика биосферы. Экология урбанизированных территорий. 2011. №2. С. 7 – 12 ID: 17021846 ИФ *РИНЦ* - 0,329
6. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Синергетические аспекты экологии. Экология урбанизированных территорий. 2011. № 4. С. 6-11 ID: 17261157 ИФ *РИНЦ* - 0,329
7. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Геосфера как биотехнологический реактор эволюции. НТР, 2011, Т. 90, №2. С. 3-14 ИФ ID: 16453530 *РИНЦ* - 1,027
8. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Качественная модель урбоэкосистем в представлениях активных сред. НТР, 2011, Т. 90, №4. – С. 17-24 ID: 17325357 ИФ *РИНЦ* - 1,027
9. А.Э.Сидорова, и др. Электромагнитное излучение как эффектор в системе активных сред урбоэкосистем. Экология урбанизированных территорий. Москва, издательство Камертон: Маджента. 2015. №3. с. 6-11 ID: 24398823 *РИНЦ* - 0,329
10. Сидорова А.Э., и др. Структурообразование урбоэкосистем как процесс самоорганизации в активных средах. Экология урбанизированных территорий. Москва, издательство Камертон: Маджента. 2016. №2. с. 6-11 ID: 26901853 *РИНЦ* - 0,329
11. Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Лукьяненко Д.В., Сидорова А.Э., Моделирование урбоэкосистем как процессов самоорганизации. Математическое моделирование. 2017, Т. 29, № 11, С.40-52. Издательство: "Наука" (Москва) ISSN: 0234-0879 ID: 30462928 ИФ *РИНЦ* - 0,941
12. Котов А.Р., Сидорова А.Э., и др. Количественный подход к оценке хиральности в иерархиях белковых структур. Ученые записки физического факультета Московского Университета/ 2018. № 1830701. № 3. С. 1 – 6. ID: 36684154 ИФ *РИНЦ* - 0,283
13. Семина А.Е., Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Мельникова А.А. Автоволновая модель структурообразования урбоэкосистем с пространственными неоднородностями. Ученые записки физического факультета Московского Университета, 2019. Том: 83, № 1. С. 106-112. ID: 36887336 ИФ *РИНЦ* - 0,283
14. Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Луценко А.О, Зуев К.О. Автоволновая самоорганизация  $\alpha$ -спиралей. Оценка хиральности вторичных структур. Ученые записки физического факультета Московского Университета, 2019, № 3, С. 3-14 ID: 39558332 ИФ *РИНЦ* - 0,283
15. Bystrov V. S., Sidorova A. E., et al Method for determining the chirality sign of peptide nanotubes using the dipole moments vectors calculations. NANOMATERIALS SCIENCE & ENGINEERING, 2021, Vol. 3, No. 1, pp. 14-21 DOI:10.3390/nano11092415 Corpus ID: 238201027. ИФ нет

### **Авторские свидетельства регистрации программ ЭВМ по теме диссертации**

1. **Сидорова А. Э.**, Луценко А. О., Шпигун Д. К. Программа для оценки хиральности спиральных структур белков (ЕСPHS) Номер: RU2021613546 Дата получения: 10 марта 2021 г. Тип ПО: SOFT
2. **Сидорова А. Э.**, Луценко А. О., Шпигун Д. К. Оценка хиральности суперспиральных структур белков (ЕСSSP) свидетельство о регистрации прав на ПО, базу данных. Номер: 2021665783 Дата получения: 1 октября 2021 г. Тип ПО: SOFT

### **Монографии, учебники**

1. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.**, коллектив авторов. Экология. Военная экология. Учебник для высших учебных заведений Министерства обороны РФ / 3-е изд., перераб. и доп. - М.- Волгоград ПринТерра. 2008.- 720 с.
2. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.**, Дмитриев А.В. Синергетические аспекты глобальной и региональной экологии: Учебное пособие. – Липецк: ГУ «Издательский дом «Липецкая газета», 2009. – 352 с.
3. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А., коллектив авторов Общая экология: Учебник для высших учебных заведений Министерства образования и науки Российской Федерации / под общ. ред. В.В.Гутенева. – М. – Волгоград: ПринТерра, 2009. – 640 с.
4. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.**, Яковенко Л.В. Биофизическая экология. Монография. – М.: УРСС КРАСАНДР, 2011 – 544 с.
5. Н.М.Пухов, В.Н.Марков, **А.Э.Сидорова**, В.А.Твердислов, и др. Синергия в природе и обществе: Монография СПб: Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2015. – 274 с.
6. Gutenev V.V., **Sidorova A.E.**, Tverdislov V.A., и др. Ecology. Military ecology: textbook for higher education establishments of the Ministry of Defense of Russian Federation. ПринТерра Волгоград, 720 с.

### **Благодарности**

Автор выражает благодарность: научному консультанту - профессору В.А. Твердислову; к.ф.-м.н., доценту Н.Т. Левашовой за многолетнее сотрудничество в области разработки математических моделей и компьютерных программ исследований; д.ф.-м.н. М.Н. Устинину за разработку метода определения хиральности спиральных структур белков; к.ф.-м.н. Ю.В. Мухартовой, к.ф.-м.н. А.Я. Гараевой, к.ф.-м.н. Е.В. Беловой (Мальшко), А.Е. Семиной, Котову А.Р., к.ф.-м.н. А.А. Мельниковой, А.О. Луценко, Д.К. Шпигуну, д.ф.-м.н. В.С. Быстрову за плодотворное научное сотрудничество.