

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Сидорова Алла Эдуардовна

МОДЕЛИ САМООРГАНИЗАЦИИ
В ЭВОЛЮЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ
МИКРО- И МАКРОУРОВНЕЙ

Специальность

1.5.2 - Биофизика (физ.-мат. науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

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

Москва 2022

Содержание

Введение	4
Глава 1. Модель динамики генома и кодирующей части в эволюции прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как самоорганизации иерархии сопряженных активных сред	16
1.1. Самоорганизация в биологической эволюции	16
1.2. Анализ параметров генома прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот для построения математической модели	24
1.3. Математическая модель динамики генома и кодирующей части в эволюции прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот как самоорганизации иерархии сопряженных активных сред	35
Список литературы	53
Глава 2. Метод оценки хиральности спиральных структур белков. Модели формирования α -спиралей	66
2.1. Иерархия структур белков	66
2.2. Основные методы оценки хиральности спиральных структур	69
2.3. Метод оценки хиральности спиральных структур белков	82
2.4. Модель формирования правой α -спирали в 3-хмерном пространстве из цепочки левых аминокислотных остатков	90
2.5. Модель формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса	96
Список литературы	106
Глава 3. Автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем как иерархии активных сред - сопряженных природной и антропогенной подсистем	116
3.1. Математические методы моделирования урбоэкосистем	116

3.2. Теоретические основы создания пространственно-временной модели самоорганизации урбоэкосистем как иерархии активных сред	120
3.3. Автоволновая модель морфогенеза урбоэкосистем как процесса самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем – иерархии активных сред	130
3.3.1. Модели слияния урбоэкосистем	140
3.3.2. Автоволновая размерная модель развития Новой Москвы (2016-2030 гг.)	152
3.3.3. Автоволновая модель территориального развития Шанхая (2017-2030 гг.)	161
Список литературы	170
Основные результаты и выводы диссертационной работы	178
Заключение	
Публикации автора по теме диссертационной работы	181
Приложения	196
Общий список литературы	208

Введение

Актуальность. Одним из основополагающих междисциплинарных подходов в области развития сложных систем является «самоорганизация или синергетика» (Малинецкий Г.Г. 2013) 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 (Малинецкий Г.Г. 2013), которые, проходя через точки неустойчивости, способны формировать новые структурно-функциональные образования. Следуя представлению 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» (Николис Г., Пригожин И. 1979).

Развивая подход Хакена (Хакен Г. 1985), 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» (Николис Г., Пригожин И. 1979) формируется при наличии обратных связей, обусловлена свойствами системы и составляющих ее элементов и имеет принципиально пороговый характер (Николис Г., Пригожин И. 1979).

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 урбоэкосистем 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». (Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. 2001). Актуальность изучения и моделирования эволюции генома определяется необходимостью выяснения механизмов биологической эволюции.

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 α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и формирования правой α -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-хмерную α -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 урбоэкосистем как автоволновой процесс самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем, реализованная на примере 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, (*Gregory T.R. 2004, Gregory T.R. 2005*)). Было отмечено общее увеличение размера генома от прокариот к млекопитающим (*Patthy L1999, Sharov A.A. 2006, Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 2010*]. Наиболее удачными моделями эволюции размера генома от прокариот до млекопитающих в настоящее время можно считать модели Шарова (*Sharov A.A. 2006*) и Маркова с коллегами (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 2010*), 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 (*Sharov A.A. 2006*). 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 (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 2010*).

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 (*Sidorova A.E. et al. 2020*). 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) (Твердислов В.А. 2013), 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 α -углеродов и векторных произведениях, позволяет определять знак и величину хиральности. Достоверность метода подтверждается анализом 17,4 тыс. α -спиралей и 3,5 тыс. спиралей 3_{10} 7 классов ферментов белков. С использованием этого метода созданы модели формирования пространственной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и формирования правой α -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 разработка моделей: динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред; формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков - 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 разработка модели формирования пространственной структуры правой α -спирали из левых аминокислотных остатков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии.

4. Разработка модели формирования правой α -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 м² 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 α -углеродов и векторных произведениях.

3. Впервые на основе метода оценки хиральности спиральных белковых структур созданы модели формирования пространственной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и модель формирования правой α -спирали на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Модели позволяют описать процесс

формирования α -спирали из первичной полипептидной цепи 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 гг.) 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 α -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 урбозкосистем 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 α -углеродов.

3. На основе метода оценки хиральности спиральных структур разработаны модели формирования пространственной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков и формирования α -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 урбоэкосистем. 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. α -спиралей и 3,5 тыс. спиралей 3_{10} 7 классов ферментов); результатами моделирования пространственной структуры α -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 пособий.

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.

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.* 2004. 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., Коротаев 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

ГЛАВА 1.

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

1.1. Самоорганизация в биологической эволюции

Биологическая эволюция есть хорошо интегрированная система (Mayr E. 1963) с последовательной чередой событий, сцепленных причинно-следственными связями. Особенностью прогрессивного развития живых 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 биологических системах: от основополагающей роли в эволюции биологической сложности (Kauffman SA. 1993, Denton MJ, Dearden PK, Sowerby SJ. 2003, Wills PR. 2009) до подчиненной роли относительно отбора, однако и в этом случае отмечается, что для выявления взаимосвязи между генотипом и фенотипом необходимо понимание сущности самоорганизации (Johnson B.R., LAM S.K., 2010).

Эволюционный процесс формирования новых таксонов и, следовательно, усложнения генома определяется естественным отбором, генетическим дрейфом и горизонтальным переносом генов. Согласно Адами, «естественный отбор можно рассматривать как фильтр, который пропускает информацию в геном, но препятствует ее выходу» (Adami K. 2002), то есть, как физический инструмент, способствующий формированию устойчивой системы закрепления мутаций, способствующих видообразованию, т.е. формированию горизонтальных уровней в эволюционном процессе видообразования. Эффективность отбора зависит от эффективного размера

популяции, численность которого в значительной степени ограничивается структурой хромосом (одновременно возникающие в связанных локусах мутации могут нивелировать друг друга, тем самым снижая эффективность отбора) (*Lynch M. 2010*) и определяется совокупностью положительно отбираемых генотипов и зависит от исходной концентрации признака в популяции (*Грант В. 1977*). Дрейф генов - случайные изменения частот аллелей и генотипов в популяции при смене поколений: сначала частоты аллеля по поколениям, а далее полное закрепление или элиминации данного аллеля (*Wright S. 1931*). 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 (*Lartigue C. et al. 2007*) и отмечен для прокариот (*Peixoto L., Roos D. S. 2007*), одноклеточных (*Hottop J.C.D. 2007*) и многоклеточных эукариот (*Lloyd S. 2001*). Согласование процессов соизмеримого временного и пространственного масштабов на общем горизонтальном 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).

Мутации, способствующие видообразованию, «являются единственным источником новых структур и новой информации» (*Эйген М., Шустер П. 1982*), а постоянный приток новых полезных мутаций предопределяет повышение пригодности популяции (*Fisher R. 1930*). Благодаря мутациям (микро- и макро-) эволюция представляет собой спираль с возрастающим уровнем сложности в иерархической системе видообразования, при этом в процессе эволюции реализуется лишь небольшая часть теоретически допустимых траекторий развития (*Weinreich D. M., et al.. 2006*). В общем случае возможны два основных варианта при закреплении мутаций в популяции: вымирание

популяции или возникновение качественно новой популяционной структуры («флуктуационной катастрофы») (Эбелинг В. и др. 2001), что приводит к видообразованию. Если в первом случае характерное время процессов отбора конечно, то во втором случае $t \rightarrow \infty$ (Эбелинг В. и др. 2001). Приток новых полезных мутаций повышает адаптивность популяции и способствует видообразованию (Fisher R. 1930).

К основным факторам, способствующим возникновению мутаций, принято относить нарушения процессов репарации, репликации, генетической рекомбинации (перераспределение генетического материала между молекулами ДНК, а также на уровне хромосом и ядер, способствующее появлению новых генетических комбинаций) (Banerjee-Basu S, Baxevanis A D 2001). Самым эффективным механизмом регуляции мутационного процесса является система репарации, отличающаяся используемыми ферментами и способами устранения повреждений звеньев (повреждений нуклеотидов, разрывов цепи ДНК (O'Hagan HM, Wang W, Sen S, et al. 2008)), формирования поперечных сшивок между основаниями цепей ДНК) (Alberts, B. et al. 2015). В результате ошибок репликации ДНК фиксация мутаций связана с наличием мутаций - флуктуаций, поэтому даже генетически идентичные клетки в зависимости от обстоятельств могут вести себя по-разному, и даже одиночная мутация может оказать существенный эффект на частоту репликации (Loewe, L., Charlesworth B. 2006, Eyre-Walker A. and Keightley P. D. 2007). Рекомбинация создает базу для инвариантности (Peisajovich S.G. JE Garbarino, P Wei, WA Lim. 2010), способствует закреплению полезных мутаций и нивелированию негативных (Peisajovich S.G. et al. 2010), поэтому фиксация вредных мутаций более часто отмечена на редко подверженных рекомбинации участках хромосом (Hussin J. G. et al. 2015).

В целом, мутации разделяются на микромутации (изменение последовательности нуклеотидов в пределах одного гена (Грант, 1991)) и макромутации (на значительных участках генома), в зависимости от причины возникновения - на спонтанные и индуцированные (Drake, 1969), в

зависимости от эффекта воздействия - на полезные, вредные или нейтральные. В большинстве случаев эволюционные изменения основаны на накоплении множественных мутаций с небольшим эффектом. Однако подобный качественный эффект возможен и в случае закрепления одной мутации (эффект зависит от числа пар оснований, на которые влияет мутация (*Eyre-Walker, Keightley, 2007; Loewe, Charlesworth, 2006*) - принцип усиления (*Тимофеев-Ресовский И.В., Рамне Р.Р. 1996, Ратнер В.А. 1983*), а вероятность нивелирования единичной мутации определяется ее селективным преимуществом и числом поколений. (*Fisher R. A. 1930*). Кроме того, эффект мутаций зависит от спектра ранее закрепившихся (например, *Wiser M. J., Ribeck N., Lenski R. E. 2013*). Но в процессе эволюции реализуется лишь небольшая часть теоретически допустимых траекторий развития (*Weinreich D. M., et al. 2006*). Благодаря мутациям эволюция представляет собой спираль с возрастающим уровнем сложности в иерархической системе видообразования, при этом в процессе эволюции реализуется лишь небольшая часть теоретически допустимых траекторий развития (*Weinreich D. M., et al. 2006*).

Как известно, предок эукариот образовался в результате симбиогенеза - слияния геномов прокариот (*Golding G. B., Gupta R. S. 1995, McNerney J., et al 2015, Méheust R., et al 2018, Spang A. et al 2015, Zaremba-Niedzwiedzka K. et al 2017*), и большая часть характеристик, заимствованных эукариотами посредством симбиогенеза (*Koonin E. 2015, Koonin E., Yutin N. 2014*), была усложнена путем добавления новых элементов и, следовательно, развития новых функций (*Mast F. D. et al 2014*). Так, в эволюции прокариот в результате приобретения генов возросла функциональная гибкость (*Sela I., Wolf Y.I., Koonin E.V. 2016*), а в эволюции эукариот – появились более совершенные системы регуляции генов (*Payne J.L. et al 2008*). Вероятнее всего, увеличение объема генома эукариот связано с непрерывным процессом дифференциации и специализации организмов, а также уменьшением размера популяции, что увеличивало роль генетического дрейфа в ходе биологической эволюции. (*Patthy L: 1999, Lynch, Conery, 2003, Lynch M., Marinov G. K. 2015*). Вероятнее

всего, увеличение объема генома эукариот связано с непрерывным процессом дифференциации и специализации организмов, а также уменьшением размера популяции, что увеличивало роль генетического дрейфа в ходе биологической эволюции (*Patthy L. 1999, Lynch, Conery, 2003, Lynch M., Marinov G. K. 2015*).

Биологической эволюции и ее информационной меры посвящено достаточно много работ (например, *Adami C. 2012, Adami C, Ofria C, Collier T.C. 2000, Gell-Mann M., Lloyd S. 1996, McShea D.W., Brandon R.N. 2010, Lloyd S. 2001, Wolf Y.I., Katsnelson M. I., Koonin E.V. 2018, Gould S.J. 1996*). Так, в качестве общих информационных мер сложности рассматриваются энтропия, информация Шеннона, алгоритмическая сложность, фрактальные измерения (*Gell-Mann M., Lloyd S. 1996, Lloyd S. 2001*). Применительно к биологической эволюции отмечается наличие тенденции к увеличению биоразнообразия и сложности (биологический закон ZFEL) (*McShea D.W., Brandon R.N. 2010*).

Существуют различные подходы к определению проявления биологической сложности. Например: сложность как результат конкурирующих взаимодействий на разных организационных уровнях (*Wolf Y.I., Katsnelson M. I., Koonin E.V. 2018*); неадаптивное накопление геномных признаков (таких как дублированные гены, интроны или мобильные генетические элементы), переходящего в «конструктивную нейтральную эволюцию» (*Stoltzfus A. 1999, Stoltzfus A. 2012, Lukeš J., et al. 2011*). Часто меру биологической сложности относят к структуре, форме, функции, последовательности, которая их кодирует (*Adami K. 2002*). Так, в работе (*Bell G, Mooers AO. 1997*) было показано, что разнообразие специализированных типов клеток увеличивается с увеличением размера тела, а мера функциональной сложности организмов столкнулась с трудностями определения всех функций (*Mc Shea DW. 2000*). В ходе исследований было показано, что за счет наличия положительной связи между размером геномных последовательностей и уровнем морфофизиологической организации имеется значительное увеличение генома при переходе от прокариот к одноклеточным и многоклеточным эукариотам, а также

увеличение размера генома в эволюционной линии от прокариот к млекопитающим (*Рэфф Р., Кофман Т. 1999, Шаров А.А. 2006*). А сокращение генома в эволюции прокариот (*Ochman Н. 2005*) связано с несовершенными системами репарации и распределения ДНК в ходе деления (отсутствие митоза) (*Sharov А.А. 2006*) и большой численностью популяций, способствующей замедлению генетический дрейф (*Lynch М., Conery J.S. 2003*).

В работе (*Adami С, Ofria С, Collier Т.С., 2000*) рассматривается «физическая» сложность организмов как объем информации, закодированной в геномах популяции, адаптирующейся к среде обитания. В результате, отбор позволяет сохранять только мутации, повышающие адаптивность организмов. Эта информация есть разница между энтропией популяции в отсутствие отбора и энтропией популяции с учетом среды обитания (*Adami К. 2002*). Таким образом, «физическая сложность увеличивается, если отбор эффективен» (*Adami К. 2002*). 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 (*Adami С, Ofria С, Collier Т.С. 2000*).

В контексте определения Адами биологической сложности как размер МГР (*Adami С, Ofria С, Collier Т.С. 2000*) наиболее успешными можно считать модели динамики генома в эволюции от прокариот к млекопитающим, созданные Шаровым (*Sharov А.А. 2006*) и Марковым с коллегами (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*). В экспоненциальной модели эволюции генома Шарова (*Sharov А.А. 2006*) рассмотрена динамика функционального минимального генома (МРГ) как увеличение биологической сложности во времени для 5-ти групп организмов (прокариоты, эукариоты, черви, рыбы, млекопитающие) за 1 млрд лет. Результатом модели Шарова были следующие выводы (*Sharov А.А. 2006*):

- функциональная доля генома увеличилась в 7,8 раза за 1 млрд лет;
- существует порог сложности генома, поддерживающий адаптивную эволюцию организмов.

В модели Маркова с коллегами было показано, что «отсутствие строгой зависимости между уровнем организации организмов и размером генома связано с вариабельностью размеров «факультативной» части генома» (Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110). В отличие от модели Шарова, в модели Маркова использованы минимальные геномы только свободноживущих форм и некодирующие участки, которые могут выполнять регуляторные функции или кодировать функциональные РНК. В результате, в эволюционной линии от прокариот к млекопитающим была показана положительная корреляция между избыточным размером генома и сложностью организма: «чем сложнее организм, тем сложнее (а следовательно и больше)» должен быть «геном как «программе» развития и функционирования организма» (Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110). 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 наибольшего уровня сложности) предыдущей группы. (Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110). В качестве меры сложности генома использован минимальный размер генома (МРГ) в пределах крупного таксона с учетом «мусорной ДНК», объем которой существенно определяется «случайными факторами, не связанными с жизнедеятельностью и адаптивными характеристиками организма» (Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110). В большой степени «мусорной ДНК» включает мобильные генетические элементы (МГЭ), фрагменты которых способны адаптироваться для выполнения полезных функций (Miller W.J., McDonald J.F., Nouaud D., Anxolabehre D. 1999,; Volff J.N. 2006). Кроме того, новые регуляторные белки могут формироваться путем посредством «приручения»

генов МГЭ (*Lin R., Ding L, Casola C. et al. 2007*), что может способствовать ускорению роста МРГ В эволюции прокариот увеличение скорости размножения МГЭ или ослабление механизма клеточных систем контроля МГЭ способствуют размножению МГЭ и, следовательно, «разбуханию» генома (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*), а утрата фрагментов МГЭ в результате делеций (*Gregory T.R. 2004*) - сокращению генома (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*). Большинство различий в размере геномов, вероятнее всего, обусловлены некодирующей частью (*Comings D. 2005, Gregory T.R. 2005, Khajavinia A., Makalowski W. 2007, Pennisi E. 2012*). Так, для геномов прокариот типично 80% белок-кодирующих последовательностей (*Costa F. 2012.*), для плацентарных млекопитающих - 30% (сравнительный анализ геномов 29 видов), для человека - 8-15 % (*Ponting C. P., Hardison R.C. 2011, Kellis M. et al. 2014*), а в эволюции растений показана ключевая роль некодирующей ДНК) (*Waterhouse P.M., Hellens R.P. 2015*). Новые копии МГЭ имеют больше шансов закрепиться в малочисленной популяции, поэтому МГЭ являются источником генетической изменчивости эукариот (*Bowen N.J., Jordan I.K. 2002, Muotri A.R. et al. 2007*) (например, в линии приматов на долю МГЭ приходится порядка 50% объема генома (*Xing J. et al. 2007*). Скорее всего, можно утверждать, что увеличение генетических преобразований связано с увеличением размера генома и ростом биоразнообразия (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*).

1.2. Анализ параметров генома прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот для построения математической модели

Данный раздел написан по материалам статьи

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, 2020, p. 104234

Для построения математической модели 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.

В отличие от моделей Шарова (*Sharov A.A. 2006*) и Маркова (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*), рассмотрены следующие параметры динамики генома, представленные в научной литературе (*Sidorova A.E. Tverdislov V.A., Levashova N.T., Garaeva. A.Ya. 2020*): размеры генома (Genome size, Mbp) и кодирующей части (CDS size, Mbp); скорость замены пар оснований на геном за поколение ($/\text{genome}/\text{generation}$) и скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение ($/\text{CDS}/\text{generation}$). Скорость замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) – расчетные данные, необходимые для построения модели. Выбор данных таксонометрических групп (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) обоснован основными этапами видообразования в биологической эволюции в соответствие с флуктуационно-бифуркационной концепцией развития сложных систем (*Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. 2001*). 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 для данной выборки организмов (*Sidorova A.E. Tverdislov V.A., Levashova N.T., Garaeva. A.Ya. 2020*). 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 кодирующей геном за поколение (Mutation rate /CDS/ generation)	Скорость замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/ generation)
Прокариоты							
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (грамотрицательная палочковидная бактерия) (<i>Dettman J.R. et al 2016, Lynch M. 2010</i>)	1098	6.5289	5.902	0.0005	0.00047	0.00011
2	<i>Salmonella enterica</i> (неспорозная патогенная бактерия) (<i>Lynch M. 2010</i>)	538	4.8620	4.030	0.0008	0.00070	0.00017
3	<i>Deinococcus radiodurans</i> (Грамположительный, экстремофильный кокк рода <i>Deinococcus</i>) (<i>Long H. et al. 2015</i>)	439	3.2840	2.947	0.0016	0.00147	0.00050
4	<i>Agrobacterium tumefaciens</i> (грамотрицательная, облигатно аэробная палочковидная почвенная бактерия) (<i>Marri P.R. et al 2008</i>)	206	5.6743	4.999	0.0017	0.00146	0.00029
5	<i>Thermus thermophilus</i> (грамотрицательная термофильная бактерия) (<i>Oshima</i>	201	2.1300	2.070	0.0003	0.00029	0.00014

	<i>T, Imahori K. 1974, Lynch M. 2010</i>						
6	Mycobacterium smegmatis (кислотоустойчивый бактериальный вид, тип Actinobacteria, род Mycobacterium) (Kucukyildirim S et al. 2016)	176	6.9900	6.510	0.0037	0.00343	0.00020
7	Helicobacter pylori (спиралевидная грамотрицательная бактерия, патогенный микроорганизм) (Lynch M. 2010)	102	1.6550	1.520	0.0031	0.00288	0.00020
8	Escherichia coli (непатогенная грамотрицательная палочковидная бактерия) (Lee H. Et al 2012)	49	4.6397	3.900	0.0009	0.00078	0.00020
9	Vibrio cholerae (патогенная бактерия, паразит) (Sung W. et al 2016)	24	3.9454	3.436	0.0005	0.00040	0.00011
10	Burkholderia cepacia (грамотрицательная бактерия) (Dillon M.M. et al 2015)	12	7.7028	6.741	0.0010	0.00090	0.00013
11	Vibrio fischeri (грамотрицательная палочковидная бактерия, паразит) (Sung W. et al 2016)	1	4.2737	3.720	0.0009	0.00077	0.00021
Одноклеточные эукариоты							
12	Schizosaccharomyces pombe (царство грибов, класс Schizosaccharomycetes) (Behringer M.G., Hall D.W. 2015, Farlow A. et al 2015, Fawcett J.A. et al 2014)	467	19.63	7.178	0.0043	0.00156	0.00208

13	<i>Trypanosoma brucei</i> (Трипаносома бруцеи, паразит) (<i>Lynch M. 2010</i>)	327	26.08	7.178	0.0359	0.00156	0.00208
14	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (грибы, класс сахаромицетов) (<i>Lujan S.A. et al 2014, Lynch M. et al 2008, Nishant K.T. et al 2010, Schacherer J. et al 2009, Serero A. et al 2014, Zhu Y.O. et al 2014</i>)	16	12.46	8.709	0.0033	0.00229	0.00026
15	<i>Plasmodium falciparum</i> (паразит, вызывающий малярию) (<i>Lynch M. 2010</i>)	5.5	22.85	12.060	0.0476	0.02513	0.00002
16	<i>Neurospora crassa</i> (Нейроспора густая, вид мицелиальных грибов отдела аскомицетов) (<i>Lynch M. 2010</i>)	0.64	38.64	12.060	0.1584	0.02513	0.0003
Многоклеточные							
17	<i>Pristionchus pacificus</i> (Свободноживущая нематода) (<i>Rödelsperger C. et al 2014, Weller A.M. 2014</i>)	241.0	169.70	29.660	0.339	0.05932	0.002
18	<i>Daphnia pulex</i> (Обыкновенная дафния) (<i>Colbourne J.K. 2011, Keith N. Et al 2016, Maruki T., Lynch M. 2017</i>)	144.0	250.00	30.167	1.423	0.17165	0.0057
19	<i>Caenorhabditis elegans</i> (Свободноживущая нематода) (<i>Cutter A.D. 2006, Denver D.R. et al 2012, Stein L.D. et al 2003</i>)	60.0	100.30	25.000	0.145	0.03625	0,0015
20	<i>Caenorhabditis briggsae</i> (Свободноживущая нематода) <i>Choi JY. 2010, Denver D.R. et al</i>	60.0	104.00	24.100	0.138	0.03200	0,0013

	2012, Stein L.D. et al 2003)						
21	Drosophila melanogaster (Дрозофила фруктовая) (Lynch M. 2010, Schrider D.R. 2016)	35.0	168.70	23.170	0.871	0.11967	0,0052
22	Mus musculus (Мышь домовая) (Lynch M. 2010, Uchimura A. et al 2015)	8.0	2717.00	35.470	14.672	0.19154	0.0054
23	Apis mellifera (Медоносная пчела) (Hunt G., Schlipalius D. et al. 2006)	7.5	262.00	28.968	1.782	0.19698	0.0068
24	Homo sapiens (Campbell C.D. et al 2016, Conrad D.F. et al 2011, Kong A. et al 2012, O'Roak B.J. et al 2012, Abecasis G.R. et al 2012, Wang H. et al 2014, Auton A. et al 2012)	7.0	3300.00	28.968	44.592	0.19698	0.0068
25	Clupea harengus (Сельдевые) (Smeds L. et al 2016)	3.0	850.00	57.600	1.700	0.11520	0.002
26	Pan troglodytes (Обыкновенный шимпанзе) (Lynch M. 2006, Venn O. et al 2014, Venn O et al 2014)	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.

Прокариоты.

Для рассмотренных видов прокариот (табл. 1.1, рис. 1.1): размеры кодирующей части составляют, в среднем, 89% от размера генома; средняя скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation) в 1.9 раз больше скорости замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (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 (Lynch M., Conery J.S. 2003). Поэтому размер генома прокариот не может увеличиться более определенной пороговой величины (Sharov A.A. 2006).

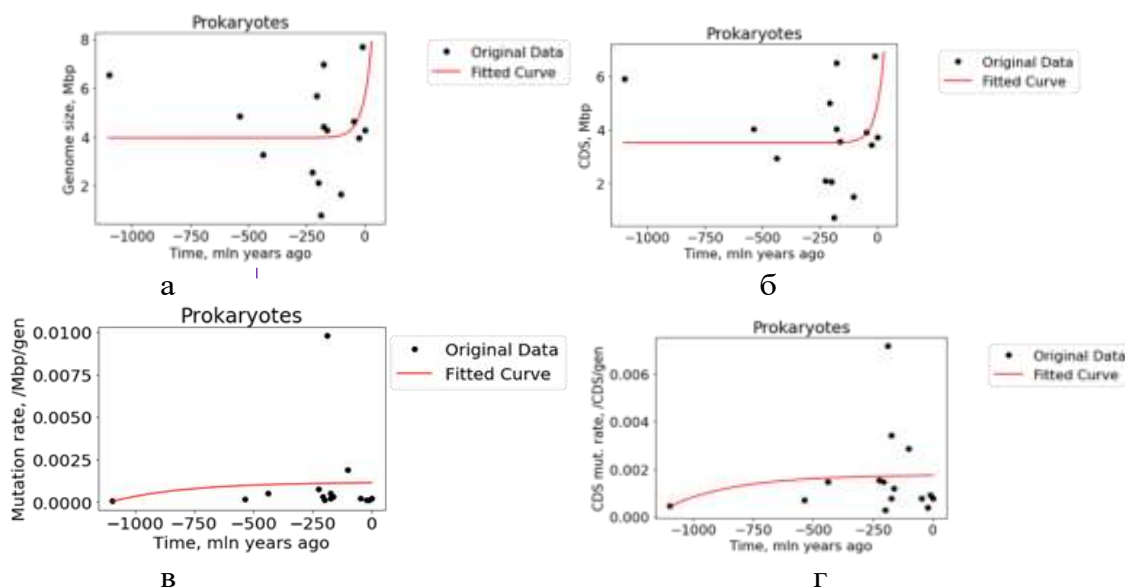


Рис. 1.1. Графики зависимости изменения параметров генома и кодирующей части прокариот от времени появления рассматриваемых видов (табл. 1.1): а) размер генома (Genome size, Mbp), б) размер кодирующей части генома (CDS, Mbp), в) скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation), г) скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (CDS mutation rate /CDS/generation) (Sidorova A.E. et al 2020)

Одноклеточные

Для рассмотренных видов одноклеточных эукариот (табл. 1.1, рис. 1.2): размеры кодирующей части составляют, в среднем, 39% от размера генома; средняя скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation), в среднем, в 5 раз больше скорости замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (CDS mutation rate /CDS/generation).

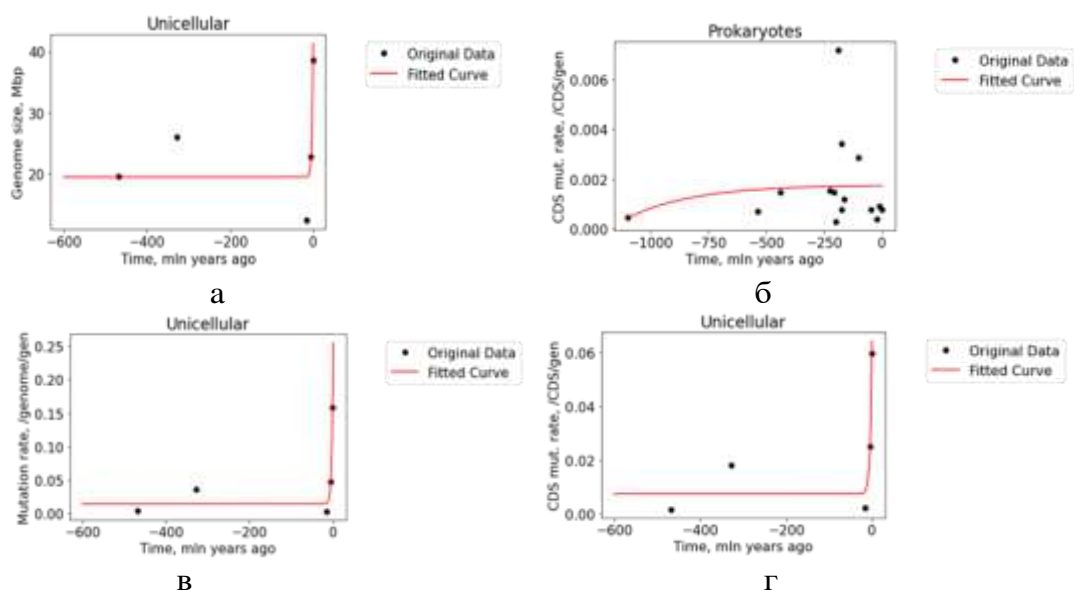


Рис. 1.2. Графики зависимости изменения параметров генома и кодирующей части одноклеточных от времени появления рассматриваемых видов (табл. 1.1): а) размер генома (Genome size, Mbp), б) размер кодирующей части генома (CDS, Mbp), в) скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation), г) скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (CDS mutation rate /CDS/generation). Численное решение параметров выполнено с использованием Python 3.7, библиотеки scipy.optimize. (Sidorova A.E. et al 2020)

Многоклеточные

Для рассмотренной выборки видов многоклеточных (табл. 1.1, рис. 1.3): размеры кодирующей части составляют, в среднем 2.8% от размера генома; средняя скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation) в 28 раз больше скорости замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (CDS mutation rate /CDS/generation).

Увеличение размера генома многоклеточных в значительной степени определялось формированием новых регуляторных последовательностей (Mikkelsen T.S. et al. 2007), при этом большая часть ДНК эукариотических клеток представлена некодирующими («избыточными») последовательностями нуклеотидов (Guttman M. et al. 2009, Bowen N.J., Jordan I.K. 2002, Muotri A.R. et al 2007). Существенную роль в этом процессе играет накопление «мусорной ДНК», что во многом определяется возросшей ролью генетического дрейфа на уровне многоклеточных: чем меньше размер популяции, тем больше вклад генетического дрейфа, нарушение точности

репликации генома и увеличение размера генома (Lynch M. 2010). И, поскольку новые копии МГЭ имеют больше шансов закрепиться в небольшой по численности популяции (за счет генетического дрейфа) с большим геномом, что способствует разрастанию «мусорной» части генома (Lynch M., Conery J.S. 2003). В популяциях многоклеточных эукариот накопление вредных мутаций растет за счет дупликаций, МГЭ, транспозонов и полиплоидизации и приводит к увеличению скорости мутаций (Bowen, Jordan, 2002, Mikkelsen et al, 2007; Muotri et al, 2007). В ходе биологической эволюции у многоклеточных выработался более эффективный механизм передачи генетической информации, что, соответственно, привело к интенсификации процесса дифференциации и специализации многоклеточных организмов в ходе эволюции (Lynch, M., Marinov, G. K. 2015) и значительному увеличению размеров их геномов (Organ C. L. et al 2007) по сравнению с прокариотами и одноклеточными эукариотами.

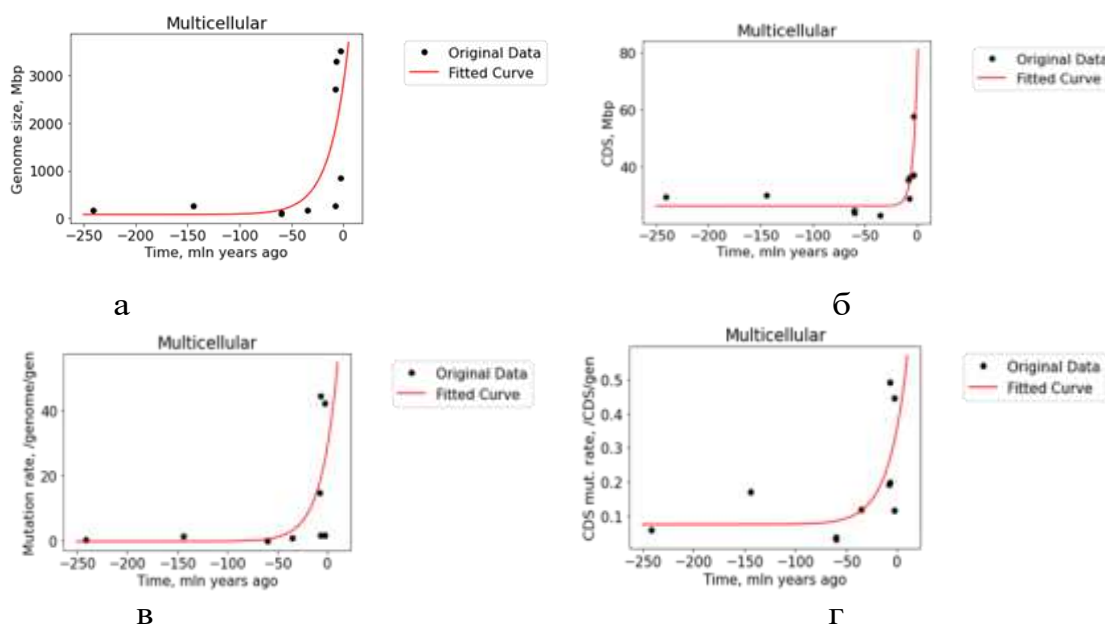


Рис. 1.3. Графики зависимости изменения параметров генома и кодирующей части многоклеточных от времени появления рассматриваемых видов (табл. 1.1): а) размер генома (Genome size, Mbp), б) размер кодирующей части генома (CDS, Mbp), в) скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation), г) скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (CDS mutation rate /CDS/generation). Численное решение параметров выполнено с использованием Python 3.7, библиотеки `scipy.optimize`. (Sidorova A.E. et al 2020)

Аппроксимация и коэффициент корреляции Пирсона параметров генома для отдельных таксонов представлены в таблице 1.2. Как видно из представленных данных, самый низкий коэффициент корреляции выявлен для прокариот. Это определяется выборкой рассматриваемых видов, времена появления которых существенно отличаются. На рисунке 1.4 представлена динамика средних значений параметров генома прокариот, одноклеточных и многоклеточных.

Таблица 1.2. Аппроксимация и коэффициент корреляции Пирсона параметров генома для отдельных таксонов (Sidorova A.E. et al 2020)

Таксоны	Размер генома отдельных таксонов	Размер кодирующей части генома отдельных таксонов	Коэффициент корреляции Пирсона (r) Размер генома отдельных таксонов	Коэффициент корреляции Пирсона (r) Размер кодирующей части генома отдельных таксонов
Прокариоты	$1*a * \exp(b*0.1 * x) + c$ a= 1.6918549 b= 0.28175558 c= 3.9624	$a*1* \exp(b*1* x) + c$ a=42.9802967 b=0.23928788 c=26.43087519	0.41637	0.41657
Одно-клеточные эукариоты	$10*a * \exp(b*0.1 * x) + c$ a= 26.08291484 b= 49.83750038 c= 27.89672042	$a*10* \exp(b*0.1* x) + c$ a= 0.55822188 b= 2.00093788 c= 9.72285991	0.66145	0.68639
Много-клеточные эукариоты	$10*a * \exp(b*x) + c$ a=2.74623825e+02 b=5.55640227e-02 c=7.81045809e+01	$a*1* \exp(b*1* x) + c$ a=42.9802967 b=0.23928788 c=26.43087519	0.71414	0.83104

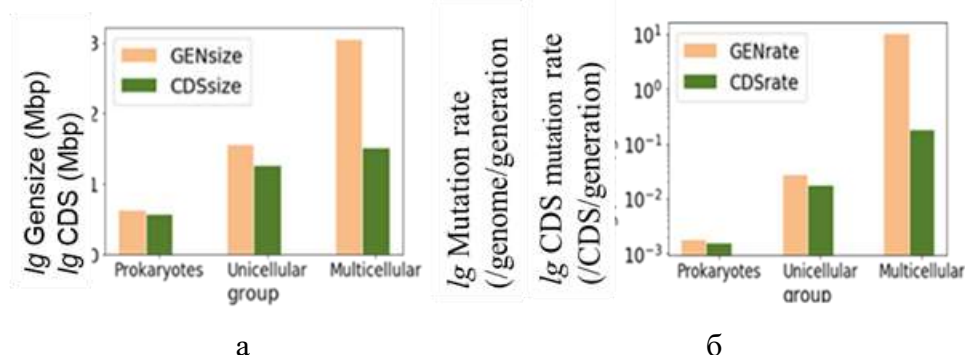


Рис. 1.4. Десятичный логарифм средних значений параметров генома и кодирующей части для прокариот, одноклеточных и многоклеточных: а) размеры генома (lg Genome size (Mbp)) и кодирующей части (lg CDS (Mbp)); б) скорости замены пар оснований на геном за поколение (lg Mutation rate /genome/generation) и замены пар оснований на кодирующий геном за поколение (lg Mutation rate /CDS/generation) (Sidorova A.E. et al 2020)

Полученные результаты средних значений размеров генома и кодирующей части (Mbp) 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 (*Patthy L. 1999, Sharov A.A. 2006, Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 2010, Lynch M., Conery J.S. 2003*).

Графики динамики размеров генома и кодирующей части, а также скорости замены пар оснований на геном за поколение и замены пар оснований на кодирующий геном за поколение в эволюционной линии прокариоты - одноклеточные - многоклеточные эукариоты (табл. 1.1) представлены на графиках 1.5. Аппроксимация параметров генома и кодирующей части для трех таксонов и коэффициент корреляции Пирсона представлены в таблице 1.3.

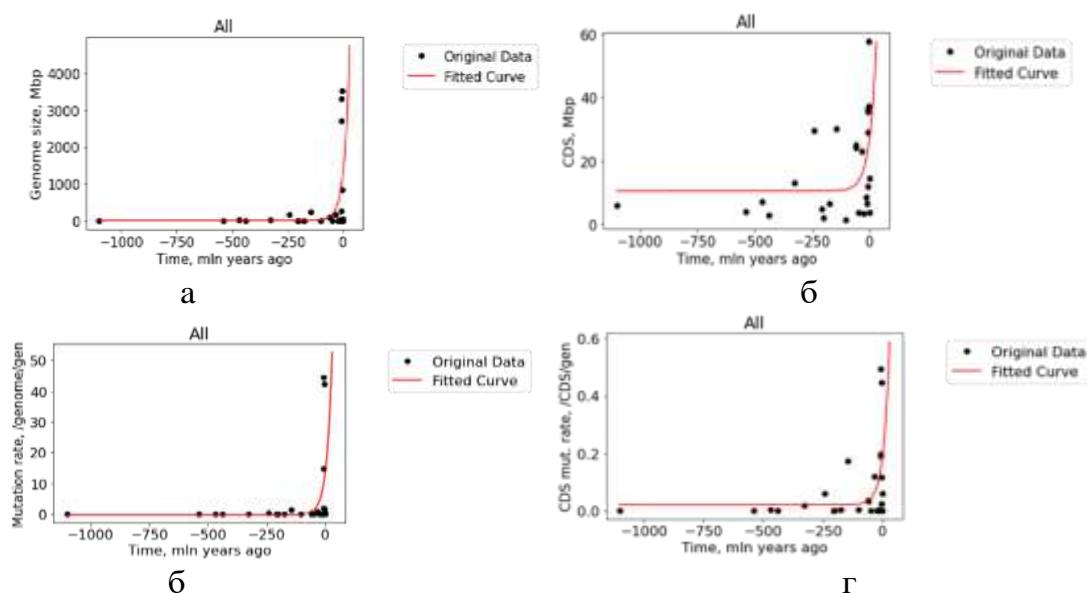


Рис. 1.5. Обобщенные графики зависимости изменения параметров генома и кодирующей части от времени появления видов для данной выборки прокариот, одноклеточных и многоклеточных (табл. 1.1): а) размер генома (Mbp), б) размер кодирующей части генома (Mbp), в) скорость замены пар оснований на геном за поколение (Mutation rate /genome/generation), г) скорость замены пар оснований на геном и на кодирующий геном за поколение (Mutation rate /CDS/generation) (*Sidorova A.E. et al 2020*)

Аналогично графикам для отдельных таксонов (рис. 1.1 – 1.4), наименьшие изменения параметров генома и кодирующей части отмечены на

участке прокариот, а самые значительные изменения - при переходе к многоклеточным (табл. 1.3, рис. 1.5). По мере накопления и кодирования информации происходит увеличение размера генома и его функциональной части (*Ofría C., Adami C., Collier T.C. 2003*). При этом растет количество метаболических сетей и морфологических элементов, и этот процесс является автокаталитическим (*Sharov A.A. 2006*). Данная тенденция хорошо прослеживается на обобщенных графиках (рис. 1.5) в линии прокариоты-одноклеточные-многоклеточные и подтверждает данные, полученные работами (*Patthy L. 1999, Sharov A.A. 2006*).

Таблица 1.3. Аппроксимация параметров генома и кодирующей части для трех таксонов (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) и коэффициент корреляции Пирсона

Размер генома трех таксонов	Размер кодирующей части генома трех таксонов	Коэффициент корреляции Пирсона (r) Размер генома трех таксонов	Коэффициент корреляции Пирсона (r) Размер кодирующей части генома трех таксонов
$a \cdot 100 \cdot \exp(b \cdot 0.1 \cdot x) + c$ a=13.1799862 b=0.40289399 c=17.00462335	$a \cdot 10 \cdot \exp(b \cdot 0.1 \cdot x) + c$ a = 1.81749241 b = 0.20284064 c = 7.84263304	0.52342	0.35436
Скорость замены пар оснований на геном за поколение	Скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение	Коэффициент корреляции Пирсона (r) Скорость замены пар оснований на геном за поколение	Коэффициент корреляции Пирсона (r) Скорость замены пар оснований на кодирующий геном за поколение
$a \cdot 1 \cdot \exp(b \cdot 1 \cdot x) + c$ a=1.35080685 b=0.46682502 c=-0.1749334	$a \cdot 10 \cdot \exp(b \cdot 0.1 \cdot x) + c$ a=0.01700102 b=0.38628343 c=0.01508139	0.45801	0.51661

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

Данный раздел нарисован по статье 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, 2020, p. 104234

Описанию и моделированию процессов в активных средах, начиная с классических работ первооткрывателей, посвящено немало работ в различных областях знания (например, *Zaikin A., Zhabotinsky A. 1970, Zeldovich Y.B., Frank-Kamenetsky D.A. 1938, FitzHugh R. 1961, Hodgkin A.L., Huxley A.F. 1952, Aliev R.R., Panfilov A.V. 1996*). Однако в настоящее время не отмечено работ, посвященных теоретическому и математическому описанию видообразования как процесса самоорганизации иерархии сопряженных активных сред с точки зрения динамики размера и структуры генома в процессе биологической эволюции.

Геном - совокупность кодирующих и не кодирующих 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 (*Sharov A.A. 2006*), так и общего размера генома (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 2010*), и «являющимися необходимым условием самоорганизации» (*Sharov A.A. 2006*), можно отнести следующие:

- геном - сообщество самореплицирующихся элементов (*Эйген М., Шустер П. 1982*);
- «нужный» ген способен повысить точность репликации других генов, в том числе генов, которые возникают в геноме в результате дублирования и рекомбинации уже существующих» (*Patthy L. 1999*), поэтому крупные геномы обеспечивают более разнообразный материал

для появления новых генов (*Sharov A.A. 2006*);

- 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 (*Patthy L. 1999*)) 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. 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, а верхняя граница является открытой для формирования новых структур генома (*Sidorova A.E. et al 2020*).

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 (*Sidorova A.E. et al 2020*):

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

$u(t)$ – 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.

γ – кинетический коэффициент взаимодействия активатора и ингибитора. Поскольку механизмы репликации и репарации должны были возникнуть одновременно для поддержания структурной целостности ДНК (Иваницкий Г. Р. 2010), 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} (Alberts B. et al. 2015). Принимаем $\gamma=10^{-10}$.

f – стохастическая величина, определяемая скачками размеров генома и его кодирующей части от среднего для выборки прокариот, одноклеточных и многоклеточных. D_u – скорость мутаций, способствующих видообразованию, стохастическая величина, определяемая скачками скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) от среднего 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 (Alberts B. et al. 2015)).

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. 1.4). Величины D_u и f в уравнении (1.1) носят стохастический характер (Sidorova A.E. et al 2020).

Таблица 1.4. Параметры точек бифуркации в эволюционной линии прокариоты-одноклеточные-многоклеточные (Sidorova A.E. et al 2020)

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 $\frac{du}{dt} = -D_u u(u^2 - (f - \gamma v)^2)$ системы (1.1) определяются как $-u(u^2 - (f - \gamma v)^2) = 0$, где корни уравнения: $u_1 = 0$, $u_{2,3} = \mp(f - \gamma v)$ (Sidorova A.E. et al 2020). Уравнение рассматривается в окрестности положения равновесия $u_3 = +(f - \gamma v)$. Ввиду малости параметра γ 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 дифференциальное уравнение для функции ингибитора $\frac{dv}{dt} = D_v(-v + f)$ (1.1) линейно зависит от f и не зависит от u . Явное решение соответствующего детерминированного уравнения имеет вид

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

Решение стохастического уравнения.

Считаем, что $v(t, f, D_v)$ – процесс, зависящий от времени и стохастических величин f и D_v , приращение которых, соответственно определяется как (Винеровский процесс (Stepanov, 2013))

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

где b_f, b_{D_v} – среднеквадратичные отклонения; \bar{f} , \bar{D}_u – среднее или математическое ожидание: $\bar{f}_{GENsize}$, $\bar{f}_{CDSsize}$ и \bar{D}_u ; ε_f и ε_{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 $b_{Dv} = 0.999b_{Du}$ (Sidorova A.E. et al 2020).

Запишем дифференциал функции $v(t, f, D_v)$ в соответствие с леммой Ито (Stepanov, 2013):

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

где

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

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

Для дифференциала $u(t, v, f, D_u)$, согласно лемме Ито (Stepanov, 2013), получаем (Sidorova A.E. et al 2020):

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

$$+ \frac{\partial u}{\partial v} \left(\frac{\partial v}{\partial f} (t, f, D_v) b_f \varepsilon_f + \frac{\partial v}{\partial D_v} (t, f, D_v) b_{D_v} \varepsilon_{D_v} \right) \sqrt{dt}$$

$$+ \frac{\partial u}{\partial f} (t, v, f, D_u) b_f \varepsilon_f \sqrt{dt} + \frac{\partial u}{\partial D_u} (t, v, f, D_u) b_{D_u} \varepsilon_{D_u} \sqrt{dt}.$$

$$A_v = \frac{\partial v}{\partial t} (t, f, D_v) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 v}{\partial D_v^2} (t, f, D_v) v - \text{снос величины.}$$

Значение сноса для таксонов рассчитывается для стохастических величин f_{GEN}

$$\text{и } f_{CD} \text{ как } A_{GEN} = \left(\frac{\frac{f_{GEN_i} - f_{GEN_{i-1}}}{t_i - t_{i-1}}}{n} \right) : B, A_{CD} = \left(\frac{\frac{f_{CD_i} - f_{CD_{i-1}}}{t_i - t_{i-1}}}{n} \right) : B$$

Прокариоты: $A_{GEN} = 0.014, A_{CD} = 0.0106$.

Одноклеточные эукариоты: $A_{GEN} = 0.042, A_{CD} = 0.003$.

Многоклеточные эукариоты: $A_{GEN} = 0.083, A_{CD} = 0.0008$.

Окончательный расчет системы стохастических уравнений

осуществляется согласно схеме

$$v(t_k) = v(t_{k-1}) + dv(t_{k-1}), \quad u(t_k) = u(t_{k-1}) + du(t_{k-1}).$$

$$(D_u)_k = (D_u)_{k-1} + b_{D_u} \varepsilon_{D_u} \sqrt{dt}, \quad f_k$$

$$= f_{k-1} + b_f \varepsilon_f \sqrt{dt}, \quad (D_v)_k = 0.999 (D_u)_k \quad (1.7)$$

τ – 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. Для генерации нормальных распределений в ходе численных экспериментов была использована функция «distribution (pseudorandom_generator)» компилятора C++. Численный расчет Н.Т.Левашовой. Алгоритм программы динамики размеров генома и кодирующей части в процессе видообразования представлен в Приложении 1.

Скорости замены пар оснований на геном за поколение (/genome/generation) и на кодирующий геном за поколение (/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. 1.5). Ввиду очень больших значений размеров генома *Pan troglodytes*, *Homo sapiens* и *Mus musculus* (табл. 1.1), эти значения не учитывались.

Таблица 1.5. Среднеарифметические значения и среднеквадратичные отклонения размера генома и кодирующей части с использованием скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (*Sidorova A.E. et al 2020*)

Таксоны	Параметры	GENsize (Mbp) $\bar{f}_{GENsize}, b_{f_{GEN}}$	CDSsize (Mbp) $\bar{f}_{CDSsize} b_{f_{CD}}$	MUTrate, (/Mbp/generation) \bar{D}_w, b_{Du}
Прокариоты	Среднеарифметическое значение	4.6	4.16	$2.05 \cdot 10^{-4}$
	Среднеквадратичное отклонение	1.93	1.72	$1.11 \cdot 10^{-4}$
Одноклеточные	Среднеарифметическое значение	23.93	9.45	$9.48 \cdot 10^{-4}$
	Среднеквадратичное отклонение	9.65	2.47	$1.04 \cdot 10^{-3}$
Многоклеточные	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 полученные в таблице 1.5 данные (*Sidorova A.E. et al 2020*) для отдельных таксонов на среднеарифметические значения размера их генома: $f_{mean} (Multy) = 272.14$ Mbp, $f_{mean} (Uni) = 23.94$ Mbp, $f_{mean} (Pro) = 4.6$ Mbp. Данные нормирования представлены в таблице (табл. 1.6) $b_{f_{GEN}}$

Таблица 1.6. Нормировка среднеарифметических значений (\bar{f} , $\overline{D_u}$) и среднеквадратичных отклонений (b_f , b_{Du}) для отдельных таксонов. Расчет с использованием скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation)

Таксоны	Параметры	$\bar{f}_{GENsize(N)}$ $b_{f_{GEN(N)}}$	$\bar{f}_{CDSSize(N)}$ $b_{f_{CD(N)}}$	$\overline{D_{u(N)}}$, $b_{Du(N)}$
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	
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.89	0.0406	$0.77 \cdot 10^{-6}$

В соответствие с рассмотренными уравнениями, данными таблиц 1.5-1.6 и общей для генома и кодирующей части скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) (табл. 1.1), построены графики динамики размера генома и кодирующей части (в условных единицах) в зависимости от скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) отдельных таксонов (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) – иерархических уровней в модели (рис. 1.6).



Рис. 1.6. Графики динамики размеров генома и кодирующей части отдельных таксонов (прокариот, одноклеточных и многоклеточных эукариот) с учетом: стохастических величин размеров генома, 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 (*Sidorova A.E. et al 2020*). 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 и его кодирующей части (Mbp), скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation), нормировки размеров генома и кодирующей части отдельных таксонов на среднеарифметические значения размера их генома:

Результаты без нормировки:

- размер кодирующей части прокариот составляет 90.4% от размера генома, одноклеточных – 39,4%, многоклеточных – 11,5%;

- 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. 1.6).

Размер кодирующей части прокариот составляет 88.5% от размера генома, для одноклеточных – 39.4%, для многоклеточных – 12.9%. Результаты модели соответствуют результатам без нормировки.

Для получения общих графиков с точками бифуркации процесса динамики размеров генома и кодирующей части в эволюционной линии прокариоты-эукариоты как иерархии сопряженных активных сред использованы данные параметров генома и нормировки на общий средний размер генома (300.77Mbp) с учетом скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (Mbp/generation) (табл. 1.7-1.8). Ввиду очень больших значений размеров генома *Pan troglodytes*, *Homo sapiens* и *Mus musculus* (табл. 1.1), эти значения не учитывались.

Таблица 1.7. Параметры модели для построения общих графиков с точками бифуркации (Sidorova A.E. et al 2020)

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 1.8. Нормировка параметров модели на общий средний размер генома (300.77Mbp) (Sidorova A.E. et al 2020)

Таксоны	Параметры	$\bar{f}_{GENsize(N)}(All)$ $b_{f_{GEN(N)}}(All)$	$\bar{f}_{CDSSize(N)}(All)$ $b_{f_{CD(N)}}(All)$	$\overline{D_{u(N)}}(All)$ $b_{D_{u(N)}}(All)$
Все	Нормированное среднеарифметическое значение	1	0.045	1.64E-05
	Нормированное среднеквадратичное отклонение	0.846	0.051	7.65E-06
Прокариоты	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	0.008	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

На рисунке 1.7 представлены графики динамики размера генома и кодирующей части с точками бифуркации в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным (с учетом скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение (*Mbp/generation*) и нормировки размера генома и кодирующей части для всех таксонов на общий средний размер генома) как иерархии сопряженных активных сред (в условных единицах).

Виды в точках бифуркации: Прокариоты (*Pseudomonas aeruginosa*), 1098 млн лет назад; Одноклеточные (*Schizosaccharomyces pombe*), 467 млн лет назад; Многоклеточные (*Pristionchus pacificus*), 241 млн лет назад.

Шаг точек на графиках - 1 млн лет.

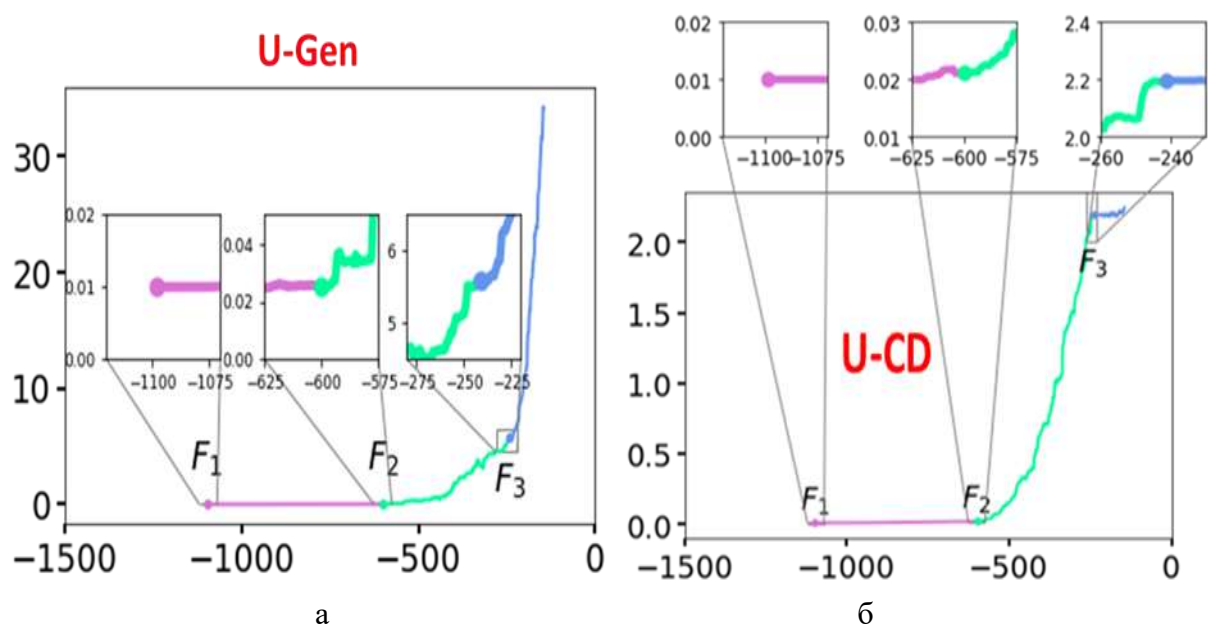


Рис. 1.7. Графики динамики размера генома и кодирующей части с точками бифуркации в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред (с учетом стохастических величин размеров генома и его кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение и нормировки размера генома и кодирующей части для всех таксонов на общий средний размер генома) (Sidorova A.E. et al 2020). а) динамика размера генома; б) динамика размера кодирующей части генома. Точки бифуркации: F_1 – начальные условия модели, 1098 млн лет назад (прокариоты, *Pseudomonas aeruginosa*); F_2 – переход от прокариот к одноклеточным эукариотам, 467 млн лет назад (*Schizosaccharomyces pombe*); F_3 – переход от одноклеточных к многоклеточным эукариотам, 241 млн лет назад (*Pristionchus pacificus*). По оси x – время, по оси y – изменение размера генома и кодирующей части в ходе закрепления мутаций, способствующих видообразованию в эволюции (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. 1.7), 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 (табл. 1.8) 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 (*Patthy L. 1999, Lynch M., Conery J.S. 2003, Sharov A.A. 2006, Марков A.B. и др. 2010*).

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.

Использование в модели стохастических величин размеров генома и его кодирующей части и скорости мутаций, способствующих видообразованию, для анализа динамики размеров генома и кодирующей части как отдельных

таксонов, так и общей эволюционной линии от прокариот к многоклеточным (рис. 1.6, 1.7) показало адекватность рассмотренной модели.

Устойчивость модели.

В работе (Георгиевская Е.П., Левашова Н.Т. 2022) проведен анализ устойчивости по Хайерсу-Уламу (Zhao Xiangkui. 2016, Stepanov, 2013) применительно к модели видообразования, где случайные процессы подчиняются уравнению Ито. Определение устойчивости стохастического дифференциального уравнения по Хайерсу-Уламу (Zhao Xiangkui. 2016, Stepanov, 2013):

$$dX_t = (a_t Y_t + f_t)dt + h dB_t. \quad (1.8)$$

где dB_t - винеровский процесс, задается следующим образом.

Пусть для любого $\varepsilon > 0$ и для любого случайного процесса верно неравенство

$$E = \left(Y_t - \int_0^t (a_s Y_s + f_s) ds - \int_0^t h_s dB_s \right)^2 < \varepsilon, \quad t \in (0, T), \quad (1.9)$$

где E – математическое ожидание.

Тогда существует решение X_t , уравнения (1.8) при котором $|Y_t - X_t| \leq K\varepsilon, t \in (0, T)$, где K – положительное вещественное число и говорят, что уравнение (1.8) устойчиво по Хайерсу-Уламу (Zhao Xiangkui. 2016, Stepanov, 2013). Математическое ожидания, применительно к уравнению (1.1) задается в виде квадрата разности рассматриваемых функций u и (Георгиевская Е.П., Левашова Н.Т. 2022). В этом случае существует устойчивость уравнения (1.1) по Хайерсу-Уламу, где критерий условий применимости модели запишется как (Георгиевская Е.П., Левашова Н.Т. 2022)

$$0 \leq T^3 b_{Dv}^2 \lesssim 100, \quad \text{на интервале } t \in (0, T) \quad (1.10)$$

Полученный результат согласуется с численным результатом модели видообразования на временном интервале $T = 1$ млрд. лет и $b_{Dv} \in (10^{-3}-10^{-7})$.

Сравнение полученных результатов с моделями Шарова и Маркова

Анализ полученных результатов модели динамики размера генома 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 (Mbp/generation) и нормировки размера генома и кодирующей части для всех таксонов на общий средний размер генома) (в условных единицах) (*Sidorova A.E. et al 2020*) с моделями Шарова (*Sharov A.A. 2006*) и Маркова (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*) позволяет сделать следующие выводы.

Экспоненциальными модели динамики размера генома в эволюции от прокариот к эукариотам за 1 млрд лет Шарова для 5-ти групп организмов (*Sharov A.A. 2006*) (рис. 1.8, б) и Маркова от прокариот до приматов (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*) (рис. 1.8, в) (использованы минимальные размеры генома - МГР только свободноживущих форм и не кодирующие участки, которые могут выполнять регуляторные функции или кодировать функциональные РНК) отражают экспоненциальную динамику формирования генома.

Представленная модель динамики размера генома и кодирующей части в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред (рис. 1.7), аналогично, моделям Шарова и Маркова, демонстрирует экспоненциальную зависимость среднеарифметического размера генома от времени (рис. 1.9). В данном случае может говорить только об общей тенденции, поскольку в сравниваемых моделях существенно отличаются выборки организмов, параметры моделей и математический подход.

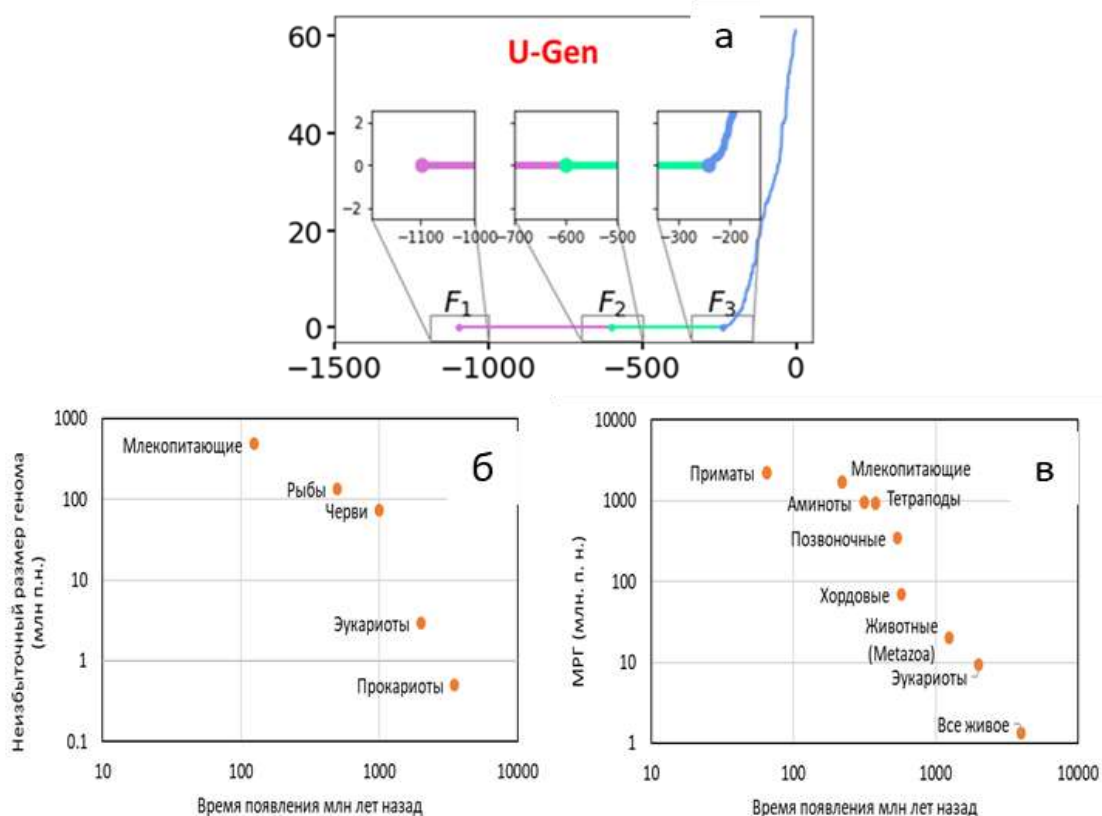


Рис. 1.8. Динамика формирования генома: а) размера генома и кодирующей части с точками бифуркации в эволюционной линии от прокариот к многоклеточным как иерархии сопряженных активных сред (с учетом стохастических величин размера генома и его кодирующей части, скорости замены пар оснований на нуклеотид за поколение и нормировки размера генома и кодирующей части для всех таксонов на общий средний размер генома) (табл. 1.7, 1.7); б) по данным (*Sharov A.A. 2006*); в) по данным (*Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. 20110*)

Результаты и выводы

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 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.

Результаты модели подтверждаются литературными данными.

Список литературы

1. 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
2. Грант В. Эволюционный процесс. Критический обзор эволюционной теории. М.: Мир, 1991, 448 с.
3. 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
4. Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. Взаимосвязь размера генома и сложности организма в эволюционном ряду от прокариот к млекопитающим // Палеонтологический журнал, 2010, №4, С. 3-14
5. Рэфф Р., Кофман Т. Эмбрионы, гены и эволюция. М.: Мир, 1986. 402 с.;
Patthy L. Genome evolution and the evolution of exon-shuffling - a review // Gene. 1999. V. 238. № 1. P. 103-114/
6. Тимофеев-Ресовский Н.В., Ромпе Р.Р. О статистичности и принципе усилителя в биологии // Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды. Генетика. Эволюция. Биосфера. М., 1996. С.154-172.
7. Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. М.: Эдиториал УРСС, 2001. с. 211
8. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир, 1982, 270 с.
9. Adami C, Ofria C, Collier TC. Evolution of biological complexity. Proc Natl Acad Sci U S A 2000, 97: 4463-4468
10. Adami K. «What is complexity?». BioEssays. 2002, 24 (12): 1085–94
11. Adami C. The use of information theory in evolutionary biology. // Acad Sci. 2012, V. 1256, pp. 49–65

12. Alberts B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 2015, 1465 p.
13. Ali A., Bharadwaj S., O'Carroll R., Obsenek N. HSP90 interacts with and regulates the activity of heat shock factor 1 in *Xenopus* oocytes // *Mol. Cell Biol.* 1998, V. 18, N. 9, pp. 4949-4960.
14. Aliev R.R., Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation // *Chaos Solutions and Fractals*. 1996. 7, N 3. 293–301.
15. Anguraj A., Ravikumar K., Nieto Juan. On stability of stochastic differential equations with random impulses driven by Poisson jumps. *Stochastics*. 2020, P. 93. 1-15.
16. Auton A. et al An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. // *Nature* 2012. V. 491, N. 7422), pp. 56-65.
17. Banerjee-Basu S Baxevanis A D Molecular evolution of the homeodomain family of transcription factors // *Nucl.Acids Res.* 2001, V.29, N. 15, pp. 3258-3269.
18. Barbu Dorel, Buse Constantin, Tabassum Afshan. Hyers–Ulam stability and discrete dichotomy. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2014, 423, P. 1738-1752.
19. Behringer MG, Hall DW. Genome-wide estimates of mutation rates and spectrum in *Schizosaccharomyces pombe* indicate CpG sites are highly mutagenic despite the absence of DNA methylation. // *G3: Genes Genomes Genet* 2016, V. 6(1), pp. 1149-11160.
20. Bell G, Mooers AO. Size and complexity among multicellular organisms. *Biol J Linnean Society* 1997;60:345
21. Bollback J.P., Huelsenbeck J.P. Clonal interference is alleviated by high mutation rates in large populations// *Mol. Biol. Evol.* 2007, V. 24, pp. 1397
22. Bowen N.J., Jordan I.K. Transposable elements and the evolution of eukaryotic complexity // *Curr. Iss. Mol. Biol.* 2002, V 4, N. 3, pp. 65-76.
23. Campbell C.D. et al. Estimating the human mutation rate using autozygosity in a founder population. // *Nat Genet.* 2012, V. 44, N.11, pp. 1277-1281.

24. Catania F, Wurmser F, Potekhin AA, Przybos E, Lynch M. Genetic diversity in the *Paramecium aurelia* species complex // *Mol Biol Evol.* 2009, V.26, N.2, pp.421-431.
25. Colbourne J.K. et al. The ecoresponsive genome of *Daphnia pulex*. // *Science* 2011, v. 331, N. 6017, pp. 555-561.
26. Comings D. *The Evolution of the Genome.* Elsevier, 2005, P. 29 – 31.
27. Costa F. 7 Non-coding RNAs, Epigenomics, and Complexity in Human Cells. *Non-coding RNAs and Epigenetic Regulation of Gene Expression: Drivers of Natural Selection.* Caister Academic Press, 2012, 109 p.
28. Cutter A.D. Nucleotide polymorphism and linkage disequilibrium in wild populations of the partial selfer *Caenorhabditis elegans*. // *Genetics* 2006, V. 172, N. 1, pp. 171-184.
29. de Visser, J. A. et al. Diminishing returns from mutation supply rate in asexual populations // *Science.* 1999, V. 283, P. 404.
30. Denton M.J., Dearden P.K., Sowerby S.J. Physical law not natural selection as the major determinant of biological complexity in the subcellular realm: New support for the pre-Darwinian conception of evolution by natural law. // *Biosystems*, 2003, Vol. 71, pp. 297-303.
31. Denver D.R. et al Variation in base-substitution mutation in experimental and natural lineages of *Caenorhabditis* nematodes. // *Genome Biol Evol.* 2012, V. 4, N. 4), pp. 513-522.
32. Dettman J.R., Sztepanacz J.L., Kassen R. The properties of spontaneous mutations in the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. // *BMC Genomics* 2016., V.17, N.1, pp.27-40.
33. Dillon M.M., Sung W., Lynch M., Cooper V.S. The Rate and Molecular Spectrum of Spontaneous Mutations in the GC-Rich Multichromosome Genome of *Burkholderia cenocepacia* // *GENETICS*, 2015, V. 200 (3), P. 935-946.
34. Drake J.W. Mutagenic mechanisms. // *Annu.Rev.Genet.*, 1969, V.3, P. 247-268
35. Eigen M., Schuster P. *The hypercycle, a principle of natural self-organization.* Berlin; New York, Springer-Verlag; 1979, 92 p.

36. Eigen, M., Schuster, P. Stages of emerging life — Five principles of early organization. // *Journal of Molecular Evolution*. 1982, V. 19, N.1, P. 47–61.
37. Eyre-Walker A., Keightley P. D. The distribution of fitness effects of new mutations // *Nature Reviews Genetics*, 2007, V. 8, No. 8, pp. 610
38. Farlow A, Long H, Arnoux S, Sung W, Doak TG, Nordborg M, Lynch M. The Spontaneous Mutation Rate in the Fission Yeast *Schizosaccharomyces pombe*. // *Genetics* 2015, V. 201, N. 2, pp. 737-744.
39. Fawcett J.A. et al. Population genomics of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* // *PLoS One* 2014, v. 9, N. 8:e104241.
40. Fisher R. A. *The Genetical Theory of Natural Selection*. New York: Oxford University Press. 1930, 272 p.
41. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. // *Bull. Math. Biophysics*, 1955, N.17, P. 257-278.
42. Flowers J.M. et al. Whole-Genome Resequencing Reveals Extensive Natural Variation in the Model Green Alga *Chlamydomonas reinhardtii*. // *Plant Cell*. 2015, V. 27, N. 9), pp. 2353-2369.
43. Gell-Mann M., Lloyd S. Information measures, effective complexity, and total information. // *Complexity*. 1996, V. 2, P. 44–52.
44. Gerrish, P. J., Lenski R. E. The fate of competing beneficial mutations in an asexual population.// *Genetica* 1998, V. 102/103, P. 127–144
45. Gillespie J.H. Molecular evolution over the mutational landscape. // *Evolution*. 1984, P. 38, P. 1116-1129
46. Gould S.J. Tempo and mode in the macroevolutionary reconstruction of Darwinism. // *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1994, V. 91, P. 6764–6771.
47. Guillaume M. A new rhesus macaque assembly and annotation for next-generation sequencing analyses// *Genetics*. 2014. V. 197, N 1, P. 237
48. Gregory T.R. Insertion-deletion biases and the evolution of genome size // *Gene*. 2004, V. 324, pp. 15-34,
49. 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, N. 1, P. 133-146.

50. Gregory T.R., Hebert P.D.N. The modulation of DNA content: proximate causes and ultimate consequences // *Genome Res.* 1999. V. 9. № 4. pp. 317-324.
51. Guttman M., Amit I., Garber M. et al. Chromatin signature re-reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals // *Nature.* 2009. V. 458. № 7235. P. 253-227
52. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. // *J.Physiol.* 1952. V. 117, p. 500-544.
53. Hottop J.C.D. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. *Science* 2007, 317 (5845): 1753-6
54. Hussin J.G. et al. Recombination affects accumulation of damaging and disease-associated mutations in human populations // *Nature Genetics.* 2015, V. 16, N. 47(4), P. 400 – 444.
55. 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.
56. Katz L.A. Evolution of nuclear dualism in ciliates: a reanalysis in light of recent molecular data. *Int J Syst Evol Microbiol.* .2001, 51(Pt 4):1587-1592.
57. Kauffman SA. *The Origin of Order: Self-organization and Selection in Evolution.* Oxford University Press. 1993. 709 p.
58. Keightley P.D., Pinharanda A., Ness R.W. et al. Estimation of the spontaneous mutation rate in *Heliconius melpomene*. // *Mol Biol Evol.* 2015, V. 32, N. 1, pp. 239-243.
59. Keith N. et al. High mutational rates of large-scale duplication and deletion in *Daphnia pulex*. // *Genome Res.* 2016, V. 26, N. 1, pp. 60-69.
60. Kellis M. et al. Defining functional DNA elements in the human genome.// *PNAS*, 2014, V. 111 (17), P. 6131–6138.
61. Kennedy B.K., Smith E.D., Kaeberlein M. The enigmatic role of Sir2 in aging // *Cell.* 2005, V.123, N.4, pp. 548-550.

62. Khajavinia A., Makalowski W. What is "junk" DNA, and what is it worth? // *Scientific American*, 2007, V. 296 (5), P. 104.
63. Kong A. et al Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. // *Nature* 2012, V. 488, N. 7412, pp. 471-475.
64. Krasovec M, Eyre-Walker A, Sanchez-Ferandin S, Piganeau G. Spontaneous mutation rate in the smallest photosynthetic eukaryotes. // *Mol Biol Evol.* 2017. V.34, pp. 1770–1779.
65. Kucukyildirim S et al. The rate and spectrum of spontaneous mutations in *Mycobacterium smegmatis*, a bacterium naturally devoid of the post-replicative mismatch repair pathway. // *G3* 2016, V.6, N.7, pp.2157-63.
66. Kunkel T. A. Evolving Views of DNA Replication (In)Fidelity // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 2009. T. 74. № 0. C. 91–101
67. Lane, N., & Martin, W. F. Eukaryotes really are special, and mitochondria are why. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, V. 11, N. 35, E4823-E4823.
68. Lane, N., & Martin, W. The energetics of genome complexity. // *Nature*, 2010, V.467, N.7318, pp. 929-934.
69. Lartigue C. Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another // *Science.* 2007, V. 317, Issue 5838, P. 632-638.
70. Lee H., Popodi E., Tanga H., Foster P. L. Rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in the bacterium *Escherichia coli* as determined by whole-genome sequencing. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, V. 109, P. 2774–2783.
71. Lloyd S. Measures of complexity: A nonexhaustive list. // *IEEE Contr Syst.* 2001 21:7–8
72. Loewe L., Charlesworth B. Inferring the distribution of mutational effects on fitness in *Drosophila* // *Biology Letters*, 2006, V. 2, V. 3, pp. 426-430.
73. Long H. et al. Low base-substitution mutation rate in the germline genome of the ciliate *Tetrahymena thermophila*. // *Genome Biol Evol.* 2016, V. 8(12), P. 3629-3639.

74. Lujan S.A. et al. Heterogeneous polymerase fidelity and mismatch repair bias genome variation and composition. // *Genome Res.* 2014, V.24, N. 11, pp. 1751-1764.
75. Lujan S.A., Clausen A.R., Clark A.B., MacAlpine H.K., MacAlpine D.M., Malc E.P., Mieczkowski P.A., Burkholder A.B., Fargo D.C., Gordenin D.A., Kunkel T.A. Heterogeneous polymerase fidelity and mismatch repair bias genome variation and composition. // *Genome Res.* 2014, V. 24(11), P. 1751-1764
76. Lynch M. Evolution of the mutation rate // *Trends Genet.* 2010, V. 26, N. 8, pp. 345-352.
77. Lynch M., Conery J.S. The origins of genome complexity // *Science.* 2003, V. 302, N. 5649, pp. 1401-1404.
78. Lynch M., Sung W., Morris K. et al. A genome-wide view of the spectrum of spontaneous mutations in yeast. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008, V. 105, N. 27), pp. 9272-9277
79. Lynch M. et al. Genetic drift, selection and the evolution of the mutation rate // *Nature Reviews Genetics*, 2016, V. 17, P. 704.
80. Lynch M. Background mutational features of the radiation-resistant bacterium *deinococcus radiodurans* // *Molecular Biology and Evolution*, 2015 V. 32(9), P. 2383-2392.
81. Lukeš J., Archibald J.M., Keeling P.J., Doolittle W.F., Gray M.W. How a neutral evolutionary ratchet can build cellular complexity. // *IUBMB Life.* 2011. V. 63, P. 528–537
82. Martin G., Lenormand T. The distribution of beneficial and fixed mutation fitness effects close to an optimum. // *Genetics.* 2008, V.179, N. 2, P. 907-916
83. Maruki T., Lynch M. Population genomic sequencing data. // *G3 (Bethesda).* 2017, V. 7, N. 5, pp. 1393-1404.
84. Mayr E. *Animal Species and Evolution.* Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press. 1963. 797 p.
85. Mc Shea DW. Functional complexity in organisms: Parts as proxies. *Biology and Philosophy* 2000;15:641–668

86. McVean G. A. T., Charlesworth B. The Effects of Hill-Robertson Interference Between Weakly Selected Mutations on Patterns of Molecular Evolution and Variation // *Genetics*. 2000, V.155, N. 2, P. 929–44
87. Mikkelsen T.S., Wakefield M.J., Aken B. et al. Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences // *Nature*. 2007. V. 447. № 7141. P. 167-177.
88. Miller W.J., McDonald J.F., Nouaud D., Anxolabehere D. Molecular domestication - more than a sporadic episode in evolution // *Genetica*. 1999, V.107 (1-3), pp. 197-207.
89. Muotri A.R., Marchetto M.C., Coufal N.G., Gage F.H. The necessary junk: new functions for transposable elements // *Hum. Mol. Genet*. 2007. V. 16. Spec. N 2. P. R159-R167.
90. Nicolis G., Prigogine I. *Self-organization in Nonequilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order Through Fluctuations* Hardcover. 1977, 512 p.
91. O'Hagan HM, Wang W, Sen S, Destefano Shields C, Lee SS, et al. Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island. *PLoS Genet*. 2008, V.4, N. 8: e1000155.
92. Ngo-Phuoc Ngoc. Ulam-Hyers-Rassias stability of a nonlinear stochastic integral equation of Volterra type. *Differential Equations & Applications*. 2017, P. 183-193. 10.7153/dea-09-15
93. Ochman H. Genomes on the shrink // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. N 34. pp. 11959-11960.
94. Organ C.L., Shedlock A.M., Meade A. et al. Origin of avian genome size and structure in non-avian dinosaurs // *Nature*. 2007, V. 446, N. 7132, P. 180-184.
95. Orr H. A. The genetic theory of adaptation: a brief history. // *Nat. Rev. Genet*. 2005. V. 6, P. 119-127
96. Orr H.A. The rate of adaptation in asexuals. // *Genetics* 2000, V. 55, P.961 – 968
Orr H.A. 2002

97. Orr H.A. The distribution of beneficial fitness effects among beneficial mutations in Fisher's geometric model of adaptation // *J. Theor. Biol.* 2006, V. 238, P. 279-285
98. O'Roak B.J. et al Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. // *Nature* 2012. V.485, N.7397, pp. 246-250.
99. Ochman H. Genomes on the shrink // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 34. P. 11959-11960
100. Patthy L. Genome evolution and the evolution of exon-shuffling--a review // *Gene* 1999, V.238, P.103-114.
101. Payne J.L., Boyer A.G., Brown J.H., Finnegan S., Kowalewski M., Krause R.A. et al. Two-phase increase in the maximum size of life over 3.5 billion years reflects biological innovation and environmental opportunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008, doi: 10.1073/pnas.0806314106.
102. Peisajovich S.G. et al. Rapid Diversification of Cell Signaling Phenotypes by Modular Domain Recombination // *Science.* 2010, V. 328, P. 368–372.
103. 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
104. Pennisi E. ENCODE Project Writes Eulogy for Junk DNA. // *Science*, 2012, V. 337 (6099), P. 1159 – 1161.
105. Ponting C.P., Hardison R.C. What fraction of the human genome is functional? // *Genome Research.* 2011, V. 21, P. 1769 - 1776.
106. Ranney T. Polyploidy: From Evolution to New Plant Development. *Combined Proceedings International Plant Propagators' Society*, 2006, V. 56, pp. 137-142
107. Rokyta D. R., Beisel C. J., Joyce P. Properties of adaptive walks on uncorrelated landscapes under strong selection and weak mutation. // *J. Theor. Biol.* 2006, V. 243, P. 114-120

108. Rouzine I. M., Brunet E. Wilke C. O. The traveling wave approach to asexual evolution: Muller's ratchet and speed of adaptation. // *Theor. Popul. Biol.* 2008, V.73, P. 24 – 46
109. Rouzine I.M., Wakeley J., Coffin J.M. The solitary wave of asexual evolution. // *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, V. 100, P. 587–592
110. Rozen D.E., De Visser J., Gerrish P.J. Fitness effects of fixed beneficial mutations in microbial populations. // *Curr. Biol.* 2002, V. 12, P. 1040–1045
111. Rödelberger C. et al. Characterization of genetic diversity in the nematode *Pristionchus pacificus* from population-scale resequencing data. // *Genetics* 2014, V. 196, N. 4, pp. 1153-1165.
112. Schacherer J, Shapiro JA, Ruderfer DM, Kruglyak L. Comprehensive polymorphism survey elucidates population structure of *Saccharomyces cerevisiae*. // *Nature* 2009, V. 458, N. 7236, pp. 342-345.
113. Schrider D.R., Houle D., Lynch M., Hahn M.W. Rates and genomic consequences of spontaneous mutational events in *Drosophila melanogaster*. // *Genetics* 2013, V. 194, N. 4, pp. 937-954.
114. Sela I., Wolf Y.I., Koonin E.V. Theory of prokaryotic genome evolution. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, V.113, P. 11399–11407.
115. Serero A., Jubin C., Loeillet S., Legoix-Né P., Nicolas A.G. Mutational landscape of yeast mutator strains. // *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, V. 111, N. 5, pp. 1897-1902.
116. Sharov A.A. Genome increase as a clock for the origin and evolution of life. // *Biology Direct*, 2006, P. 1-17
117. 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, 2020, p. 104234
118. 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.

119. Smeds L., Qvarnstrom A., Ellegren H. Direct estimate of the rate of germline mutation in a bird. // *Genome Res.* 2016, V. 26, P. 1211-128.
120. Stein L.D. et al. The genome sequence of *Caenorhabditis briggsae*: a platform for comparative genomics. // *PLoS Biol.* 2003, V.1, N. 2:E45.
121. Starr T.N., Picton L. K., Thornton J. W. Alternative evolutionary histories in the sequence space of an ancient protein // *Nature* 2017, V. 549 (7672), P. 409-413
122. St Charles J. A. и др. Quantifying the contributions of base selectivity, proofreading and mismatch repair to nuclear DNA replication in *Saccharomyces cerevisiae* // *DNA Repair.* 2015. T. 31. C. 41–51
123. Stepanov S. S. *Stochastic world*: Springer, 2013
124. Stoltzfus A. On the possibility of constructive neutral evolution. // *J Mol Evol.* 1999, V. 49, P.169–181.
125. Stoltzfus A. Constructive neutral evolution: Exploring evolutionary theory's curious disconnect. // *Biol Direct.* 2012, 7:35.
126. Sung W, Ackerman MS, Miller SF, Doak TG, Lynch M. Drift-barrier hypothesis and mutation-rate evolution. // *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012., V.109(45), pp.18488-18492.
127. Sung W., Ackerman M.S., Dillon M.M., Platt T.G., Fuqua C., Cooper V.S., Lynch M. Evolution of the Insertion-Deletion Mutation Rate Across the Tree of Life. // *G3* 2016. doi: 10.1534/g3.116.030890
128. Thomas C.A.J. The genetic organization of chromosomes // *Ann. Rev. Genet.* 1971, V. 5, P. 237-256.
129. Uchimura A. et al Germline mutation rates and the long-term phenotypic effects of mutation accumulation in wild-type laboratory mice and mutator mice. // *Genome Res.* 2015, V. 25, N. 8, pp. 1125-1134
130. Tissenbaum H.A., Guarente L. Model organisms as a guide to mammalian aging // *Dev Cell.* 2002, V.2, N.1, pp. 9-19.

131. Vellai, T., Vida, G. The origin of eukaryotes: the difference between prokaryotic and eukaryotic cells. // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1999, V. 266, N. 1428, pp. 1571-1577.
132. Venn O., Turner I. et al. Strong male bias drives germline mutation in chimpanzees. // *Science* 2014, V. 344, N. 6189, pp. 1272-1275.
133. Volff J.N. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes // *Bioessays*, 2006, V. 28, N. 9, P. 913-922.
134. Wang H, Zhu X. De novo mutations discovered in 8 Mexican American families through whole genome sequencing. // *BMC Proc.* 2014. 8(Suppl 1 Genetic Analysis Workshop 18 Vanessa Olmo):S24.
135. Waterhouse P.M., Hellens R.P. Plant biology: Coding in non-coding RNAs. // *Nature*, 2015, V. 520 (7545), P 41–42.
136. Weinreich D.M., Delaney N.F., DePristo M.A., Hartl D.L. Darwinian Evolution Can Follow Only Very Few Mutational Paths to Fitter Proteins // *Science*. 2006, V. 312, P. 111-114.
137. Wills P.R. Informed generation: Physical origin and biological evolution of genetic codescript interpreters.// *Journal of Theoretical Biology*, 2009, Vol. 257, pp. 345-358.
138. Wisner M. J., Ribeck N., Lenski R. E. Long-term dynamics of adaptation in asexual populations. // *Science* 2013, V. 342, P. 1364–1367
139. Wolf Y.I., Katsnelson M. I., Koonin E.V. Physical foundations of biological complexity. // *PNAS*, 2018, 115 (37) E8678-E8687
140. Wolf Y.I., Koonin E.V. Theory of prokaryotic genome evolution. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, V.113, P. 11399–11407
141. Wright S. Evolution in Mendelian populations. *Genetics*. 1931. T. 16. № 2. P. 97
142. Xing J. et al. Mobile DNA elements in primate and human evolution // *Amer. J. Phys. Anthropol.* 2007, N. 45, P. 2-19.

143. Yang S., Wang L., Huang J., Zhang X., Yuan Y., Chen J.Q., Hurst L.D., Tian D. Parent-progeny sequencing indicates higher mutation rates in heterozygotes. // Nature, 2015, V. 523(7561), P. 463-467.
144. Zaikin A., Zhabotinsky A. Concentration Wave Propagation in Two-dimensional Liquid-Phase Self-oscillating System. // Nature. 1970. 225. P. 5235
145. Zeldovich Y.B., Frank-Kamenetsky D.A. A theory of thermal propagation of flame// Acta Physicochim. 1938, N.9, P. 341
146. Zhao Xiangkui. Mean square Hyers-Ulam stability of stochastic differential equations driven by Brownian motion. Advances in Difference Equations. 2016. 10.1186/s13662-016-1002
147. Zhu Y.O., Siegal M.L., Hall D.W., Petrov D.A. Precise estimates of mutation rate and spectrum in yeast. // Proc Natl Acad Sci U S A 2014, V. 111, N. 22:E2310-E2318.
148. <http://www.timetree.org/>
149. Growth of bacterial populations. Todar's Online Textbook of Bacteriology. <https://yandex.ru/search/?text=Growth%20of%20bacterial%20populations.%20Todar%27s%20Online%20Textbook%20of%20Bacteriology&lr=213&clid=9582>
150. AnAge Database. <http://genomics.senescence.info/species/nonaging.php>

ГЛАВА 2.

Метод оценки хиральности спиральных структур белков.

Модели формирования α -спиралей

Симметрия и асимметрия есть проявление самоорганизации, где нелинейность термодинамически неравновесных систем реализуется в особенностях временной и пространственной эволюции (*Пригожин И., Конденуди Д. 2002*). Одной из ключевых категорий в системе симметрий-асимметрий является хиральность (свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трёхмерном пространстве (*Kelvin W. T. 1904*)). Формирование хиральных иерархических структур наблюдается в кристаллах (*Леммлейн Г.Г. 1937*), оболочках гастропод (например, (*Grande C., Patel N.H. 2009*)), иерархически организованных скелетах кокколитов (например, (*Young J. R., Henriksen K. 2003*)), хиральных иерархий белков и ДНК (*Tverdislov V. A., Malyshko E. 2019*).

2.1. Иерархия структур белков

Известно, что белки – линейные полимеры, сложенные, как правило, из остатков L-аминокислот, которые скручиваются в «правые» α -спирали – вторичные структуры, далее сворачиваются в «левые» суперспирали, и четвертичные структуры белков собираются из самостоятельных молекул и образуют «правые» структуры (*Твердислов В.А. 2013, Tverdislov V A, Malyshko E V. 2019*) – это процесс складывания первичной аминокислотной цепочки белков в иерархическую конструкцию (*Waigh T. 2007*). Иерархия структур белков (L-D-L-D) характеризуются сменой типов симметрии, увеличением масштабов и чередованием знаков хиральности, определяющих их физические особенности и молекулярно-биологические функции (*Твердислов В.А. 2013.,*

Tverdislov V A, Malyshko E V. 2019). На рисунке 2.1 представлена блок-схема иерархий хиральных белковых структур.

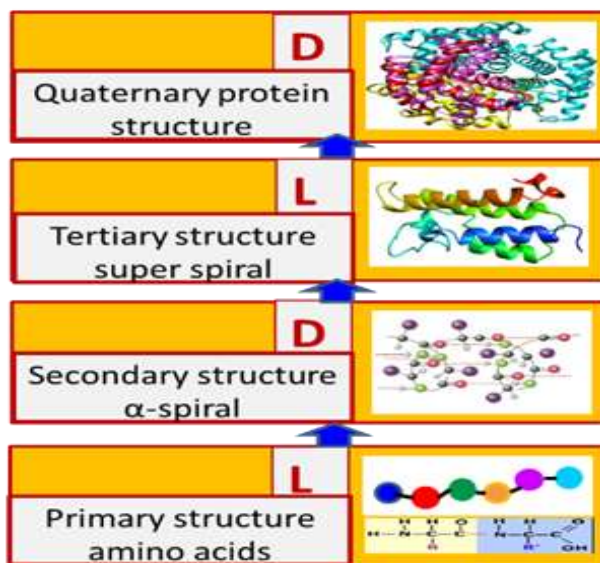


Рис. 2.1. Блок-схема иерархий хиральных белковых структур

Самой распространенной вторичной структурой белков является правая α -спираль (*Pauling, L., Corey, R.B. 1951*). В состав α -спиралей входят от 32 до 38% всех аминокислотных остатков глобулярных белков (*Kabsch, W., Sander C. 1983, Creighton T. 1993*). Ввиду стерических препятствий между атомами боковой цепи и карбонильным фрагментом основной цепи α -спирали, состоящие из L-аминокислот, энергетически более предпочтительны в правой конформации, чем в левой (*Branden, C.-I. & Tooze, J. 1999*). Для правых α -спиралей фиксация водородными связями вторичной структуры возможна только на тех участках, где находятся соответствующие аминокислоты. Одиночные левые α -спирали встречаются достаточно часто (*Ефимов А.В. 1986, Ефимов А.В. 2018*). Большинство левых α -спиралей очень короткие, и многие из них важны для стабильности белка, связывания лиганда или как часть активного сайта белка (*Novotny M., Kleywegt G. J. 2005, Petock, J. M., Torshin, I. Y., Weber, I. T. & Harrison, R. W. 2003*). В процессе перехода от правых спиралей к левым суперспиралям происходит уменьшение количества остатков на виток до 3,5 (по отношению к оси суперспирали). (*Lupas A., Gruber M. 2005, Chothia, C., Levitt, M., Richardson D. 1977*). Спирали 3_{10} образуют 15%–

20% всех белковых спиралей (*Barlow, D.J. and Thornton, J.M. 1988*) с характерной длиной спирали (*Richardson, J.S. and Richardson, D.C. 1988*). Около 15% белковых структур содержит хотя бы один π -спиральный сегмент (*Cooley RB, Arp DJ, Karplus PA. 2010, Weaver TM 2000, Fodje MN, Al-Karadaghi S 2002*). π -Спирали эволюционно связаны с α -спиралями в результате исключения или добавления отдельных остатков (*Cooley R. B., Arp D. J., Karplus P. A. 2010, Keefe LJ, et al. 1993, Heinz DW et al 1993, Cartailier JP, Luecke H. 2004, Hardy JA, Walsh ST, Nelson HC. 2000*). При этом одна вставка может генерировать π -спирали любой длины. (*Cooley R. B., Arp D. J., Karplus P. A. 2010*).

«Формирование знакопеременных хиральных иерархий в макромолекулярных структурах обусловлено... стремлением системы понизить исходный уровень свободной энергии», который образуется в результате «отбора гомохиральных мономеров первичных структур макромолекул из их рацемических смесей» (*Твердислов В.А. 2013*). Энтальпийная и энтропийная составляющие свободной энергии при образовании белковых иерархий отличаются примерно на порядок (*Sidorova A.E., Levashova N.T., Malyshko E.V., Tverdislov V.A. 2019*), что может свидетельствовать о роли «хиральной компоненты свободной энергии как фактора, контролирующего направление закрутки полипептидной цепи в спирали и далее».

При наличии убедительных качественных оценок, разработанных в данной теории, принципиально необходимо получить количественные оценки доли и знака хиральности структур разных иерархических уровней. Однако, несмотря на многочисленные работы в этой области, проблема до настоящего времени не была решена. По существу, в этой проблеме есть два взаимодополняющих вопроса, связанных с введением меры хиральности: количественная оценка степени хиральности молекулярных конструкций и их знака при одном типе симметрии, а также количественная оценка хиральности конструкций разного типа симметрии.

2.2. Основные методы оценки хиральности спиральных структур

К основным направлениям оценки хиральности можно отнести следующие: метод асимметричных произведений, топологический индекс ветвления, метод двоичного кода, меры хиральности на основе метрики Хаусдорфа, ахиральное (асимметричное) пересечение множеств, непрерывные меры симметрии CSM и хиральности CCM, функция асимметрии, метод Маркова–Потемкина–Белика, определение индекса дисимметрии через поляризуемость, метод электронной плотности как информационной энтропии, индекс хиральности Петитжана, метод перекрытия спиральных лент,

Один из первых подходов количественной оценки хиральности был основан на оценке асимметричного произведения как непрерывной функции множества точек, абсолютное значение которого инвариантно относительно изометрий (*Guye P.A. 1890, Guye P.A. 1893*). В качестве множества был рассмотрен тетраэдр с различными лигандами в каждой из четырех его вершин, асимметричное произведение которого равно $P_A = d_1 * d_2 * d_3 * d_4 * d_5 * d_6$ (d_i – расстояния от центра масс до шести плоскостей симметрии правильного тетраэдра). Было показано, что асимметричное произведение (P_A) пропорционально асимметричному произведению (P) шести разностей масс лигандов (*Ruch E., Schönhofer A. 1970*) является псевдоскалааром: $P = (m_1 - m_2)(m_1 - m_3)(m_1 - m_4)(m_2 - m_3)(m_2 - m_4)(m_3 - m_4)$. Абсолютное значение P инвариантно относительно различных изометрий, при инверсиях знак меняется на противоположный. Перестановка двух лигандов в уравнении P также инвертирует знак. Подобные асимметричные произведения были названы «функциями хиральности» (*Petitjean M. 2003*). В качестве еще одного примера можно привести обобщенный вид функции хиральности для класса тригональных бипирамид (*Ruch E., Schönhofer A. 1968*) $P = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1)(\lambda_4 - \lambda_5)$, где λ_i – функция лиганда, расположенного в i -ой вершине бипирамиды. В этих моделях можно отметить

следующие недостатки. Определяя «функцию хиральности», приходится учитывать математические свойства теории групп: «функция хиральности» будет специфична для различных классов молекулярных моделей. Таким образом, для тетраэдра и тригональной бипирамиды будут разные «функции хиральности». Также нельзя однозначно определить правило обхода для разных модельных объектов. Поэтому метод затруднительно применять к большим и сложным молекулярным соединениям.

В 1975 году был предложен «индекс ветвления» или связанности (*Randic M. 1975*) $\chi = \sum_{\text{all edges}} (v_i \cdot v_j)^{-1/2}$, где v_i – количество соседних атомов углерода, с которыми i -й атом углерода образует связь. Этот индекс был разработан для точек кипения у небольших алканов (*Peng X.L. et al. 2004*). Существуют и другие варианты индекса ветвления (*Randic M. 1991*): $M_1 = \sum_{i=1}^N v_i^2$ и $M_2 = \sum_{\text{all edges}} (v_i \cdot v_j)$, где N – количество атомов углерода, v_i – количество соседних атомов углерода, с которыми i -й атом углерода образует связь; или инвертированный вариант индекса M_2 (*Peng X.L. et al. 2004*): $\chi_{\text{inv}} = \sum_{\text{all edges}} (v_i \cdot v_j)^{-1}$. Фактически топологические индексы ветвления различаются лишь степенью (играет роль веса связей между углеродами в молекуле алканов), в которую надо возводить произведение $(v_i \cdot v_j)$. Авторы (*Peng X.L. et al. 2004*) сопоставляют различные варианты топологического индекса ветвления с физическими свойствами алканов: температуру кипения при нормальном давлении (*Rücker G., Rücker C. 1999*), индекс удерживания (*Du Y. et al. 2002*), давление паров при температуре 25 °C (*Yaffe D., Cohen Y. 2001, McClelland H.E., Jurs P.C. 2000*), плотность (*Dean J.A. 1998*), константы преломления (*Dean J.A. 1998, Katritzky A.R. 1998*) и критическое давление (*Dean J.A. 1998, Turner B.E. 1998*). Однако индекс ветвления не может одновременно отражать все эти физические свойства (*Peng X.L. et al. 2004*), применим лишь для алканов и не дает разделения хиральности по знаку. Преимущество данного метода - получение скалярной величины.

В 1996 году для описания молекулярной формы и хиральности бензоидов был применен двоичный код «1» или «0» в зависимости от локальной ориентации ребер набора соединенных шестиугольников (*Randic M., Razinger M. 1996*). Правила данного метода:

- Кодироваться только атомы на периферии, внутренними вершинами пренебрегают;
- Внешние вершины колец принимают значения «0» (общий для нескольких колец атом) или «1» (атомы принадлежат одному кольцу).
- Совершается два обхода - по часовой стрелке и против: если двоичный код «по» и «против» часовой стрелки совпадут - молекула считается симметричной, в противном случае – асимметричной. Поэтому для двух противоположных энантиомеров двоичный код «по часовой стрелке» одного энантиомера совпадает с кодом «против часовой стрелки» противоположного энантиомера (*Zhao T. et al. 2014*).

В (*Randic M. 2001*) отмечается, что индекс хиральности должен принимать нулевое значение в том случае, когда молекула полностью симметрична, и вводится понятие «частичных суммы атома» - k -атома «по часовой стрелке». Метод поэтапно заключается в следующем. C_k получают из двоичных кодов, путем обхода от этого k -го атома, присваивая каждой новой вершине графа (каждому новому атому) все предшествующие этой вершине значения (складываются все предшествующие «единички»): $C_{k,i} = \sum_{j=1}^i c_{k,j}$, где k – номер атома, с которого начинается обход, $C_{k,i}$ – значение частичной суммы для i -го атома, $c_{k,j}$ – значение j -ой ячейки бинарного кода. Аналогично вычисляется частичную сумму для того же k -го атома только «против часовой стрелки» A_k . Затем берется разность значений ($C_k - A_k$) для каждого атома отдельно (рис. 2.2, табл. 2.1) (*Zhao T. et al. 2014*).

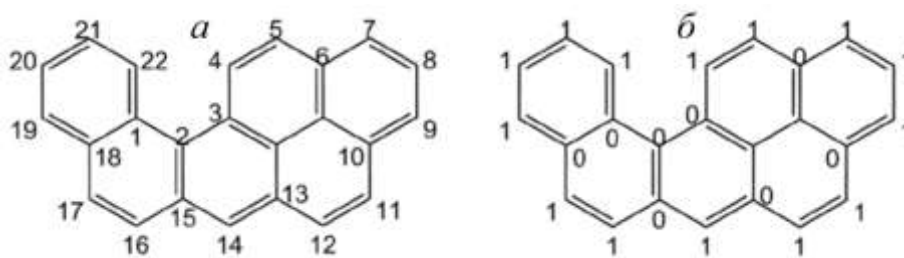


Рис. 2.2. Пример молекулы бензоида: *a* – порядок обхода вершин графа; *b* – значения двоичного кода для каждой вершины графа (Zhao T. et al. 2014)

Таблица 2.1. Двоичные коды и частичные суммы для молекулы бензоида (рис. 4.4) (Zhao T. et al. 2014)

Бинарный код «по часовой» c_1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1
Частичные суммы «по часовой» C_1	0	0	0	1	2	2	3	4	5	5	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14
Бинарный код «против часовой» a_i	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0
Частичные суммы «против часовой» A_1	0	1	2	3	4	4	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	12	13	14	14	14
Разность частичных сумм ($C_k - A_k$)	0	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-1	-1	-2	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	0

Можно заметить, что первая и вторая половина последовательности значений разности частичных сумм ($C_k - A_k$) для k -го атома будут всегда симметричны, поэтому берется только первая половина из последовательности этих значений (Zhao T. et al. 2014). Складывая значения последовательности и нормируя на число связей контура обхода, была получена «взвешенная атомная сумма» - мера хиральности (Zhao T. et al. 2014). Данная атомная сумма принимает нулевое значение в случае полностью симметричной молекулы бензоида, а для несимметричных молекул у их зеркальных отображений будут атомные суммы противоположные по знаку. Преимущество данного метода: математическая простота; не имеет значения

направления и исходная точка обхода; зеркальные молекулы имеют одинаковые по модулю, но противоположные по знаку значения взвешенной атомной суммы. Недостатком данного метода является его применимость лишь к бензоидам на двумерной плоскости в виде 2D-графа, тогда как предмет исследования – трехмерная структура молекул.

Количественные измерения хиральности были пересмотрены в 1992 году и классифицированы по двум типам (*Buda A.B. 1992*). К первой категории можно отнести меры отклонения (подобия) хирального множества от идеализированного (эталонного) ахирального множества, а ко второй – меры отклонения (подобия) между множеством и его зеркальным отображением (данные меры минимизируются для всех поворотов и перемещений). В качестве второго типа мер отклонения (подобия) двух множеств было предложено использовать расстояние Хаусдорфа (*Rassat A. 1984*) - метрику, определенную на множестве всех непустых компактных подмножеств метрического пространства (*Хаусдорф Ф. 1937*). Преимущество данного подхода состоит в возможности его применения как к дискретным множествам точек, так и непрерывным. Вычисление минимального расстояния выполняется с помощью простых итераций. Концепция, введенная Рассатом, была расширена Мези (*Mezey P.G. 1998*) для облаков электронной плотности с использованием теории нечетких множеств. Однако вычисление расстояния Хаусдорфа подразумевает наличие двух множеств для сравнения: в качестве первого - исследуемый энантиомер, а в качестве второго - противоположный стереоизомер или эталонный рацемат. А в молекулярной биологии далеко не на каждом иерархическом уровне можно выделить такие множества для сравнения. Но самое главное - данный метод не дает «переключение» знака хиральности для противоположных стереоизомеров, т.е. по сути показывает насколько молекула несимметрична.

Гилат предложил новый метод измерения хиральности (*Gilat G., Schulman L.S. 1985*), который заключается в перекрытии оригинального множества с его зеркальным отображением. Индекс хиральности может

принимать значения от 0 до 1, и его вычисление можно обобщить как $\chi = \frac{f(A \cup A') - f(A \cap A')}{f(A)}$, где A' – зеркальное отображение множества A , $f(A \cup A')$ – функция объединения двух множеств, $f(A \cap A')$ – функция пересечения двух множеств, $f(A)$ – функция исходного множества A . В качестве функции предлагалось использовать объем, поверхность, массу, заряд, волновые функции, электростатический потенциал и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия (Guye P.A. 1893, Gilat G., Schulman L.S. 1985, Gilat G., Schulman L.S. 1989).

Данный подход нашел свое отражение в методе непрерывной меры симметрии CSM (Continuous Symmetry Measures) и непрерывной меры хиральности CCM (Continuous Symmetry Measures) (Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. 1992, Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. 1993, Avnir D., Hel-Or H.Z., Mezey P.G. 1998, Pinsky M. et al. 2008, Pinsky M. et al. 2013) Метод CSM основан на зеркально-поворотных симметриях и заключается в следующем (Pinsky M. et al. 2008). К исходному множеству точек (рис. 2.3, а), которые центрируют на центр масс, применяют различные операции симметрий, получая отображения этих точек (рис. 2.3, б). Сопоставляя между собой все отображения каждой точки и усредняя координаты, например, методом наименьших квадратов (рис. 2.3, в), получают точки усредненного отображения исходного множества (рис. 2.3, г). Сумма квадратов расстояния между исходными точками и точками усредненного отображения (рис. 2.3, д) определяется как мера хиральности метода CSM: $S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |P_i - \hat{P}_i|^2$, где S – мера симметрии (в пределах от 0 до 1), n – количество точек, P_i – исходная точка, \hat{P}_i – точка усредненного отображения, нормировка проводится на среднеквадратичное расстояние до центра масс. Вычисление меры хиральности CCM проводится аналогично, только сопоставляется исходное множество точек со своим зеркальным отображением. Вычисление данными методом дает положительные величины CCM и CSM, что противоречит требованиям к индексу хиральности. Кроме

того, это метод с большим количеством операций симметрий и трудоемкой программной реализацией алгоритма.

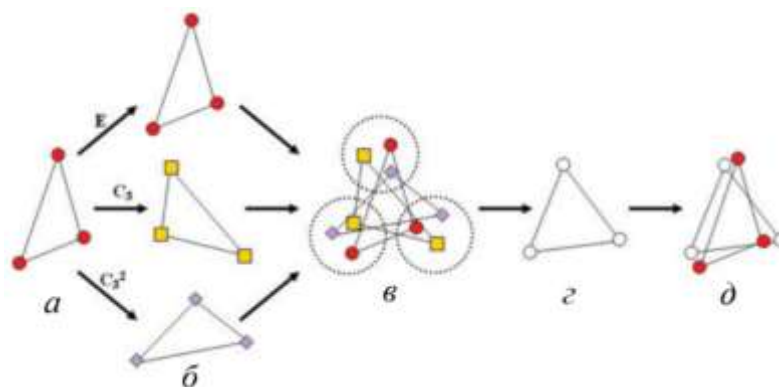


Рис. 2.3. Иллюстрация метода CSM (Pinsky M. et al. 2008)

В качестве работы, в которой исследовалась степень хиральности спиральных структур, можно отметить статью Раоса 2002 года (Raos G. 2002). «Степень хиральности» количественно определяется путем вычисления индекса хиральности на основе перекрытия проекций правой и левой спиралей на двумерной плоскости (рис. 2.4). Хиральность спиральных лент - монотонно возрастающая функция отношения h/a и убывающей функции отношения τ/a , где h – высота спирали, a – радиус спирали, τ – ширина ленты. Хиральность достигает максимального асимптотического значения при $h \rightarrow \infty$.

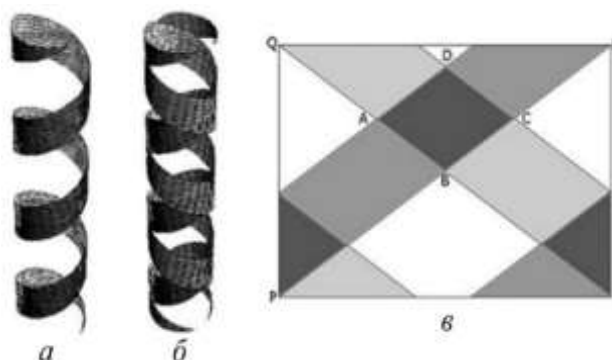


Рис. 2.4. Перекрытие спиральных лент (Raos G. 2002): a – исходная спираль; b – наложение правой и левой спирали; $в$ – проекция результата наложения спиралей на плоскость

Данный метод является еще одним подходом, где требуется сличать объект с его зеркальным отображением и имеет характерный для такого подхода недостаток. Создание зеркальной копии и анализ перекрытий двух изображений крайне затруднительно проводить с большими глобулярными

белками – 3-хмерными структурами, внутри которых уже имеется большое множество перекрытий полипептидных цепей. Также, как и в других методах сопоставления объекта со своей зеркальной копией индекс хиральности принимает только положительные значения, а значит оценивает симметричность, а не знак хиральности.

Метод функции диссимметрии (ФД), предложенный Кузьминым (*Kuz'min V.E. et al. 1992, Kutulya L.A. et al. 1992*), показал себя достаточно универсальным и эффективным инструментом для количественной оценки хиральности. Суть метода сводится к оценке степени «несовпадения» (структурного различия) объекта (молекулы) и его образа, полученного в результате применения к объекту различных операций симметрии, связанных с отражением в результате вращения относительно зеркально-поворотных осей. Впоследствии авторы метода выделили основную проблему: выбор ориентации зеркально-поворотных осей решается на основе фундаментальных свойств тензора инерции материального тела (*Алиханиди С.Э., Кузьмин В.Е. 2000*). Т.е., для объектов, у которых два или все три момента инерции равны между собой (цилиндрический или сферический волчок) не определена ориентация главных осей инерции со всеми вытекающими отсюда последствиями. Следствие: для высоко симметричных хиральных объектов не может быть корректно оценена мера хиральности. Для адекватного анализа авторами (*Алиханиди С.Э., Кузьмин В.Е. 2000*) была предложена модифицированная «реберная модель ФА», согласно которой необходимо учитывать не только расположение вершин (атомов) молекулы, но и наличие ребер (связей). Однако данный метод дает количественную оценку асимметрии, а не хиральности, у которой должен быть знак. Кроме того, в (*Алиханиди С.Э., Кузьмин В.Е. 2000*) приведены результаты работы с небольшими молекулами (самые большие в их работе - транс-пергидротрифенилен и фуллерен C_{60}), поэтому не ясно как будет работать алгоритм для более сложных молекул как 3-хмерных структур белков и нуклеиновых кислот и желательно без помощи «суперкомпьютеров».

Авторами «метода Маркова–Потемкина–Беликова» (Марков В.М., Потемкин В.А., Белик А.В. 2001) предлагается в качестве количественной оценки хиральности использовать отличие молекулы от ее образа, полученного при действии операций симметрии, образующих данный элемент. Поскольку все операции симметрии можно представить в виде поворотов или зеркальных поворотов, их действие можно свести к поворотам и зеркальным поворотам вокруг осей системы координат (Зоркий П.М., Афонина Н.Н. 1979). Начало координат такой системы вычисляют как (Марков В.М., Потемкин В.А., Белик А.В. 2001) $x_k^0 = \frac{1}{\sum p_i} \sum_{i=1}^N x_{ki} p_i$, где x_k^0 – k -ая координата центра, x_{ki} – k -ая декартова координата i -го атома, p_i – инерционный параметр («вес») атома, N – число атомов. В качестве «весов» атомов при выборе центра координат авторы используют эффективные объемы атомов (Потемкин В.А., Барташевич Е.В., Белик А.В. 1998). Степень симметрии молекулы для операции симметрии O по координатной оси X_k пропорциональна отношению объема молекулы (V_1) к объему тела (V_2), состоящего из самой молекулы и ее образа, полученного при действии операции симметрии: $P_k^O = 2 \frac{V_1}{V_2} - 1$. Таким образом, значения степеней симметрии лежит в диапазоне от 0 до 1: если молекула при действии операции симметрии по одной координатной оси совмещается сама с исходным объектом ($V_2 = V_1$), то $P_k^O = 1$; если молекула не совпадает с исходным объектом ($V_2 = 2V_1$), то $P_k^O = 0$ (Марков В.М., Потемкин В.А., Белик А.В. 2001). Объемы молекул получают из объемов атомов с помощью численного интегрирования (Белик А.В., Потемкин В.А. 1992). Общую степень симметрии молекулы рассчитывают через степени симметрии по трем осям $P_t^3 = 1 - (1 - P_1^3)(1 - P_2^3)(1 - P_3^3)$. Критерий удовлетворяет фундаментальным требованиям Фоулера (Fowler P.W. 2005): полученные значения диссимметрии молекулы отличны от нуля только для хиральных структур различных групп симметрии, диссимметрии энантиомеров имеют противоположный знак и равное абсолютное значение. Но можно отметить

техническую сложность использования метода при работе с большими молекулами.

В работах А.В. Лузанова (*Лузанов А.В. и др. 1998, Luzanov A.V., Nerukh D. 2005, Luzanov A.V., Nerukh D. 2007, Luzanov A.V. 2015*) был предложен индекс дисимметрии на основе анализа моментов вращательной поляризуемости, которая характеризует оптическую активность. В качестве средней меры хиральности авторами предлагается использовать норму вращательной поляризуемости $\beta(\omega)$: $\|\beta\| = \left[\int_0^\infty |\beta(i\omega)|^2 d\omega \right]^{1/2}$. Вычисление меры хиральности в данном случае фактически сводится к анализу хиродиастальтического межмолекулярного взаимодействия дисимметричных систем.

В качестве еще одного примера физического подхода вычисления индекса хиральности через поляризуемость можно привести работу (*Марценюк М.А., Фуфачев М.А. 2013*), где вводятся тензорные параметры. Частицы рассматриваются как совокупности эллипсоидов поляризации. Несмотря на то, что сами параметры связаны с поляризуемостью, авторами делается вывод: однозначно определить оптическую активность через индекс хиральности не получится, оптическая активность не определяется хиральностью, однако зависит от нее. Действительно, в настоящее время еще не разработан такой индекс хиральности, который позволял бы однозначно определять угол вращения плоскости поляризации.

В (*Janssens S. et al. 2009*) мера хиральности основана на относительной энтропии Кульбака–Лейблера (*Kullback S., Leibler R.A. 1951*) (расхождение Кульбака–Лейблера - несимметричная мера, поэтому возникает вопрос возможности его применения для свойства хиральности). Индекс вычисляет относительную энтропию, т.е. дополнительную информацию, которую функция формы ($\sigma(\mathbf{r})$ – электронная плотность на одну частицу $\rho(\mathbf{r})/N$) одного энантиомера дает по сравнению с нормированной функцией формы рацемата. Данный индекс обладает рядом математических свойств: симметричный,

положительно определен, принимает значение «0» в случае нехиральной системы. Непрерывность индекса обеспечена применением определения энтропии Шеннона для непрерывных вероятностных распределений (*Janssens S. et al. 2009*) $S = - \int p(x) \ln p(x) dx$, где S – функционал плотности распределения вероятности $p(x)$. В качестве функции нормирования авторы используют функцию формы рацемата $\sigma_{RS}(\mathbf{r})$. Индекс имеет прямую связь с экспериментальными измерениями, такими как круговой дихроизм (circular dichroism, CD) и оптические измерения плоскости вращения плоскополяризованного света, где рацемат часто используется в качестве эталона (*Janssens S. et al. 2009*). Полученные результаты (для хиральных галометанов, содержащих один асимметричный атом углерода и атомы H, F, Cl, Br и I в качестве заместителей) показывают, что их индекс успешно «ловит» различия между несовпадающими заместителями. Недостатки метода. Индекс рассчитывается через электронную плотность, следовательно, для расчетов больших макромолекул предъявляются высокие требования к вычислительной технике (по сравнению с методами, основанными на расчетах через координаты ядер атомов). Подход рассчитан на работу с R/S-энантиомерами («R/S» – это абсолютные конфигурации энантиомеров, определяемые правилами Кана–Ингольда–Прелога (*Бакстон Ш., Робертс С. 2015*)), поэтому не ясно, как применять данный подход к биомacroмолекулам, для которых нет противоположного энантиомера. Метод не позволяет выявить знак хиральности, а лишь дает некоторое положительное числовое значение.

В настоящее время только М. Петитжаном представлена целостная концепция-идеология количественной оценки хиральности (*Petitjean M. 2002, Petitjean M. 2003, <http://petitjeanmichel.free.>*):

- Распределение массы или заряда можно обрабатывать через плотность распределения: дискретные, непрерывные, взвешенные, конечные, бесконечные.

- Хиральный индекс не должен зависеть от способа выбора зеркального отображения и должен быть нечувствительным к любому изометрическому преобразованию распределения.
- Мера хиральности должна быть непрерывной характеристикой и не должна зависеть от размерности пространства.

Для количественной оценки хиральности распределения различных частиц (атомов, зарядов) предложено использовать модель цветной смеси в пространстве цветов (*Petitjean M. 2002*), где цвет - дополнительное измерение в $(d+1)$ -мерном пространстве, а вероятностные метрики, действующие на пространстве распределений функций, неадекватны, если это дополнительное измерение принимает не числовые, а качественные значения (*Petitjean M. 2002, Petitjean M. 2003*). Петитжан использует метрику Вассерштейна, но расширяет ее применительно к цветным смесям, вычисляя индекс хиральности:
$$CHI = \left(\frac{d}{4T}\right) \cdot \text{Inf}_{\{W,R,t\}} E[(X - Y)' - (X - Y)]$$
, где X – цветная смесь в пространстве R^d , Y – цветная смесь, полученная из цветной смеси X путем вращения R и переносом t , W – совместное распределение, X и Y в пространстве цвета, T – инерция X (или Y), E – математическое ожидание. Хиральный индекс зависит только от закона распределения вероятности X и нечувствителен к изометриям. Нормализующий коэффициент $(d/4T)$ обеспечивает независимость от масштаба и значения хирального индекса в интервале $[0, 1]$. Если $CHI = 0$, то распределение X является ахиральным. Однако данная модель цветной смеси не является адекватной для бесконечной полной массы системы, и хиральный индекс существует тогда и только тогда, когда инерция конечна и не равна нулю (например, распределение Коши не имеет хирального индекса) (<http://petitjeanmichel.free.>). Фоулер отмечал, что для оценки хиральности необходимо одновременно рассмотреть электронную плотность и расположение ядер атомов (*Fowler P.W. 1992*). Модель Петитжана «цветной смеси» может являться решением этой проблемы, поскольку один компонент смеси связан с отрицательным распределением заряда, а другой - с

распределением положительного заряда. При необходимости третий компонент может быть связан с массовым распределением (<http://petitjeanmichel.free.>).

Наиболее широко известен метод разрешенных конформаций вторичных структур, основанный на двугранных углах для аминокислотных остатков цепи (в полипептидной цепи) – карты Рамачандрана (*Ramachandran G. N., Ramakrishnan C. 1963, Кантор Ч., Шиммель П. 1984, Brant D.A., Schimmel P.R. 1967, Финкельштейн А.В., Птицын 2012*) (рис. 2.5).

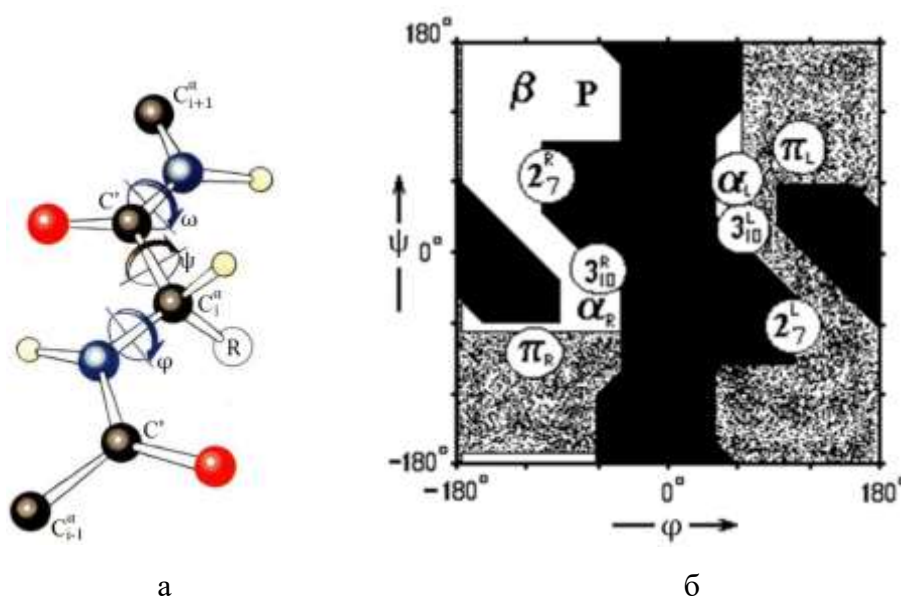


Рис. 2.5. Карта Рамачандрана: а - двугранные углы, характеризующие структуру белка (Овчинников Ю.А. 1987), б – карта Рамачандрана (Финкельштейн А.В., Птицын 2012)

На картах, согласно статистическим данным, конформация около 1% неглициновых остатков считается «запрещенной» (Финкельштейн А.В., Птицын 2012), а к наиболее перспективным участкам (при поиске аминокислот-кандидатов для замены на остаток глицина) относятся изгибы полипептидной цепи. Но двугранные углы позволяют увидеть только преобладающую конформацию аминокислот в белке (Овчинников Ю.А. 1987), а карты, основанные на этих углах, не позволяют определять знак хиральности и не применимы к нуклеиновым кислотам.

2.3. Метод оценки хиральности спиральных структур белков

Разработанный авторами подход качественной оценки хиральных структур белков позволяет достаточно полно характеризовать их тип и знак хиральности с информацией о пространственной структуре (Сидорова А.Э. *et al* 2019 (а), *et al* 2019 (б)). Достаточным условием для определения знака хиральности спиральных структур белков является взаимное расположение α -углеродов C^α (рис. 2.6).

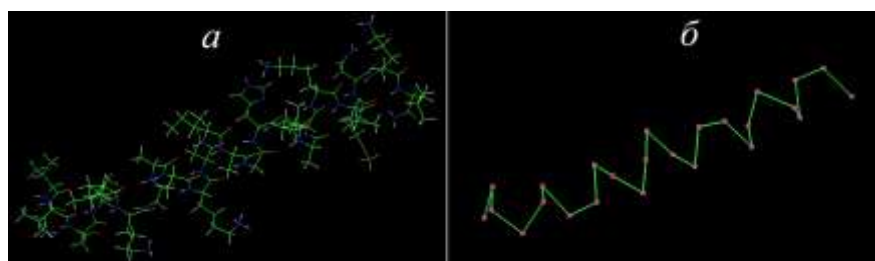


Рис. 2.6. Правая α -спираль (PDB: 5UA8 (*The Protein Data Bank*. URL: <http://www.rcsb.org/>(accessed 10.04.2018)): а – исходное изображение молекулы (380 атомов); б – остов из α -углеродов (25 атомов)

Предлагаемый подход основан на использовании векторных произведений. Рассмотрим модель витка правой α -спирали: остов из α -углеродов и ось спирали направлены от С-конца к N-концу (рис. 2.7). Начальные условия: считаем α -углерод (С-конец) первым атомом остова C^α_1 , а α -углерод (N-конец) – последним атомом остова C^α_n .

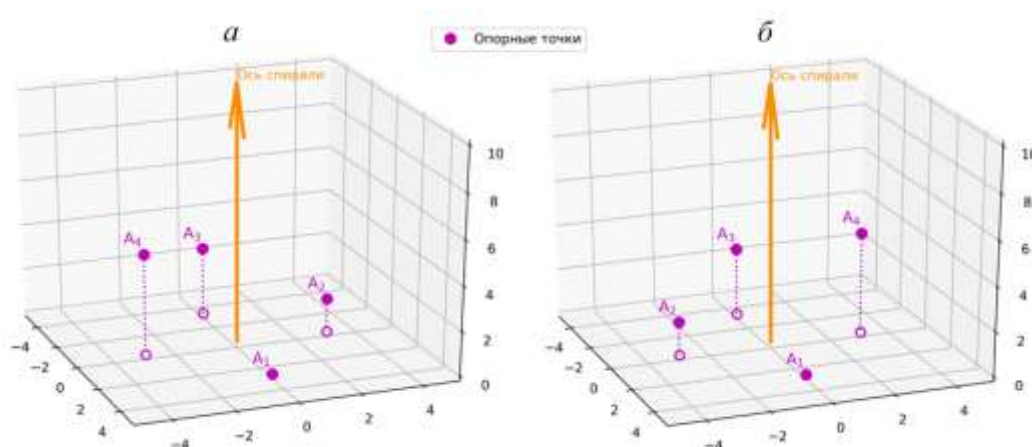


Рис. 2.7. Опорные точки: а – виток правой спирали; б – виток левой спирали

Построив векторы между соседними атомами (от предыдущего атома к последующему), получаем векторы $C_1^\alpha C_2^\alpha, C_2^\alpha C_3^\alpha, \dots, C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha$. Для n атомов получается $(n-1)$ таких векторов, сумма которых – вектор, направленный от первого атома к последнему - «вектор направления» \mathbf{d} (Сидорова А.Э. *et al* 2019 (а), *et al* 2019 (б)):

$$C_1^\alpha C_2^\alpha + C_2^\alpha C_3^\alpha + \dots + C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha = \sum_{i=1}^{n-1} C_i^\alpha C_{(n-1)}^\alpha = \mathbf{d}$$

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

где $\overrightarrow{C_1^\alpha C_2^\alpha} + \overrightarrow{C_2^\alpha C_3^\alpha} + \dots + \overrightarrow{C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha} = \mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2 + \dots + \mathbf{v}_{n-1}$

Использование векторного произведения позволяет заложить в метод чувствительность к направлению закрутки спирали (Сидорова А.Э. *et al* 2019 (а), *et al* 2019 (б)): поднимаясь в правой спирали по оси «вверх», векторные произведения направлены также «вверх» относительно направления оси спирали (рис. 2.8, а), а поднимаясь «вверх» в левой спирали – векторные произведения, по правилу правой руки, будут направлены вниз (рис. 2.8, б).

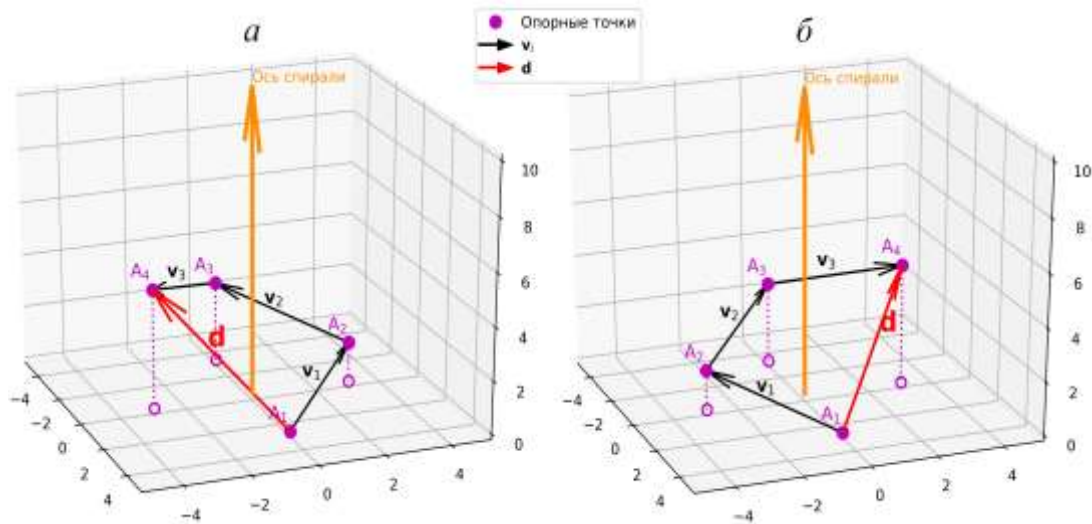


Рис. 2.8. Векторы между соседними атомами и «векторы направления»: а – виток правой спирали; б – виток левой спирали

Для $(n-1)$ векторов между соседними атомами получаем $(n-2)$ векторных произведений, сумма которых - вектор \mathbf{s} (рис. 2.9) (Сидорова А.Э. *et al* 2019 (а), *et al* 2019 (б)):

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

Скалярное произведение векторов \mathbf{d} и \mathbf{s} позволяет определить косинус угла между ними (рис. 2.9) (Сидорова А.Э. et al 2019 (a), et al 2019 (б)):

$$\cos \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) = \frac{\mathbf{d} \cdot \mathbf{s}}{|\mathbf{d}| \cdot |\mathbf{s}|} \quad (2.3)$$

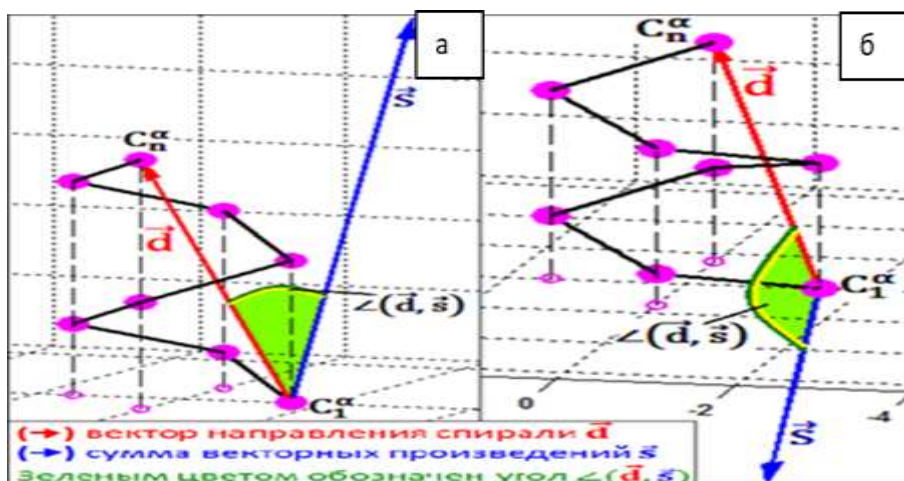


Рис. 2.9. Угол между вектором направления \mathbf{d} и суммой векторных произведений \mathbf{s} : а) для правых спиралей; б) для левых спиралей

Согласно методу, для правых спиралей угол $\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s})$ должен быть менее 90° (рис. 2.9, а), а для левой спирали угол – больше 90° (рис. 2.9, б). Введенные параметры спиральных структур позволяют характеризовать знак хиральности белковых структур.

Ограничение метода: для определения направления закрутки спирали необходимо минимум 4 опорных точек (4 атома C^α). Связано это с тем, что необходимо построить минимум два векторных произведения, следовательно, нужно минимум 3 вектора \mathbf{v}_i , для чего нужно минимум 4 опорных точки (C^α). При наличии 3-х атомов C^α можно получить 2 вектора \mathbf{v}_i и одно векторное произведение \mathbf{s} . В этом случае угол $\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s})=90^\circ$, что не позволяет определить направление закрутки (знак хиральности).

На основании представленного метода (Сидорова А.Э. et al 2019 (a), et al 2019 (б)) рассмотрено структуры 836 белков из 7 классов ферментов по международной классификации: оксидоредуктазы – 152, трансферазы – 86, гидролазы – 145, лиазы - 132, изомеразы – 98, лигазы – 90, транслоказы – 133.

Из этого перечня было проанализировано 17,4 тыс. α -спиралей, 3,5 тыс. спиралей 3_{10} из 7 классов ферментов (*The Protein Data Bank. URL: [В белках-ферментах полипролиновые спирали встречаются крайне редко, поэтому они не вошли в выборку. Построены карты хиральности исследованных вторичных структур белков \(компьютерная программа, разработанная на кафедре биофизики, на языке Python 3.7 с использованием библиотеки SciPy\). Программа А.Р. Котова. Данные анализа вторичных белковых структур представлены на рис. 2.10 и в табл. 2.2.](http://www.rcsb.org/(accessed 10.04.2018), <a href=)*

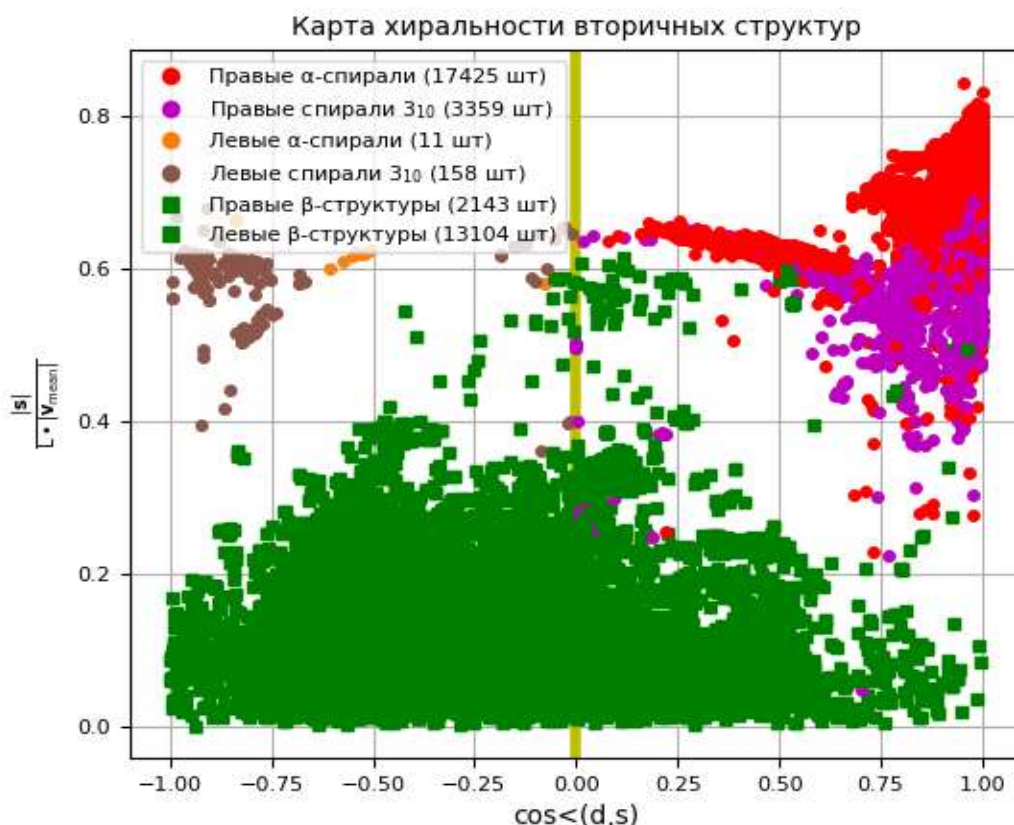


Рис. 2.10. Карта хиральности вторичных структур белков различных классов ферментов. По горизонтальной оси - $\cos\angle(\mathbf{d}, \mathbf{s})$

По вертикальной оси – отношение $|\mathbf{s}| / (L \cdot |\mathbf{v}|_{\text{mean}})$, где \mathbf{s} – сумма векторных произведений, L – длина цепочки, $|\mathbf{v}|_{\text{mean}}$ – среднее расстояние между соседними α -углеродами.

Таблица 2.2. Примеры расчета данных вторичной структуры белка 1fs0

№	Имя цепи и номера остатков	Тип структуры	n	$ \mathbf{d} , \text{Å}$	$L, \text{Å}$	$ \mathbf{v} _{\text{mean}}, \text{Å}$	$ \mathbf{s} , \text{Å}^2$	$\cos\langle(\mathbf{d},\mathbf{s})\rangle$	$ \mathbf{s} /(L \cdot \mathbf{v} _{\text{mean}})$
1	chain:E resi: 86-103	1 Right-handed alpha	18	25,9	64,781	3,811	193,587	0,975	0,784
2	chain:E resi: 113-133	1 Right-handed alpha	21	30,643	76,089	3,804	228,073	0,986	0,788
3	chain:G resi: 19-58	1 Right-handed alpha	40	58,265	148,506	3,808	436,577	0,996	0,585
4	chain:G resi: 90-109	1 Right-handed alpha	20	29,229	72,413	72,413	210,204	0,995	0,762
5	chain:G resi: 119-130	1 Right-handed alpha	12	16,426	41,691	3,79	119,806	0,981	0,758
6	chain:E resi: 59-64	12 Beta sheet	6	16,121	18,994	3,799	14,157	- 0.51	0,196
7	chain:E resi:48- 54	12 Beta sheet	7	18,525	22,707	3,785	11,835	- 0.551	0,138
8	chain:E resi: 14-26	12 Beta sheet	13	20,364	45,561	3,797	17,726	-0,659	0.102
9	chain:G resi: 133-137	12 Beta sheet	5	10,945	15,156	3,789	15,794	-0,038	0.275

На карте хиральности правые α -спирали и спирали 3_{10} располагаются в области $\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 90^\circ$, а левые полипролиновые – в области $\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) > 90^\circ$. Усредненные данные представлены в таблице 2.3. Таким образом, можно утверждать, что метод верно определяет знак хиральности. Можно также отметить соответствие наших данных картам Рамачандрана: правые α -спирали располагаются рядом с правыми спиралями 3_{10} .

Таблица 2.3. Усредненные расчетные данные для правых и левых спиралей

Правые спирали		Левые спирали	
α -спирали	$1^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 34^\circ$	α -спирали	$94^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 147^\circ$
спирали 3_{10}	$0.7^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 44^\circ$	спирали 3_{10}	$95^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 161^\circ$

β -листы всегда несколько скручены как целое (*Chothia C. 1973*). Отдельный β -тяж имеет левое скручивание, и в этом случае скрученность β -листа считается левой, а, если смотреть на поворот линии водородных связей вдоль β -тяжей, скрученность β -листа считается правой (*Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. 2012*). Обычно принято смотреть вдоль хода β -тяжей, и поэтому считается, что у β -листа правая скрученность (*Chothia C. 1973*). Данные для определения знака хиральности использовались из базы данных PDB, где представлены оба подхода. Поэтому на карте хиральности большая часть β -структур расположена в области $45^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 180^\circ$ (в среднем). Это обстоятельство требует разработки метода определения хиральности данных структур.

Для определения величины хиральности, в зависимости от количества витков в спирали, производится расчет по формуле (*Сидорова А.Э. et al 2019 (a), et al 2019 (б)*):

$$\chi_{total} = \text{sign}[\cos\angle(\mathbf{d}, \mathbf{s})] \cdot |\mathbf{s}|, \quad (2.4)$$

где знак косинуса угла между векторами \mathbf{d} и \mathbf{s} – $\text{sign}[\cos\angle(\mathbf{d}, \mathbf{s})]$ позволяет определить направление закрутки: $\cos\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 0$ - закрутка левая, $\cos\angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) > 0$ - закрутка правая;

$|\mathbf{s}|$ - абсолютная величина суммы векторных произведений отражает количество витков спиральной структуры.

При увеличении количества правых витков величина χ_{total} увеличивается, а при увеличении количества левых витков χ_{total} уменьшается. Если количество правых витков и количество левых витков совпадает, то $\chi_{total} = 0$ – это ахиральный объект. (*Сидорова А.Э. et al 2019 (a), et al 2019 (б)*). На карте (рис. 2.11) спиральные структуры с правой закруткой располагаются выше условной желтой линии, а структуры с левой закруткой – ниже желтой линии.

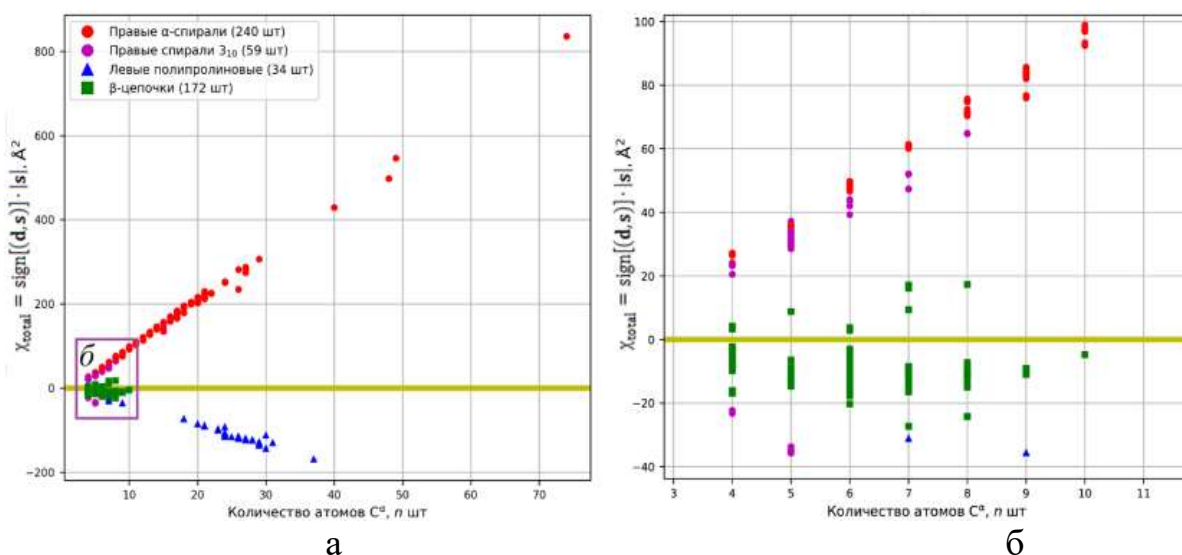


Рис. 2.11. Зависимость величины χ_{total} от количества витков вторичной структуры и количества опорных точек α -углеродов (т.е. от длины цепочки): а – исходный масштаб; б – увеличенный масштаб

Данные по вторичным структурам можно представлять в виде карт хиральности с координатами $|\mathbf{d}|/L$ и χ_{norm} , где χ_{norm} (Сидорова А.Э. et al 2019 (а), et al 2019 (б)):

$$\chi_{norm} = \frac{\chi_{total}}{(n-2) \cdot |v|_{mean}^2} = \frac{sign[\cos\angle(\mathbf{d}, \mathbf{s})] \cdot |\mathbf{s}|}{(n-2) \cdot |v|_{mean}^2}. \quad (2.5)$$

Нормировка представляет собой произведение количества векторных произведений $(n - 2)$ на квадрат среднего расстояния между каждыми двумя соседними опорными точками. Примеры расчета вторичных структур представлены в таблице 2.4. Расчеты демонстрируют ожидаемую смену знака хиральности при переходе на следующий иерархический уровень.

Таблица 2.4. Примеры расчета вторичной структуры белка бега согласно уравнению

№	Имя цепи и номера остатков	Тип структуры	n	$\langle(\mathbf{d}, \mathbf{s})\rangle$	χ_{norm}
1	chain:D resi:169-177	1 Right-handed alpha	5	8,59763	0.82
2	chain:D resi:184-188	1 Right-handed alpha	7	8,11738	0.8
3	chain:D resi:225-240	1 Right-handed alpha	6	3,38274	0.83
4	chain:D resi:269-275	1 Right-handed alpha	5	30,91743	0.84
5	chain:D resi:284-305	1 Right-handed alpha	4	34,33516	0.83
6	chain:D resi:356-361	1 Right-handed alpha	7	2,83155	0.83
7	chain:D resi:440-444	5 Right-handed 310	5	2,62249	0.8
8	chain:A resi:184-188	5 Right-handed 310	5	8,95135	0.81

Данный метод в дальнейшем был усовершенствован для нерегулярных вторичных структур и суперспиралей (*Sidorova A.E., et al Biophysics, 2021, Sidorova A.E., et al Symmetry 2021, Bystrov V., Sidorova A., et al Nanomaterials, 2021, Sidorova Al., et al Nanomaterials, 2021, Nanomaterials, 2022*).

Метод позволяет на порядок снизить количество обрабатываемой информации (по сравнению с анализом информации обо всех атомах молекулы), что является явным преимуществом при обработке больших массивов данных.

Алгоритм программы оценки знака хиральности спиральных структур белков представлен в Приложении 2.

2.4. Модель формирования правой α -спирали в 3-хмерном пространстве из цепочки левых аминокислотных остатков

Данный раздел написан по статье

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

Формирование различных структур в белках, как правило, рассматривается с позиций кинетики и энергетики конформационных переходов в белке (Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. 2005, Шайтан К.В. 2016). Однако нами не отмечено наличие исследований, в которых формирование спиральных структур белков рассматривается с точки зрения самоорганизации в активной среде.

Внутримолекулярные взаимодействия (водородные связи, кулоновские и ван-дер-ваальсовы взаимодействия) закрепляют α -спирали в качестве стабильных структур. Изменение энтропии свободной энергии связано со сменой симметрии при изменении знака хиральности вторичных структур (Tverdislov V.A., Malyshko E. V. 2019). Приблизительные оценки по изменениям энтальпийной и энтропийной составляющих свободной энергии при иерархическом структурообразовании в макромолекуле белка демонстрируют, что, с средним, они отличаются примерно на порядок (Sidorova A.E. et al 2019 (в)). Границы спирали определяются набором аминокислот, последовательность которых закодирована в ДНК.

Гомохиральность первичной структуры белков, составленной левыми аминокислотными остатками, обуславливает наличие в системе рассредоточенного запаса свободной энергии, что придает ей свойства одномерной активной среды и создает предпосылки самоорганизации – формирования спиральных, суперспиральных и складчатых регулярных структур (Твердислов В.А. 2013).

Гомохиральная система, обладающая запасом свободной энергии, способна эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности (L или D). А при прохождении точек бифуркации имеет тенденцию к спонтанному формированию последовательности новых иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности заново образующихся структур (Твердислов В.А. 2013, Tverdislov V.A, Malyshko E.V. 2019). Процесс рацемизации – перехода гомохиральных L-элементов аминокислот (в белках) в D-элементы, в принципе, может осуществляться двумя способами (Sidorova A.E. et al 2019 (e)): «горизонтально»: спонтанный переход $L \rightarrow D$ (отмечено для аспартата в долгоживущих белках или при патологических процессах) и «вертикально» - аминокислоты образуют новую структуру большего масштаба с противоположным знаком хиральности. Оба пути связаны с понижением свободной энергии и спецификой их укладки. Формирование гетерохиральных структур происходит из исходных гомохиральных элементов, которые сохраняют в новых структурах свой знак хиральности. ((Sidorova A.E. et al 2019 (e)). Аналогично происходит процесс фолдинга (Waigh T. 2007).

В гомохиральной по аминокислотному составу полипептидной цепи α -спирали возникают в тех локусах первичной структуры, где имеются аминокислоты, способные под влиянием пространственной конфигурации молекулы на ход химической реакции уложиться в α -спираль и образовать водородные связи. Вторичные α -спиральные структуры стабилизируются водородными связями между аминокислотными остатками (энтальпия), а изменение энтропийного члена свободной энергии связано со сменой симметрии при изменении знака хиральности вторичных структур (Sidorova A.E. et al 2019 (e)).

Формирование α -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 α -спирали, - в качестве 3-хмерной распределенной активной среды – следующего уровня иерархии (*Sidorova A.E. et al 2019 (e)*).

Модель формирования 3-хмерной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков создана на основе вышеизложенного метода оценки хиральности спиральных структур белков. Структура α -спиралей имеет ряд четких характеристик (*Pauling L, Corey RB. 1951*): на один виток приходится целых 3,6 остатка (*Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. 2005*); 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 структур α -спиралей (вторичной структуры) решается трехмерное уравнение (*Sidorova A.E. et al 2019 (e)*):

$$\Delta u = u \left(u - \varphi(x, y, z) \right) \left(u - R^2 \right), \quad (x, y, z) \in D. \quad (2.6)$$

где u – функция стационарных состояний правой α -спирали, формируемой из левых аминокислотных остатков; активатор – набор аминокислот, которые могут создать α -спираль; D – расчетная область в форме куба величина объема которого должна быть такой, чтобы краевые эффекты не влияли на формирование структуры; $R=$ – диаметр молекулы аминокислоты. На границах куба заданы однородные условия Неймана:

$$\varphi(x, y, z) = \begin{cases} \frac{1}{2}R^2 - (x-x_i)^2 - (y-y_i)^2 - (z-z_i)^2, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x-x_i)^2 - (y-y_i)^2 - (z-z_i)^2 > 0, \\ 0, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x-x_i)^2 - (y-y_i)^2 - (z-z_i)^2 \leq 0. \end{cases} \quad (2.7)$$

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 $\mathbf{v}_i, \mathbf{v}_{i+1}$ между каждыми тремя последовательными атомами углерода ($\mathbf{C}_i^\alpha, \mathbf{C}_{i+1}^\alpha, \mathbf{C}_{i+2}^\alpha$), в среднем равен 87° (Berman, H.M., et al. 2000). Определяем для всех аминокислотных остатков радиус описанной окружности (r) с центром на гипотенузе прямоугольного треугольника (рис. 2.12, а).

Начало координат - в центре первого аминокислотного остатка: $\mathbf{r}_1 = \{0, 0, 0\}$. Поскольку угол подъема спирали равен 26° , а расстояние между центрами соседних трех остатков $r = 3,5 \text{ \AA}$, радиус-вектор центра 2-го аминокислотного остатка - $\mathbf{r}_2 = \mathbf{v}_1 = \{r \cos(26^\circ), 0, r \sin(26^\circ)\}$. 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 (Sidorova A.E. et al 2019 (в)):

$$C_1 = \begin{pmatrix} \cos(\pi - \gamma) & -\sin(\pi - \gamma) & 0 \\ \sin(\pi - \gamma) & \cos(\pi - \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\cos \gamma & -\sin \gamma & 0 \\ \sin \gamma & -\cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Откуда координаты центра 3-го аминокислотного $\mathbf{r}_3 = C_1 \mathbf{v}_1 + \mathbf{r}_2$, где $\mathbf{v}_1 = \mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1$. π_1 - плоскость, в которой лежат первые три аминокислотных остатка (рис. 2.12, б). Четвертый остаток - в плоскости π_2 , которая составляет с π_1 угол δ , $\approx 55^\circ$, равный углу между векторами (Sidorova A.E. et al 2019 (в)):

$$\mathbf{s}_{12} = [\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2] \quad \mathbf{s}_{23} = [\mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3], \quad \mathbf{v}_2 = \mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2, \quad \mathbf{v}_3 = \mathbf{r}_4 - \mathbf{r}_3. \quad (2.9)$$

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° против часовой стрелки плоскости OYZ, а затем поворота в плоскости OXZ на угол δ против часовой стрелки и отложен из центра 3-го аминокислотного остатка. Координаты центра четвертого остатка как координаты радиус-вектора $\mathbf{r}_4 = C_2\mathbf{v}_2 + \mathbf{r}_3$. C_2 - матрица преобразования этих двух поворотов (Sidorova A.E. et al 2019 (e)):

$$C_2 = \begin{pmatrix} \cos \delta & 0 & -\sin \delta \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin \delta & 0 & \cos \delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \delta & -\sin \delta & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ \sin \delta & \cos \delta & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

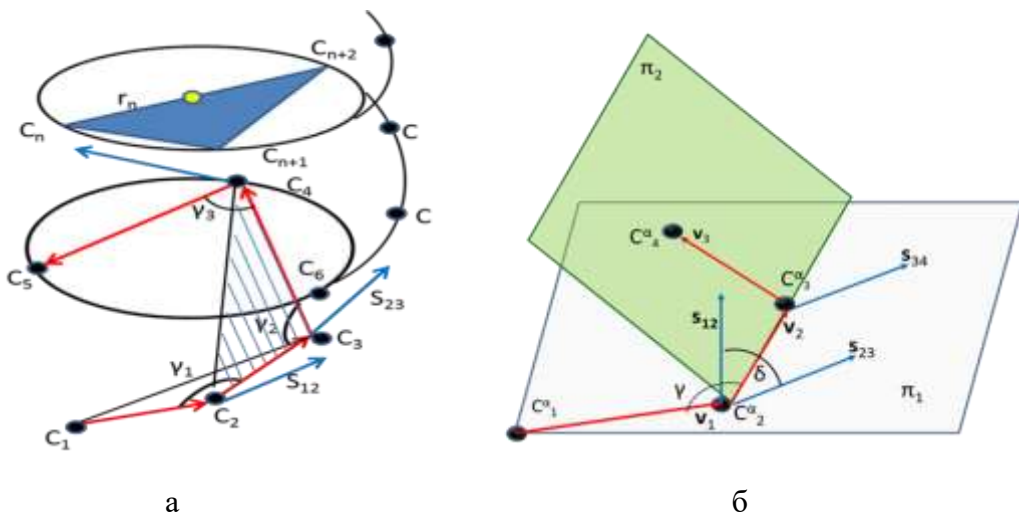


Рис. 2.12. Формирование структур α -спиралей в трехмерном пространстве: а) α -спираль с атомами углерода и углами между последовательно расположенными атомами углерода; б) расчетные плоскости α -спирали (Sidorova A.E. et al 2019 (e))

Координаты центров всех следующих остатков рассчитываются рекуррентно по формулам (Sidorova A.E. et al 2019 (e)):

$$\mathbf{r}_{2n+1} = C_1\mathbf{v}_{2n-1} + \mathbf{r}_{2n}, \text{ где } \mathbf{v}_{2n-1} = \mathbf{r}_{2n} - \mathbf{r}_{2n-1};$$

$$\mathbf{r}_{2n+2} = C_2\mathbf{v}_{2n} + \mathbf{r}_{2n-1}, \text{ где } \mathbf{v}_{2n} = \mathbf{r}_{2n+1} - \mathbf{r}_{2n}, n=2,3,\dots \quad (2.11)$$

На основе модели в 3-хмерном пространстве получены стационарные состояния правой α -спирали, формируемой из левых аминокислотных остатков (рис. 2.13). Графическое изображение получено в программе «Тесplot 360.» Численный расчет производился с использованием компилятора Open CL.

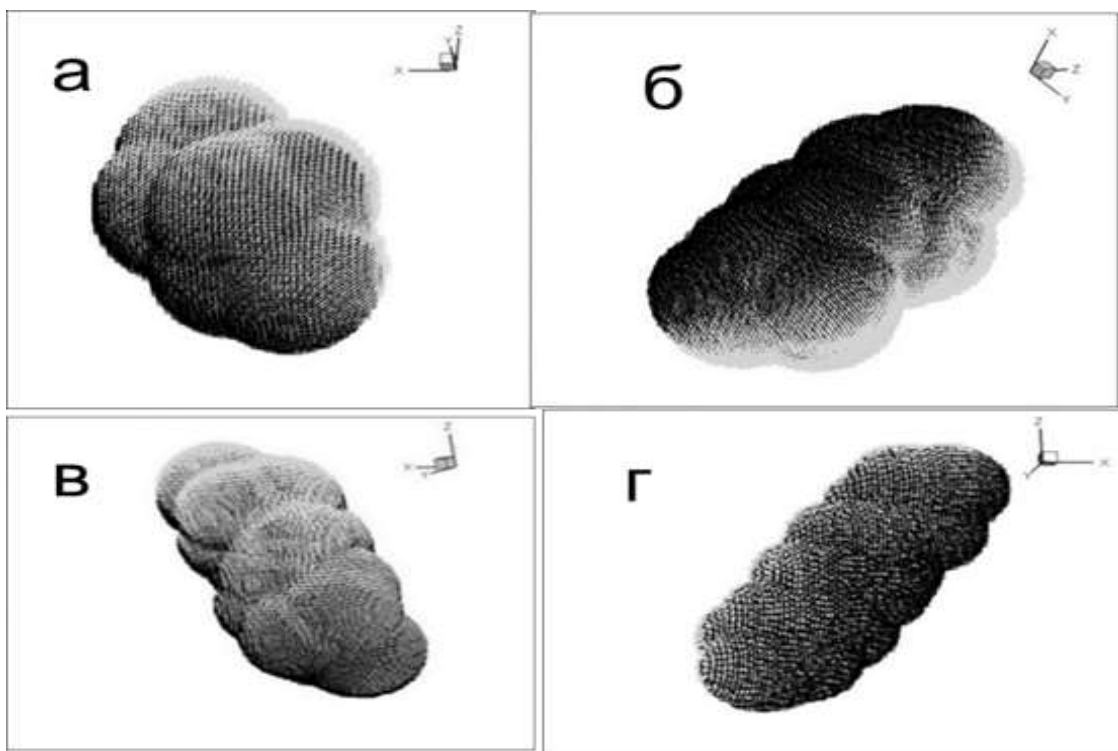


Рис. 2.13. Стационарные состояния правой α -спирали, формируемой из левых аминокислотных остатков: а) 8 остатков, б) 12 остатков, в) 16 остатков, г) 20 остатков (*Sidorova A.E. et al 2019 (e)*)

2.5. Модель формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса

Данный раздел написан по материалам статьи

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

Энтропийная компонента свободной энергии может служить фактором, контролирующим 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 (Tverdislov V. A., Malyshko E. V. 2019, Твердислов В.А. и др. 2022). Переход одномерной структуры к функционально специфичной трехмерной конфигурации связан с «парадоксом Левинталя»: ввиду очень большого числа степеней свободы в развернутой полипептидной цепи молекула имеет очень большое количество возможных конформаций, однако белки сворачиваются спонтанно и в короткие промежутки времени (большинство небольших белков спонтанно сворачиваются за миллисекунды – микросекунды) (Levinthal C. 1969). Этот процесс объясняется наличием энергетической воронки на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом и формирует уникальные структуры, как правило, за миллисекунды, проходя через цепочку локальных минимумов энергии (Шайтан К.В. 2018). Таким образом, решение парадокса возможно на уровне формирования и упаковки вторичных структур белков за счет существенного уменьшения числа подлежащих перебору состояний (Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. 2005).

Разработано множество моделей фолдинга белков, описывающих его динамику в различных пространственных масштабах (например, обзор (Kmieciak S., Gront D., Kolinski M., et. al 2016). Крупнозернистые модели более

эффективны в вычислительном отношении, чем мелкомасштабные, в которых каждый атом рассматривается отдельно, и позволяют моделировать фолдинг более крупных белковых структур. К основным моделям этого типа относят модели динамики движения частиц с использованием метода Монте-Карло (с учетом столкновений) (*Whitelam S., Geissler P.L. J. Chem. Phys. 2007*), модели минимизации энергии ансамбля частиц (*Clementi C., Vendruscolo M., Maritan A., Doman E. 1999*). 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 (*Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. 2005*). Диполь-дипольное взаимодействие наиболее часто моделируется при помощи различных модификаций потенциала Леннарда-Джонса (*Jones, J. E. 1924*).

В предлагаемой модели рассматривается процесс образования белковой структуры, состоящей из нерегулярной части и регулярной спирализованной вторичной структуры (правозакрученной α -спирали) как последовательной перестройки линейной левой цепочки аминокислотных остатков, образующей первичную структуру на рибосомах, в процессе последующей укладки полипептидной цепи в 3-мерную правую α -спираль (*Твердислов В.А. и др. 2022*). Модель относится к крупнозернистым и разработана на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса на базе метода определения хиральности спиральных структур белков (*Sidorova A.E. et al 2019 (a), Sidorova A.E. et al 2019 (б)*) и модели формирования 3-мерной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков (*Sidorova A.E. et al 2019 (в)*). Мономеры белковой структуры - аминокислотные остатки - в модели представлены в виде шаров, положения центров которых определяются координатами атомов α -углеродов (*Твердислов В.А. и др. 2022, Zuev K.A., и др. 2021*).

Для рассматриваемой модели предложен алгоритм формирования вторичной белковой структуры, состоящей из двух участков: нерегулярной и регулярной спиральной (правозакрученная α -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 (*Твердислов В.А. и др.*).

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. Считаем, что в уже сформированной части молекулы положение аминокислотных остатков жестко закреплено, т.е. «эффективная» частица движется как единое целое (*Твердислов В.А. и др. 2022*).

α -Спираль стабилизирована водородными связями между NH-группой и CO-группой четвертого по счету аминокислотного остатка. Будем считать, что взаимодействие каждой частицы α -спирального участка происходит по закону диполь-дипольного взаимодействия с эффективной частицей. 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 (*Твердислов В.А. и др. 2022*). Уравнение движения в центральном поле двух частиц записывается как (*Твердислов В.А. и др. 2022, Zuev K.A., и др. 2021*):

$$\dot{r} = \pm \sqrt{\frac{2}{\mu}(E - U_{eff}(r))}, \quad r(0) = 2Rc \quad (2.12)$$

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 (Твердислов В.А. и др. 2022)

$$U_{eff}(r) = U(r) + L^2 / 2\mu r^2. \quad (2.13)$$

$\mathbf{L} = \mu[\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}]$ – момент импульса относительного движения двух частиц, $U(r)$ – потенциал Леннарда-Джонса (рис. 2.14):

$$U(r) = 4\varepsilon \left(\left(\frac{a}{r} \right)^{12} - \left(\frac{a}{r} \right)^6 \right) \quad (2.14)$$

$\varepsilon = 10^{-20} \text{ Дж}$ (Овчинников Ю.А. 1987) – 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, где $Rc = 2,5 \text{ \AA}$ (радиус аминокислотного остатка); $\mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$ – эффективная масса «квазичастицы» как системы двух частиц с массами m_1 и m_2 .

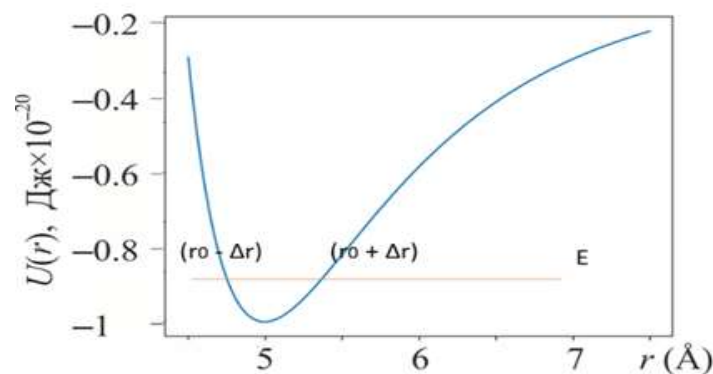


Рис. 2.14. График потенциала двухчастичного взаимодействия при $\varepsilon = 10^{-20}$, $a = 1.78Rc$

Для численного решения задачи, приведем уравнение (2.12) к безразмерным переменным. За масштаб длины принимаем $l_* = 1 \text{ \AA}$. Исходя из

данных о скорости удлинения полипептидной цепи, составляющей в среднем 20 аминокислот за 1 секунду (Pauling L., Corey R.B., Branson H.R. 1951), за масштаб скорости принимаем $v^* = 200 \frac{\text{Å}}{c} = 2 \cdot 10^{-8} \frac{M}{c}$. За масштаб массы принимаем среднюю массу аминокислоты – $m_* = 110 \text{ Да} \cong 18,266 \cdot 10^{-26} \text{ кг}$ (Young, R.; Bremer, H. 1976). Исходя из принятых масштабов массы и скорости, рассчитаем масштаб энергии как характерную кинетическую энергию (Твердислов В.А. и др. 2022, Zuev K.A., и др. 2021): $E_* = \frac{m_*(v_*)^2}{2} \approx 36,532 \cdot 10^{-42} \text{ Дж}$, а также масштаб времени $t^* = \frac{l^*}{v^*} = 0.005c$.

Допуская непрерывность белковой цепи, считаем, что скорость относительного движения соседних частиц, которая определяется формулой (2.12), и по порядку величины совпадает со скоростью удлинения цепи:

$\dot{r} \approx 10^{-8} \frac{M}{c}$. Откуда подкоренное выражение в правой части уравнения (2.12)

должно быть порядка $10^{-16} \frac{M^2}{c^2}$. Это возможно при разности $E - U_{eff}$ порядка 10^{-42} Дж , что соответствует движению частиц вблизи минимума потенциальной ямы, где E – кинетическая энергия (Твердислов В.А. и др. 2022,) (рис. 2.15).

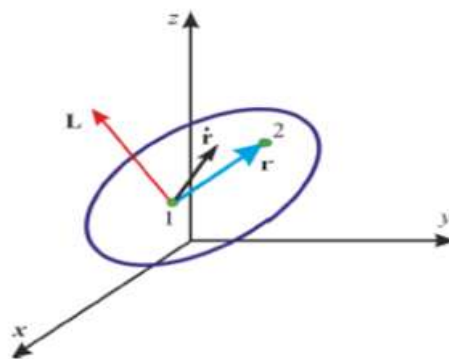


Рис. 2.15. Взаимное расположение векторов r , $(r) \cdot r_1$, r_2 и L для пары частиц. Частицы отмечены цифрами 1 и 2.

Будем считать, что $E = U_{eff}(r_0 + \theta)$, где r_0 – значение аргумента функции $U_{eff}(r)$, при котором она достигает минимума, $r = r_0 + dr$, а θ – максимально допустимое отклонение величины r от r_0 . Учитывая малость величин θ и dr , и используя разложение Тейлора, получим (Твердислов В.А. и др. 2022)

$$E - U_{eff}(r) = U_{eff}(r_0 + \theta) - U_{eff}(r_0 + dr) \approx \frac{1}{2} \frac{\partial^2 U_{eff}}{\partial r^2}(r_0) (\theta^2 - dr^2) \quad (2.15)$$

и подставим полученное выражение в уравнение (2.12)

$$\dot{r} = \sqrt{\frac{1}{\mu} \cdot \frac{\partial^2 U_{eff}}{\partial r^2}(r_0) (\theta^2 - (r - r_0)^2)}. \quad (2.16)$$

Интегрируя (2.16) с условием $r(0) = 2R_c$, получим выражение для модуля радиус-вектора квазичастицы в плоскости, перпендикулярной моменту импульса \mathbf{L} (рис.2.16) (Твердислов В.А. и др. 2022):

$$r(t) = \theta \sin \left(\sqrt{\frac{1}{\mu} \cdot \frac{\partial^2 U_{eff}}{\partial r^2}(r_0)} \cdot t \right) + r(0). \quad (2.18)$$

Азимутальная координата «квазичастицы» в плоскости, перпендикулярной моменту импульса \mathbf{L} , рассчитывается как:

$$\varphi(t) = \frac{L}{\mu} \int \frac{dt}{r^2(t)}. \quad (2.19)$$

Полученные уравнения используются в алгоритме расчета. На α -спиральном участке глубина потенциальной ямы определяется суммарной энергией образования пептидной связи и энергией, затраченной на образование вторичной структуры.

Формирование трёхмерной структуры α -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 (Sidorova A.E. et al 2019 (e)).

Обозначим через \mathbf{r}_1^α и \mathbf{r}_2^α радиус-векторы первого и второго аминокислотных остатков на скрученном участке. Расчет координат центров эффективной частицы производится рекуррентно (Твердислов В.А. и др. 2022):

$$\mathbf{r}^\alpha_{2n+1} = \mathbf{A}_1 \mathbf{d}_{2n-1} + \mathbf{r}^\alpha_{2n}, \text{ где } \mathbf{d}_{2n-1} = \mathbf{r}^\alpha_{2n} - \mathbf{r}^\alpha_{2n-1};$$

$$\mathbf{r}^\alpha_{2n+2} = \mathbf{A}_2 \mathbf{d}_{2n} + \mathbf{r}^\alpha_{2n+1}, \text{ где } \mathbf{d}_{2n} = \mathbf{r}^\alpha_{2n+1} - \mathbf{r}^\alpha_{2n}, n=1, 2, \dots,$$

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

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

$$\mathbf{A}_2 = \begin{pmatrix} \cos \delta & -\sin \delta & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ \sin \delta & \cos \delta & 0 \end{pmatrix}, \quad (2.20)$$

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 (Твердислов В.А. и др. 2022) (2.14).

На рисунке 2.16. представлены этапы формирования белковой структуры, полученные в результате численных расчётов согласно модели. Численный расчет с использованием компилятора Open CL. Графическое изображение выполнено Н.Т. Левашовой и К.А.Зуевым на плат форме Silicon Graphics Personal Iris с помощью программы Insight II and Discover. Алгоритм численного расчета последовательных этапов формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе потенциала Леннарда-Джонса представлен в Приложении 3.

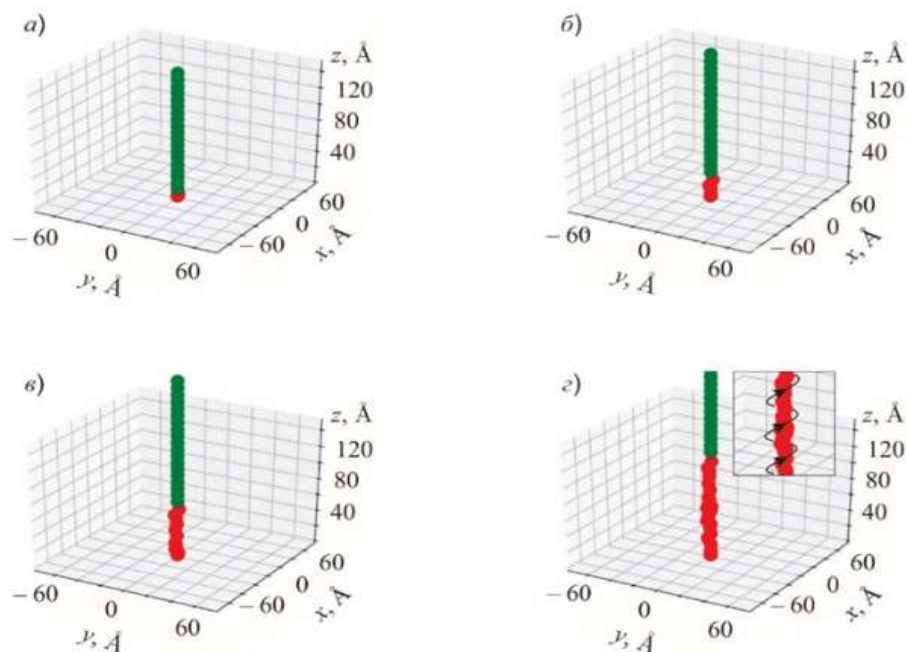


Рис. 2.16 Результат численного моделирования последовательных этапов формирования правой α -спирали (из цепочки левых аминокислотных остатков), включающей нерегулярный и регулярный участки. Зеленым цветом показаны нерегулярные участки, красным α -спиральные участки

Отличительные особенности модели (Твердислов В.А. и др. 2022).

Рассмотрение движения на дне потенциальной ямы позволило упростить алгоритм. Применение данных о пространственном расположении атомов $C\alpha$ в α -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, основанный на использовании потенциала Леннарда-Джонса, 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-мерной структуры правой α -спирали и формирования α -спиральных белковых структур на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса подтверждают теорию формирования знакопеременных хиральных уровней белков.

Результаты и выводы

1. Предложен и разработан принципиально новый метод оценки хиральности спиральных структур белков, дающий информацию о их пространственной конфигурации. Достаточным условием для определения знака хиральности спиральных структур белков является взаимное расположение α -углеродов S_α . Величина угла между векторами d и s позволяет определить направление закрутки: правые α -спирали и спирали 3_{10} располагаются в области $0^\circ \leq \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 90^\circ$, а левые полипролиновые – в области $90^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) \leq 180^\circ$.

2. На основе обработанных данных представлены карты хиральности вторичных структур 7 классов ферментов. На картах хиральности около 90% различных спиральных структур располагаются в области значений углов: правые α -спирали - $15^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 40^\circ$, правые спирали 3_{10} - $10^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 35^\circ$; левые α -спирали - $120^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 125^\circ$, левые спирали 3_{10} - $140^\circ < \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 170^\circ$. Достоверность метода подтверждается анализом реальных структур (проанализировано 17,4 тыс. α -спиралей и 3,5 тыс. спиралей 3_{10}).

3. Метод расчета и оценки хиральности вторичных структур белков реализован посредством компьютерной программы на языке Python 3.7 с использованием библиотеки данных PDB. Данная программа позволяет достаточно быстро (порядка наносекунд) и без использования сложных вычислений определять хиральность молекулярных структур.

4. Показано, что полипептидную цепочку белков (термодинамически неравновесную систему с распределенным по всей длине ресурсом) можно рассматривать в качестве одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии. А, начиная со второго уровня образования α -спирали, формирование структур можно рассматривать в качестве 3-хмерной распределенной активной среды.

5. На основе метода оценки хиральности спиральных белковых структур разработана 3-хмерная модель формирования из полипептидной цепи левых аминокислотных остатков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии - 3-хмерной правой α -спирали..

6. Разработана модель формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Рассматривается процесс образования белковой структуры, состоящей из нерегулярной и регулярной спирализованной частей, как последовательной перестройки линейной цепочки левых аминокислотных остатков в 3-хмерную правую α -спираль. Впервые модель подобного типа основана на принципе хиральности белковых структур.

7. Модели позволили описать процесс перехода первичной полипептидной цепочки белков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии в 3-хмерную структуру распределенной активной среды - α -спираль. Полученные результаты подтверждают концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень структурно-функциональной организации белков в ходе самоорганизации.

Список литературы

1. Алиханиди С.Э., Кузьмин В.Е. Оптимизация количественной оценки асимметрии молекул в рамках метода. Функции Диссимметрии.//Журн. структур. химии. 2000, Т. 41, № 4, С. 795 – 804
2. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений. М.: Мир, 2015, 331 с.
3. Белик А.В., Потемкин В.А. Модифицированная модель DENSON в оценке относительной плотности веществ. // Журн. физ. химии. 1992, Т. 66, №. 1, С. 140 – 142
4. Ефимов А.В. Стандартные конформации полипептидной цепи в нерегулярных участках белков.// Молекуляр. Биол., 1986, Т. 20, С. 250–260
5. Зоркий П.М., Афолина Н.Н. Симметрия молекул и кристаллов. М.: Изд-во Моск. унта, 1979, 176 с.
6. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия. Т. 2. М., 1984, 496 с.
7. Кузьмин В.Е., Стельмах И.Б. // Журн. структур. Химии, 1987, Т. 28, № 4, С. 45-49
8. Леммлейн Г.Г. Наблюдения над скрученными кварцами // Изв. АН СССР. Отд. математики и естественных наук, 1937, С. 937-964
9. Леммлейн Г.Г. Относительное число правых и левых кристаллов кварца // Зап. Минералогического об-ва. 1944, ч. 73, Вып. 2-3, С.94-100.
10. Лузанов А.В., Иванов В.В., Миняев Р.М. Индексы дисимметрии на основе оптической вращательной поляризуемости хиральных молекул. // Журнал структурной химии, 1998. Т. 39, № 2, Р. 319-327
11. Марков В.М., Потемкин В.А., Белик А.В. Количественная оценка степени симметрии и хиральности молекулярных структур. // Журн. структ. химии. 2001, Т. 42, №. 1, С. 91 – 99
12. Марценюк М.А., Фуфачев М.А. Параметризация хиральности и оптическая активность нанокompозитов // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки, 2013, №. 2 (170), С. 22-32

13. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М., 1987 815 с.
14. Пригожин И., Кондепуди Д. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур. М., 2002, 461 с.
15. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. // Биофизика. 2013, Т. 58, № 1, С. 159 – 164
16. 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.
17. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 2005, 456 с.
18. Хаусдорф Ф. Теория множеств. М.-Л.: ОНТИ, 1937, 306 с.
19. Шайтан К.В., Ложников М.А., Кобельков Г.М. релаксационный фолдинг и принцип минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений в вязкой среде // Биофизика, 2016, Т. 61, № 4, С. 629-637.
20. Шайтан К.В. О ландшафтах свободной энергии для макромолекул, формирующих уникальную пространственную структуру. Биофизика. 2018, т. 63, вып. 5, С. 850–858
21. Avnir D., Hel-Or H.Z., Mezey P.G. Symmetry and chirality: Continuous measures//The Encyclopedia of Computational Chemistry. 1998, V. 4, P. 2890-2901
22. Barlow, D.J. and Thornton, J.M. Helix geometry in proteins. //J. Mol. Biol. 1988, 201, pp. 601–619
23. Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., et al. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, 2000, 28, 235-242.
24. Branden, C.-I. & Tooze, J.. Introduction to Protein Structure, Garland Publishing, New York, 1999

25. Brant D.A., Schimmel P.R. Analysis of the Skeletal Configuration of Crystalline Hen Egg-White Lysozyme. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1967, V. 58, P. 428
26. Buda A.B., der Heyde T.A., Mislow K. On quantifying chirality // Angewandte Chemie International Edition. 1992, V. 31, N. 8. P. 989 – 1007
27. Cartailier JP, Luecke H. Structural and functional characterization of π -bulges and other short intrahelical deformations. Structure. 2004;12:pp.133–44
28. Chothia C. Conformation of twisted β -pleated sheets in proteins. // J. Mol. Biol. 1973, V. 75, P. 295 – 302
29. Chothia, C., Levitt, M., and Richardson D. Helix to helix packing in proteins. // J. Mol. Biol. 1981, 145, pp. 215- 250
30. Chothia, C., Levitt, M., and Richardson D. Structure of proteins: packing of α -helices and pleated sheets. // Proc. Natl. Acad. Sci. 1977. 7 , PP.4130- 4134
31. Clementi C., Vendruscolo M., Maritan A., Domany E. Proteins: Structure, Function, and Genetics. // Folding Lennard-Jones proteins by a contact potential. 1999. 37 P.544
32. Corey R.B. Pauling L. Molecular Models of Amino Acids, Peptides, and Proteins. // Review of Scientific Instruments. 1953, V.24, N. 8, P. 621-627
33. Creighton T. Protein: Structures and Molecular Properties. New York. W.H.Freeman 1993
34. Crick, F. H. C. Is α -keratin a coiled coil? Nature, 1952, 170, pp.882- 883,
35. Crick, F. H. C. The Fourier transform of a coiled- coil. Acta Crystallogr. 1953, 6, pp. 685- 689.
36. Crick, F. H. C. The packing of α -helices: simple coiled- coils. Acta Crystallogr. 1953, 6, pp.689- 697
37. Davison G. S., McDowell J. M., Holden D. J., Jackson M., Levin M. L. Formin Is Associated with Left-Right Asymmetry in the Pond Snail and the Frog Angus Current Biology 2016, V. 26, P.654–660
38. Dean J.A. Lange's Handbook of chemistry (15th edition). – McGraw-Hill: New York. 1998, 1291 p.

39. Du Y. et al. Orthogonalization of block variables by subspace-projection for quantitative structure property relationship (QSPR) research // Journal of chemical information and computer sciences. 2002, V. 42, N. 5, P. 993 – 1003
40. Durak G. M., Taylor A. R., Walker C. E., Probert I., de Vargas C., Audic S., Schroeder D., Brownlee C., Wheeler G. L., A role for diatom-like silicon transporters in calcifying coccolithophores. // Nat. Commun., 2016, V. 7, P. 10543
41. Fodje, M. N., Al-Karadaghi, S. Occurrence, conformational features and amino acid propensities for the pi-helix. // Protein Eng. 2002, 15, P. 353–358
42. Fowler P.W. Quantification of chirality: Attempting the impossible. Symmetry: Culture and Science. 2005, V. 16, N. 4, P. 321 – 334
43. Gilat G. Chiral coefficient—a measure of the amount of structural chirality // Journal of Physics A: Mathematical and General. 1989, V. 22, N. 13, P. 545-550
44. Gilat G., Schulman L.S. Chiral interaction, magnitude of the effects and application to natural selection of L-enantiomer. // Chemical physics letters. 1985, V. 121, N. 1-2, P. 13 – 16
45. Guye P.A. Influence de la constitution chimique des derives du carbone sur le sens et les variations de leur pouvoir rotatoire. // Compt. Rendus. 1890, V. 110, P. 714 – 716
46. Guye P.A. Sur le pouvoir rotatoire des corps appartenant a une serie homologue. // Compt. Rendus. 1893, V. 116, P. 1451 – 1454
47. Hardy JA, Walsh ST, Nelson HC. Role of an α -helical bulge in the yeast heat shock transcription factor. // J Mol Biol. 2000;295, pp. 393–409
48. Heinz DW, Baase WA, Dahlquist FW, Matthews BW. How amino acid insertions are allowed in an α -helix of T4 lysozyme. // Nature. 1993, 361, pp. 561–564
49. Janssens S. et al. Alternative Kullback–Leibler Information Entropy for Enantiomers . // J. of Physical Chemistry A. 2009, V. 114, N. 1, P. 640 – 645
50. 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.
51. Kabsch W., Sander C. Dictionary of protein secondary structure: Pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. // *Biopolymers*, 1983. V. 22, N. 12, P. 2577–2637
52. Katritzky A.R., Sild S., Karelson M. General quantitative structure– property relationship treatment of the refractive index of organic compounds. // *J. of chemical information and computer sciences*. 1998. Vol. 38. No. 5. P. 840 – 844
53. Keefe LJ, Sondek J, Shortle D, Lattman EE. The α -aneurism: a structural motif revealed in an insertion mutant of Staphylococcal nuclease. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993, 90, pp. 3275–9
54. Kelvin W. T. Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light. London: C. J. Clay and sons, 1904, 618 p.
55. Kmiecik S., Gront D., Kolinski M., et. al. Chem. Rev. // *Coarse-Grained Protein Models and Their Applications*. 2016. 116. P. 7898
56. Kullback S., Leibler R.A. On information and sufficiency // *The annals of mathematical statistics*. 1951, V. 22, N. 1, P. 79-86
57. Kutulya L.A. et al. Quantitative aspects of chirality. III. Description of the influence of the structure of chiral compounds on their twisting power in the nematic mesophase by means of the dissymmetry function. // *J. of physical organic chemistry*. 1992, V. 5, N. 6, P. 308 – 316
58. Kuz'min V.E. et al. Quantitative aspects of chirality. I. Method of dissymmetry function. // *J. of physical organic chemistry*. 1992. V. 5, N. 6, P. 295 – 298
59. 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, 1969), p. 22.
60. Lupas A., Gruber M. The structure of alpha-helical coiled coils // *Adv Protein Chem.*, 2005, 70, P.37-78

61. Luzanov A.V. Positive chirality measures from chiroptical pseudoscalars: applications to carbon-containing molecular systems. //Functional materials. 2015, V. 22, N. 3, P. 355 – 364
62. Luzanov A.V., Nerukh D. Simple one-electron invariants of molecular chirality. //Journal of mathematical chemistry. 2007, V. 41, N. 4, P. 417 - 435.
63. Luzanov A.V., Nerukh D. Complexity and chirality indices for molecular informatics: differential geometry approach.//Functional Materials. 2005, V. 12, N. 1, P. 55 - 64.
64. Martin W. Scheeler¹, Wim M. van Rees, Hriday Kedia, Dustin Kleckner¹, William T. M. Irvine. Complete measurement of helicity and its dynamics in vortex tubes. //Science. 2017, V. 357, Issue 6350, P. 487-491
65. McClelland H.E., Jurs P.C. Quantitative structure – property relationships for the prediction of vapor pressures of organic compounds from molecular structures.// J. of Chemical Information and Computer Sciences. 2000, V. 40, N. 4, P. 967 – 975
66. Mezey P.G. The proof of the metric properties of a fuzzy chirality measure of molecular electron density clouds // Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. 1998, V. 455, N. 2 – 3, P. 183-190
67. Novotny M., Kleywegt G.J., A Survey of Left-handed Helices in Protein Structures. // J. Mol. Biol. 2005, 347, pp. 231–241
68. Pauling L, Corey RB. A Proposed Structure for the Nucleic Acids. //PNAS. 1953, V.39, No.2, P. 84–97
69. Pauling L, Corey RB. Compound helical configurations of polypeptide chains: structure of proteins of the α -keratin type. // Nature 1953, 171, pp. 59–61
70. Pauling, L., Corey, R.B. Atomic coordinates and structure factors for two helical configurations of polypeptide chains. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1951, V. 37, P. 235–240
71. Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures. 2.Symmetry groups and the tetrahedron//J. of the American Chemical Society. 1993, V.115. N.18. P.8278 – 8289

72. Peng X.L. et al. Impersonality of the connectivity index and recombination of topological indices according to different properties // *Molecules*. 2004, V. 9, N. 12, P. 1089 – 1099
73. Petitjean M. Chiral mixtures. // *Journal of Mathematical Physics*. 2002, V. 43, N. 8, P. 4147-4157
74. Petitjean M. Chirality and symmetry measures: A transdisciplinary review // *Entropy*. 2003, V. 5, N. 3, P. 271 – 3124
75. Petock, J. M., Torshin, I. Y., Weber, I. T. & Harrison, R. W.. Analysis of protein structures reveals regions of rare backbone conformation at functional sites. // *Proteins: Struct. Funct. Genet*. 2003, 53, pp. 872–879
76. Pinsky M. et al. Analytical methods for calculating continuous symmetry measures and the chirality measure // *J. of computational chemistry*. 2008, V. 29, N. 16, P. 2712 – 2721
77. Pinsky M. et al. Continuous symmetry analyses: Cnv and Dn measures of molecules, complexes, and proteins // *J. of computational chemistry*. 2013, V. 34, N. 1, P. 2-9
78. Rackham OJ, Madera M, Armstrong CT, Vincent TL et al. The evolution and structure prediction of coiled coils across all genomes. // *J Mol Biol*. 2010. 403, pp. 480–93
79. Ramachandran, G.N., Sasisekharan, V. Conformation of polypeptides and proteins. // *Adv. Protein Chem.*, 1968, V. 7, P. 283–438
80. Randic M. Characterization of molecular branching // *J. of the American Chemical Society*. 1975, V. 97, N. 23, P. 6609 – 6615
81. Randic M. Graph theoretical descriptors of two-dimensional chirality with possible extension to three-dimensional chirality // *J. of chemical information and computer sciences*. 2001, V. 41, N. 3, P. 639 -649
82. Randic M. Novel graph theoretical approach to heteroatoms in quantitative structure – Activity relationships // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 1991, V. 10, P. 213 – 227

- 83.Randic M., Razinger M. Molecular shapes and chirality // J.of chemical information and computer sciences. 1996, V. 36, N. 3. P, 429 – 441
- 84.Raos G. Degrees of chirality in helical structure//Macromolecular theory and simulations. 2002, V. 11, N. 7, P. 739 – 750
- 85.Rassat A. Un critere de classement des systèmes chiraux de points a partir de la distance au sens de Hausdorff // Comptes-rendus des séances de l'Académie des sciences. Serie 2, Mécanique-physique, chimie, sciences de l'univers, sciences de la terre. 1984, V. 299, N. 2, P. 53 – 55
- 86.Richardson J.S. The anatomy and taxonomy of protein structure // Advances in protein chemistry. 1981, V. 34, P. 167-339
- 87.Rosenberg R. A. Spin-Polarized Electron Induced Asymmetric Reactions in Chiral Molecules. //Topics in current chemistry, 2010, V.298., P. 279-306
- 88.Ruch E., Schönhofer A. Näherungsformeln für spiegelungsantimetrische Moleküleigenschaften // Theoretica chimica acta. 1968, V. 10, N. 2, P. 91-110
- 89.Ruch E., Schönhofer A. Theorie der chiralitätsfunktionen // Theoretica Chimica Acta. 1970, V. 19, N. 3. P. 225-287.
- 90.Rücker G., Rücker C. On topological indices, boiling points and cycloalkanes. //J. of chemical information and computer sciences. 1999, V. 39, N. 5, P. 788 – 802
- 91.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 (a), V. 64, No. 2, P. 155-166.
- 92.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 (6), V. 83, N. 1, P. 85–90 .
- 93.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 (B), V.74(3), P.213-226.

94. 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.
95. 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
96. Sidorova Alla, 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.
97. Turner B.E., Costello C.L., Jurs P.C. Prediction of critical temperatures and pressures of industrially important organic compounds from molecular structure. // *J. of chemical information and computer sciences*. 1998, V. 38, N. 4, P. 639 – 645
98. Tverdislov V A, Malyshko E V. On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter. // *Physics Uspekhi*, 2019, V.62, N. 4, P. 354-363
99. Waigh T. *Applied Biophysics: A Molecular Approach for Physical Scientists*. // John Wiley & Sons, Ltd, 2007, 436 p.
100. Weaver TM The pi-helix translates structure into function. // *Protein Science*. 2000, 9 (1), P. 201–206.
101. Whitelam S., Geissler P.L. *J. Chem. Phys.* // Avoiding unphysical kinetic traps in monte carlo simulations of strongly attractive particles. 2007. 127. P. 154101
102. Yaffe D., Cohen Y. Neural network based temperature-dependent quantitative structure property relations (QSPRs) for predicting vapor pressure of hydrocarbons. // *J. of chemical information and computer sciences*. 2001, V. 41, N. 2, P. 463 – 477
103. Young J. R., Henriksen K. Biomineralization within vesicles: The calcite of coccoliths. // *Rev. Mineral. Geochem.*, 2003, V. 54, P. 189–215
104. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures // *Journal of the American Chemical Society*. 1992, V. 114, N. 20. P. 7843-7851

105. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures. 2. Symmetry groups and the tetrahedron. //J.of the American Chemical Society. 1993, V. 115, N. 18, P. 8278 -8289
106. Zhao T. et al. Graph theoretical representation of atomic asymmetry and molecular chirality of benzenoids in two-dimensional space // PLOS ONE. 2014, V. 9, N.7.
107. Zuev K.A., Levashova N.T., Malyshko E.V., Sidorova A.E., Tverdislov V.A. A Model of a Protein α 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
108. <http://petitjeanmichel.free>.
109. The Protein Data Bank. URL: <http://www.rcsb.org/>
110. <http://www.wwpdb.org/documentation/file-format>

ГЛАВА 3.

Автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем как иерархии активных сред - сопряженных природной и антропогенной подсистем

3.1. Математические методы моделирования урбоэкосистем

В контексте исторической динамики расселения *Homo sapiens* постепенно сформировались структурные пространственные неоднородности. И в значительной степени эта неоднородность объясняется формированием городов и связанными с ними социально-экономическими отношениями прилегающих территорий. Рост численности населения, особенно в промышленных и экономических центрах, играет доминирующую роль в расширении городов во всем мире и создает пространственно локальные и крайне неравномерные условия расселения. Согласно (*United Nations. World Urbanization Prospects: The 2011 Revision*), в 2010 году уровень урбанизации превысил 50%. Показано, что на урбанизированных территориях к 2050 г. будет проживать 70% населения Земли (*United Nations. World Urbanization Prospects, 2014*).

Особенности эволюционного развития сделали УЭС существенно нелинейными сложными системами, с большим трудом поддающимися математическому моделированию, заведомо необходимому для выработки цивилизационно приемлемой траектории их управляемого устойчивого развития. Вместе с тем, даже упрощенные модели, базирующиеся на разумных междисциплинарных посылах, позволяют осмыслить принципиальные особенности их развития. Изучение закономерностей развития урбоэкосистем (УЭС) позволяет не только создавать новые способы организации городского пространства, обеспечивающие эффективное взаимодействие и сбалансированное развитие всех сфер жизни УЭС, но и прогнозировать эволюцию этих территорий.

Первой глобальной динамической моделью является модель Форрестера (*Форрестер Дж. 2003*), которая позволила оценить факторы материального уровня жизни, плотности населения и загрязнения территории - основные уровни структуры системы. В основе модели лежала идея: все изменения обуславливаются «петлями обратных связей». Применительно к оценке разности между темпом рождаемости и темпом смертности рассматривались верхняя петля - темп рождаемости и нижняя петля - темп смертности; петли обратных связей описывали влияние численности населения на капиталовложения и уровень фондов; в области загрязнения окружающей среды петля отрицательной обратной связи - регулятор поглощения загрязнения, а петля положительной обратной связи - накопление загрязнений; в области ресурсов петли отрицательной обратной связи - регуляторы стабилизации численности населения в зависимости от природных ресурсов. В модели для основных переменных используются дифференциальные уравнения типа: $\frac{dy}{dt} = y^+ - y^-$, где y^+ - положительный темп скорости переменной y , включающий факторы, вызывающие рост переменной y ; y^- - отрицательный темп скорости, включающий факторы, вызывающие убывание переменной y . Применительно к урбанизированным территориям эта модель как модель изменения плотности населения имеет вид (*Махов С.А. 2005*)

$$\frac{dP}{dt} = P(B - D),$$

где P - переменная населения; $B = B(C, F, P_P, Z_S) = c_B \cdot B_C(C) \cdot B_F(F) \cdot B_P(P_P) \cdot B_Z(Z_S)$ - темп рождаемости; $D = D(C, F, P_P, Z_S) = c_D \cdot D_C(C) \cdot D_F(F) \cdot D_P(P_P) \cdot D_Z(Z_S)$ - темп смертности; C, F, P_P, Z_S - факторы материального уровня жизни, относительного уровня питания (количество пищи на человека), относительной плотности населения, относительного загрязнения. Для анализа плотности населения в городах широко используются экспоненциальные модели (например, *Helbich M., Leitner M2010*).

В ряде моделей рассматривается влияние географических условий на расширение городов и создание приемлемых социально-экономических условий проживания. Например, модели расширения границ Шанхая (*Jinghui Li, et al 2017, Lizhong Hua et al 2014, Liang, P. et al 2011, Cao, A.L. et al 2008*). Было показано, что увеличение спроса на улучшение качества жизни способствует еще более интенсивному использованию земли для удовлетворения этих потребностей (*Chen J.L, Ga, J.L., Chen W. 2016. Wei Y.D. 2015*). А численность и плотность населения являются основными факторами, влияющими на расширение территорий городов (*Jinghui Li et al 2017*), что приводит к изменению структуры и функций городских геобиоценозов и прилегающих территорий (ландшафта, биогеохимических и гидрологических циклов, трофических сетей, динамики популяций) (*Qureshi S., Haase D. 2014, Larondelle N., Lauf S. 2016, Haase D., et al. 2014, Yang G., et al. 2011, Hutchison L., et al. 2015*).

В (*Wu J. et al 2002*) для пространственного моделирования городского ландшафта и конкуренции растений на этой территории применена модель типа модели Лотки–Вольтерра с включением пространственных вариаций в топографию грунтовых вод. Ландшафтные модели на основе уравнений регрессии и частичных наименьших квадратов (*Yongjiu Feng et al 2016, Feng Y. et al. 2016*) были использованы применительно к динамике роста городов в пригородах Шанхая с 1992 по 2008 годы (*Feng Y. et al. 2016*). В (*Mohammadil M. et al 2013*) предложена модель развития городов, основанная на системе принятия комплексных управленческих решений. При этом были учтены факторы пространственной неоднородности распределения исследуемых территорий в зависимости от расположения автомобильных дорог, городской инфраструктуры и жилых районов. В (*Vaz E., J.J.Arsanjani. 2015*), рассматривается вероятность изменения площади городов и уменьшения площадей естественных геобиоценозов в зависимости от численности и плотности населения. Показано, что адекватные управленческие решения в вопросе расширения городской территории позволяют сформировать

структурно-функциональную целостность урбанизированных территорий как единой системы и сохранность природных геобиоценозов (*Yongjiu Feng et al 2016, Mohammadil M. et al 2013*).

Клеточные автоматы как метод дискретно-событийного моделирования достаточно широко применяется для пространственно-временного моделирования урбоэкосистем. С помощью данного метода удалось смоделировать процесс роста территорий различных городов мира и предложить прогнозы их развития. Например, модели роста городов в КНР и прогноз их развития до 2030 года (*Yin C., et al 2012, Hua L., et al 2014*), расширения городской агломерации Исфахан, Иран (*Bihamta N., et al 2014*). В ряде работ при моделировании роста городов используется интеграция теории клеточных автоматов и нейронных сетей. Например, для исследования (с прогнозом до 2024 г.) Dongguan City, China (*Xinmin Zhang. 2016, Sharaf Alkheder, Jie Shan. 2005*). В моделях учитывались типы земель по назначению, а также социально-экономические факторы (удаленность территорий от железнодорожных станций, автодорог и т.д.) и рассчитывается влияние нейронов системы на отдельный нейрон. Применение теории фракталов для описания морфологии городских паттернов позволяет исключить представления об однородном пространстве (например, *Frankhauser P. 1998*).

Таким образом, модели развития городских систем показывают высокую результативность в решении проблем урбанизации. Однако данные методы позволяют описывать развитие города с точки зрения пространственной и социально-экономической структуры, но не учитывают нелинейный эффект взаимодействия многочисленных антропогенных и природных факторов в границах описываемой системы.

3.2. Теоретические основы создания пространственно-временной модели самоорганизации урбоэкосистем как иерархии активных сред

Для УЭС характерны общие закономерности многоплановых перекрестных антропогенных воздействий, генерируемых территориально связанными промышленными и жилыми объектами, буферная емкость природных подсистем, значительная фрагментированность антропогенных воздействий и гебиоценозов. Эти особенности развития УЭС способны формировать в границах УЭС необратимые системные процессы. Необходимой предпосылкой возникновения эффекта самоорганизации в границах природно-антропогенных экосистем является синергетическое соответствие социума, биотических и абиотических факторов, т.е. биологической, геохимической, гидрологической и физической ипостасей экосистемы масштабам антропогенного воздействия (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016*). УЭС определяется как пространственно-распределенная среда относительно взаимосвязей между подсистемами. В случае доминирования природных процессов экосистема способна к естественной самоорганизации, а в случае доминирования антропогенных процессов возникают, как правило, необратимые системные процессы (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016, Сидорова А.Э., 2017*). В настоящее время данный вид экосистем, в отличие от природных, характеризуется высокой скоростью роста, активным энерго- и массообменом, а также значительной средней плотностью народонаселения. Перечисленные условия снижают «буферную емкость» природных подсистем и увеличивают нелинейность, а значит и неустойчивость, системных процессов (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016, Levashova N. 2017, Сидорова А.Э., 2017*). Особое место в этом ряду занимает контринтуитивный характер реакции природных систем на внешнее (антропогенное) воздействие, определяемый степенью структурно-функциональной сложности системы: чем сложнее

структура экосистемы, тем большему количеству перемежающихся устойчивых и неустойчивых состояний одновременно она может быть подвержена (мультистабильность) (Сидорова А.Э., Твердислов В.А. 2011, Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016, Levashova N. 2017, Сидорова А.Э., 2017). Чем выше процент разрушения природной подсистемы УЭС, определяемый обратимостью системных процессов, тем дальше территориально распространяются последствия негативного антропогенного воздействия.

Для поддержания естественной самоорганизации необходимо (Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016, Сидорова А.Э., 2017):

- воспроизводство основных компонентов природной среды, обеспечивающего баланс вещества и энергии в системе;
- соответствие степени био- и геохимической активности лито-, гидро- и атмосферы (в том числе наличие условий для миграции продуктов техногенеза) масштабам производственных и коммунально-бытовых загрязнений природной среды;
- соответствия степени гидрологической и физической (ландшафтной) устойчивости экосистемы уровню техногенного воздействия.

Вместе с тем, УЭС, особенно крупные города и промышленные центры, неспособны обеспечить условия естественной самоорганизации, что формирует необходимость анализа системной устойчивости. Кроме того, в неравновесных системах, к которым принадлежат природно-антропогенные УЭС, при одном и том же наборе начальных условий и малых неоднородностей (при нормальных условиях функционирования), в отличие от равновесных систем, увеличивается взаимовлияние составляющих элементов. При этом возрастает множество возможных траекторий развития, обусловленных принципами самоорганизации – петлями отрицательных и положительных обратных связей (Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016). Термодинамическая неравновесность,

нелинейность, бифуркационное развитие - синергетическая база самоорганизации УЭС в модели активной среды (Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015, Sidorova A.E. et al. 2016, Levashova N. 2017).

За счет прямых и обратных связей в общей системе УЭС допустимы два основных варианта развития эффекта:

- усиление антропогенного воздействия (доминирует положительная обратная связь), способствующее формированию самоподдерживающегося и распространяющегося возбуждения среды;
- ослабление автоволнового фронта (доминирует отрицательная обратная связь), приводящее к его разрыву или уничтожению.

Первый вариант – результат расширения территории УЭС. Именно таким образом происходит формирование мегаполисов (рис. 3.1 б, в). Аналогично происходит пространственно-временное развитие микромицетов – самой крупной группы слизевиков, тело которых является гигантской многоядерной клеткой, распространяющейся в направлении ресурса со скоростью порядка 10 мкм/с (Stephenson S. L. et al. 1992). (рис. 3.1 а).

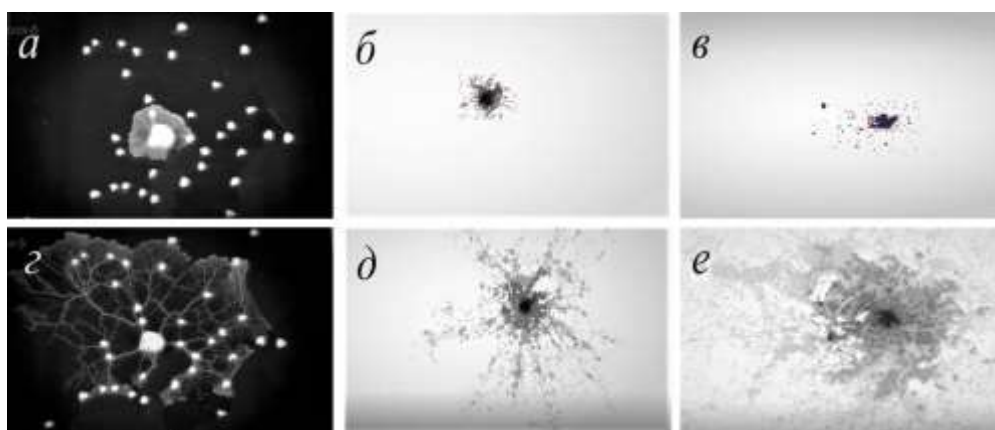


Рис.3.1. Пространственно-временное распределение микромицетов (а, г) (<https://www.youtube.com/watch?v=MosO2HpJkBo>), Парижа (б, д) и Москвы (в, е) зависимости от наличия ресурса (<https://bestmaps.ru>)

Анализ взаимодействия природно-антропогенных связей позволяет определить источники нарушения системной устойчивости. Для реализации этого подхода была разработана «Схема взаимодействия прямых и обратных

природно-антропогенных связей» (рис. 3.2), позволяющая оценить взаимовлияние сопряженных подсистем с учетом наиболее существенных природно-антропогенных факторов в гидро-(подземные воды) и литосферах (почво-грунты).

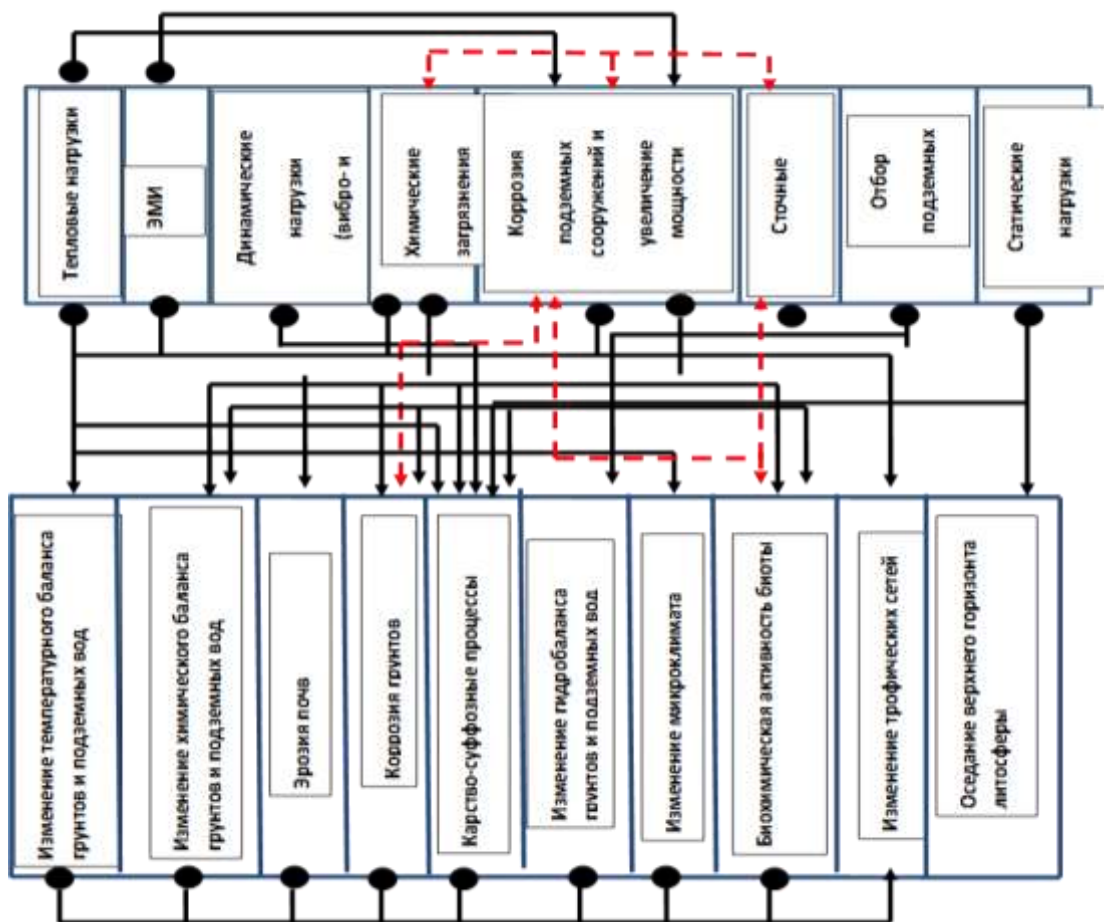


Рис. 3.2. Схема взаимодействия прямых и обратных (положительных и отрицательных) природных и антропогенных связей: черные стрелки – прямые связи; пунктирные стрелки - обратные связи

Геофизические техногенные поля (тепловые, механические и электромагнитные) охватывают практически всю верхнюю часть литосферы в пределах городских агломераций и промышленных центров и оказывают перекрестное влияние на формирование гидробаланса, гео- и биохимические параметры сред. Так, акустические (шумовые, вибрационные) поля и поля индуцированной сейсмичности в ряде случаев генерируют необратимые процессы, поскольку охватывают верхнюю часть литосферы в пределах городских агломераций (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015*).

Оседание верхнего горизонта литосферы включает общее возможное тектоническое движение местности, необратимое уплотнение грунтов под действием статических нагрузок, техногенных вибраций и снижения уровня подземных вод. В условиях мегаполисов скорость проседания поверхностного слоя литосферы для слабых глинистых грунтов может достигать величины до 3 мм в год (*Безопасность России. 1999*). Изменение плотности почв влечет за собой изменение высоты капиллярного подъема и, следовательно, изменение растительного покрова

Для УЭС характерно антропогенное изменение физико-механических свойств почво-грунтов и подземных вод. По сравнению с атмосферой и водами суши почва как часть окружающей среды гораздо более уязвима в отношении антропогенных воздействий, что обусловлено ее гетерогенностью. Нарушение физико-химических параметров почв (движение солевого раствора грунтовых вод по ионообменнику, чередование процессов сорбции-десорбции растворенных почвой веществ, вызванное изменением температуры и т.д.) с большой вероятностью может привести к качественному и количественному дисбалансу трофических сетей (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015*).

Подземные воды составляют 14%, от мировых запасов пресной воды на планете, а в некоторых странах - до 70-100% (*Трофимов В.Т. 2002*). Амплитуды колебаний уровня подземных вод на урботерриториях значительно выше, чем в равновесных и слабо неравновесных естественных экосистемах, и, как правило, не подвержены сезонным изменениям. По мере роста интенсивности антропогенных нагрузок на водный бассейн возможно образование гидродинамической, температурной, гидрохимической и гидробиологической аномалий (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015*). В этих условиях даже при максимальной влагоемкости возможно нарушение водного режима почв (матричный потенциал в единицах $pF = \lg$ - сила удерживания воды почвой, эквивалентная высоте водяного столба в см) (*Кузнецов А.Е. 2006*) (табл.3.1).

Таблица 3.1. Характеристики почв (по данным Кузнецов А.Е. 2006)

Тип почвы	Плотность некоторых типов почв		Сила удерживания воды почвой	
	Плотность, г/см ³	Наименьшая плотность, г/см ³	Высота капиллярного подъема, см	pF
Торф верхний	0,08-0,13	0,08	60-70	1,78-1,85
Торф низинный	0,2-3	0,2	60-90	1,78-1,95
Песок мелкозернистый	1,6-1,7	1,6	12-20	1,08-1,30
Супесь	1,4-1,6	1,4	40-60	1,60-1,78
Суглинок	1,4-1,5	1,4	100-150	2-2,18
Глина	1,5-1,8	1,5	200-300	2,30-2,48

Характерной особенностью крупных городских агломераций является нарушение теплового режима на глубине до 100-300 м (*Безопасность России. 1999*). при этом температура пород и подземных вод часто превышает фоновую на 10-40⁰С, а под «горячим производством», в зонах выработки, подземных транспортных и др. коммуникаций - 60-100⁰С (*Безопасность России. 1999*). Это приводит к нарушению физико-химических свойств среды, росту многопрофильных воздействий загрязняющих веществ и скорости биодеструкции (увеличение температуры верхнего слоя литосферы на 10⁰С ведет к увеличению скорости биодеструкции в 1,5-2 раза) (*Кузнецов А.Е. 2006*). Если источник тепла находится вблизи уровня грунтовых вод, наблюдается конвективный перенос тепла, что приводит к расширению зон тепловых аномалий до 30-50%, в зависимости от скорости потока подземных вод. При скорости течения потока более 0,2 м/с колонии прикрепленных диатомовых, нитчатых зеленых водорослей способны подниматься со дна на 10-15 см и перемешиваться в потоке, а при скорости менее 0,1 м/с – происходит их осаждение в виде плотного донного осадка (*Кузнецов А.Е. 2006*). Радиус негативного воздействия на почво-грунты и подземные воды в районах расположения свалок твердых бытовых отходов составляет 2-3 км, что влечет изменение теплового баланса (до 0,05 км в глубину), угнетение растительного покрова (до 0,15 км), свойств естественных геохимических

барьеров (рН, глеевые, сорбционные), донных отложений (*Трофимов В.Т. 2002*).

Загрязнение подземных вод влияет на изменение свойств естественных геохимических барьеров (рН, глеевые, сорбционные), гидродинамических ловушек (бессточные водоемы, болота), донных отложений. В этих условиях, даже при максимальной влагоемкости, происходит нарушение гидробиологических процессов (вода менее доступна для всасывания растениями, снижается активность почвенных бактерий) (*Кузнецов А.Е. 2006*). Абиотическая трансформация загрязняющих веществ осуществляется путем окисления, фотолитиза, гидролиза, каталитического разложения органики на минеральной матрице почвы, в т.ч. в присутствии тяжелых металлов, а биотрансформация - под воздействием живых организмов, Катализаторами процесса полимеризации в ряде случаев являются Mn^{3+4+} и Fe^{3+2+} , особенно для рН в интервале 4-8 (*Кузнецов А.Е. 2006*). Нарушение биохимического цикла приводит к изменению рН среды: поглощение CO_2 при фотосинтезе приводит к увеличению рН, выделение – к снижению. При этом для каждой среды существует свой оптимальный диапазон этих значений (*Кузнецов А.Е. 2006*). (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Кислотность почво-грунтов (по данным *Кузнецов А.Е. 2006*)

Среда	рН	Оптимальное значение рН
Сильно окисленная	2-3	2,5
Кислые и слабокислые	3-6,5	4,8
Нейтральные и слабощелочные	6,5-8,5	7,5
Торфяники, сфагнум	2-4	3
Подзолистые почвы	2-4	3
Известковые почвы	около 8	8
Засоленные почвы	около 9,5	9,5

Микроорганизмы – важнейший фактор в процессе почвообразования - могут интенсивно развиваться только при определенных температурных условиях, влажности и рН среды (*Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al.*

2015). Оптимальный температурный режим находится чаще всего в пределах +20—35°C (Кузнецов А.Е. 2006). Процесс нитрификации происходит в результате совместной деятельности бактерий в хорошо аэрируемых почвах с нейтральной или щелочной реакцией (рН от 6,2 до 9) при наличии достаточного содержания влаги (Кузнецов А.Е. 2006). С другой стороны, изменение соотношения CO₂ в почвах и подземных вод приводит к изменению рН среды, продуктивности и видового состава биоценозов. Еще одним важным фактором является редокс-потенциал (Eh): за пределами допустимых значений $Eh_{min} \leq Eh \leq Eh_{max}$ среда становится термодинамически неустойчивой: (Кузнецов А.Е. 2006). Изменение естественного Eh ведет к нарушению соотношения растворенных и нерастворенных форм некоторых минералов, мигрирующих веществ и анаэробов.

Интенсивность антропогенного воздействия непосредственным образом связана с плотностью и численностью населения в УЭС, а, следовательно, с плотностью застройки и, в частности, с формированием неоднородных электромагнитных полей (ЭМП) промышленных частот, которые генерируются многочисленными электробытовыми приборами в жилых и офисных сооружениях. Утечки, ЭМИ промышленных частот, химические загрязнения лито- и гидросред способны увеличивать скорость коррозии подземных сооружений и коммуникаций, изменение коррозионной активности и удельного электрического сопротивления грунтов (Sidorova A.E. et al. 2014, Sidorova A.E. et al. 2015). (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Зависимость удельного электрического сопротивления грунта от степени коррозионной активности грунтов (по данным Трофимов В.Т.2002)

Степень коррозионной активности грунтов	Удельное электрическое сопротивление грунта, Ом·м
Низкая	Выше 100
Нормальная	20-100
Повышенная	10-20
Высокая	5-10
Очень высокая	0-5

ЭМП промышленных частот от наземных источников частично отражаются от земной поверхности, но значительная часть энергии ЭМИ переходит в почво-грунты (Твердислов В.А. 2011, Сидорова А.Э., 2014). В отличие от высокочастотных полей, характеризующихся скин-эффектом, ЭМП промышленных частот способны проникать в верхние слои литосферы на значительные глубины – до десятков и сотен метров (Leitgeb N. 1990) и создавать нелинейные эффекты. Конкретным примером может служить формирование неоднородных участков ЭМП промышленных частот и городских биоценозов. Все «мишени» воздействия ЭМП (магнитная, электрическая, тепловая, химическая и др.), взаимодействуя нелинейно, проявляют свойство неаддитивности. Поэтому в зонах воздействия ЭМП может существенно изменяться качественный состав биоценозов – это трудно прогнозируемая обратная связь (как по знаку, так и по величине) между природной и антропогенной подсистемами общей экосистемы УЭС. Но интерпретация эффектов неоднородных полей на жизнедеятельность организмов вызывает затруднения из-за неопределенности значений действующих факторов и неоднозначности результатов (Твердислов В.А. 2011, Сидорова А.Э., 2014). С другой стороны, неоднородное поле можно рассматривать как суперпозицию локально однородных полей, поэтому экспериментально обычно исследуют влияние однородных полей на организмы (Lednev V.V. 1991, Леднев В.В. 1996).

Влияние переменного магнитного поля промышленной частоты (50 Гц) на состояние организма было проверено на пресноводной гидре *Hydra oligactis*, известной своей способностью к регенерации. Условия: животные в чашках Петри в однородном магнитном поле в середине соленоида диаметром 5 см и длиной 60 см (3 тыс. витков равномерной намотки медного провода); соленоид ориентирован по горизонтальной составляющей геомагнитного поля (0,2 Э, или 15,9 А/м); значения напряженности магнитного поля выбирали на основе предельно допустимом значении для производственных помещений

1400 А/м; контроль - неповрежденные животные, помещенные в те же условия, что и травмированные, а также разрезанные гидры в отсутствие магнитного поля (Сидорова А.Э. 2014). Результат: неповрежденные гидры во всех экспериментах оставались живыми; вероятность гибели животных зависит от дозы облучения (табл. 3.4). Выживаемость, видимо, обусловлена различной чувствительностью различных частей гидры к магнитному полю, что может быть связано с различными механизмами регенерации. В первом случае происходит миграция клеток к месту повреждения и их трансдифференцировка, а во втором возникает волна апоптоза, которая инициирует пролиферацию клеток (King R.S. 2012).

Таблица 3.4. Влияние магнитного поля частотой 50 Гц различной напряженности на регенерацию гидр (Сидорова А.Э. 2014)

Н, А/м	Число гидр, шт		Наблюдение за ходом регенерации	
	Голов	Подошв	Через 24 часа	Через 48 часов
1960	15	15	Обнаружено 8-15 частей, признаков регенерации не отмечено	Все животные погибли
1400	5	5	1 голова, 1 подошва, вялые, без признаков регенерации	Все животные погибли
1162	5	5	1 голова, 2 подошвы, на одной есть зачатки щупалец.	Нет ни одного экземпляра.
880	5	5	Голов нет, 2 подошвы, зачатков щупалец нет	2 подошвы признаков регенерации не отмечено
740	5	5	Голов нет, 2 подошвы, одна с зачатками щупалец	1 подошва с 6-ю щупальцами размером в 1/3 длины туловища
580	15	15	0-2 голов нет, 3-4 подошвы с зачатками щупалец	1-2 подошвы с 6-ю щупальцами длиной 1/2- 2/3 длины туловища

Рассмотренные взаимодействия при интерференции природных факторов и антропогенных воздействий могут изменять знак в системе обратных связей и, в целом, отражают синергетический характер взаимодействия социума, биотических и абиотических факторов.

3.3. Автоволновая модель морфогенеза урбоэкосистем как процесса самоорганизации сопряженных природной и антропогенной подсистем – иерархии активных сред

Необходимым условием самоорганизации в УЭС является синергетическое соответствие природных (биотических и абиотических) факторов масштабам антропогенного воздействия, что определяется структурно-функциональной сложностью экосистемы, интенсивностью антропогенных процессов и потенциальной способностью природных подсистем нивелировать эти процессы («буферной емкостью»). Управляющими параметрами данного процесса являются природные и антропогенные факторы (возбудимые элементы), формирующие длину и форму автоволн (*Sidorova A.E. 2014, Sidorova A.E. 2015, Sidorova A.E. 2016, 2017, Сидорова А.Э., 2017, Sidorova A.E. 2018, Sidorova A.E. 2019*). В УЭС имеется распределенный ресурс (население, промышленные и жилые объекты, транспорт, геобиоценозы), и при наличии возмущения в соседних ячейках, связанного с изменением ресурса, процесс способен стать автокаталитическим. В результате увеличения численности и плотности населения растет плотность застройки, увеличивается количество транспорта, промышленных предприятий, торговых и других структур, протяженность коммуникаций, расширяются границы УЭС. Как следствие, растущие города имеют тенденцию к слиянию в общие системы, а площади геобиоценозов уменьшаются и фрагментируются, что неизбежно ведет к изменению количественного и, что самое важное, качественного состава трофических сетей (*Sidorova A.E. 2016, Сидорова А.Э., 2017, Sidorova A.E. 2018, Sidorova A.E. 2019*).

Для описания динамики развития УЭС, на базе системы ФитцХью–Нагумо (*FitzHugh R. 1955, Nagumo J. 1962, FitzHugh R. 1961*) предложена модифицированная пространственно-временная система уравнений (*Sidorova A.E. 2014, Sidorova A.E. 2015, Sidorova A.E. 2017, Sidorova A.E. 2019*).

Для одномерного случая уравнение запишется как (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013)

$$\begin{cases} \varepsilon^2 \left(\frac{\partial u}{\partial t} - D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right) = -u(u - \alpha)(u - 1) - uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} - D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = -\gamma v + \beta u \end{cases} \quad (3.1)$$

система рассмотрена на интервале $x \in (0, l)$ с граничными условиями Неймана

$$\left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=0, x=l} = \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0, x=l} = 0$$

и начальными условиями

$$u|_{t=0} = u_0(x), \quad v|_{t=0} = v_0(x), \quad x \in [0, l]$$

где u – функция интенсивности антропогенных процессов (активатор),

v – функция интенсивности природных процессов (ингибитор),

α – параметр активации системы ($0 < \alpha \leq 1$),

γ – кинетический параметр затухания потенциала ингибитора, $\gamma > 0$.

$\beta(x)$ – кинетический параметр взаимодействия активатора и ингибитора,

$\beta(x) > 0$, $x \in [0; L]$. D_u, D_v – коэффициенты диффузии активатора и ингибитора, $0.1 < \varepsilon D_u < 1$, $0.01 < \varepsilon D_{uv} < 0.1$.

L – линейный размер рассматриваемой области, $x \in [0; L]$.

Введенное произведение uv расширяет возможности математического анализа перекрестных взаимодействий активатора и ингибитора. Решения уравнения относительно u и v неотрицательны (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013).

Скорости антропогенных процессов, по меньшей мере, на порядок больше скоростей природных процессов (Савенко В.С. 2003), поэтому антропогенные процессы в модели мы полагаем активаторами, а природные – ингибиторами общесистемных процессов. ε – параметр, характеризующий скорость распространения активатора ($0 < \varepsilon < 1$), отражает значительное различие скоростей изменения функций активатора и ингибитора.

Управляющими параметрами являются природные и антропогенные факторы (возбудимые элементы), формирующие длину и форму автоволн. В качестве активаторов системных процессов в модели УЭС можно рассматривать техногенные электромагнитные излучения, коррозию подземных сооружений и коммуникаций, изменение температуры, кислотности (pH) 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, возрастание/уменьшение плотности и влажности почво-грунтов, скорость течения и перемешивания подземных вод, площадь природного каркаса и т.д. Данные свойства позволяют качественно оценить пороговые и подпороговые условия распространения автоволнового процесса в зависимости от интенсивности и расположения источников воздействия (*Sidorova A.E. et al. 2016, (Сидорова А.Э. и др. 2017)*).

Вырожденное уравнение (3.1) (*Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013*)

$$u(u - \alpha)(u - 1) + uv = 0 \quad (3.2)$$

имеет три корня:

$$u_1 = 0, \quad u_2(v) = \frac{1}{2}(\alpha + 1 - \sqrt{(\alpha + 1)^2 - 4v}), \quad u_3(v) = \frac{1}{2}(\alpha + 1 + \sqrt{(\alpha + 1)^2 - 4v}),$$

где u_2 и u_3 действительны при условии $v \leq \frac{(1-\alpha)^2}{4}$.

Достаточным условием для формирования автоволнового фронта активатора является соотношение параметров, соответствующее области возбудимой среды. Система становится невозбудимой, когда кинетические параметры системы (γ и β) становятся сравнимыми (рис. 3.3). (*Sidorova A.E. et al. 2016, Сидорова А.Э. и др. 2017*).

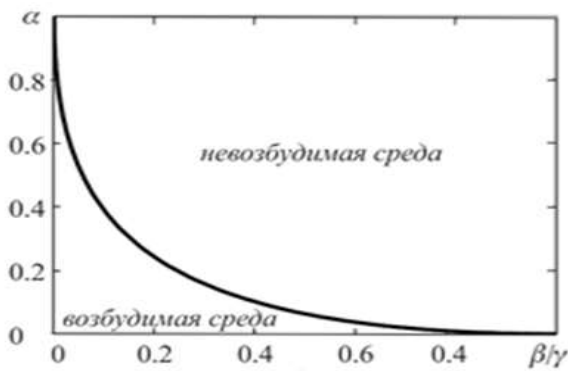


Рис. 3.3. Диаграмма состояния активной среды в зависимости от соотношения параметров α , β и γ

В качестве начальной флуктуации активатора в настоящей работе используется функция, имеющая вид «всплеска», для которой важна высота «всплеска», достаточная для формирования устойчивых контрастных структур при наличии трех вещественных корней. Согласно проведенным численным экспериментам, существует пороговое значение начальной функции $\psi(x)$, и устойчивые переходы формируются при начальной функции, максимальное значение которой выше этого порогового значения (Сидорова А.Э. и др. 2015). Согласно (Бутузов В.Ф. 1997), эта функция может быть определена из условия (Сидорова А.Э. и др. 2015):

$$\int_{u_1}^{\psi(x)} u((u - \alpha(x))(u - 1) + v(x)) du = 0 \quad (3.3)$$

При условии существования на интервале I изменения функции v (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013):

$$\int_{u_1}^{\psi(v)} f(u, v) du = 0, \quad (3.4)$$

$$\text{где } f(u, v) < 0 \text{ при } u_2 < u \leq \psi(v), \quad v \in I, \quad (3.5)$$

в системе уравнений возможно решение типа всплеска и ненулевые действительные корни.

Основные условия «рождения» автоволны в неоднородной среде без учета зависимости α от плотности населения определить следующим образом (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013).

1. В качестве начального условия для u взят всплеск:

$$u_0(x) = \begin{cases} 0.7, & x \in [4.9, 5.1] \\ 0, & x \in [0, 4.9) \cup (5.1, 10] \end{cases}$$

Максимальное значение функции $u_0(x)$ выбрано в области влияния устойчивого корня $u_1 = 0$. С течением времени решение $u(x, y)$ в триггерной системе притягивается к устойчивому корню, и всплеск расплывается до порогового значения, связанного со значительным различием между коэффициентами диффузии активатора и ингибитора ($D_u/D_v=4$) и между кинетическими параметрами ($\gamma/\beta=278$) (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013) (рис. 3.4). В этом случае можно говорить о прессинговом воздействии антропогенных факторов в УЭС.

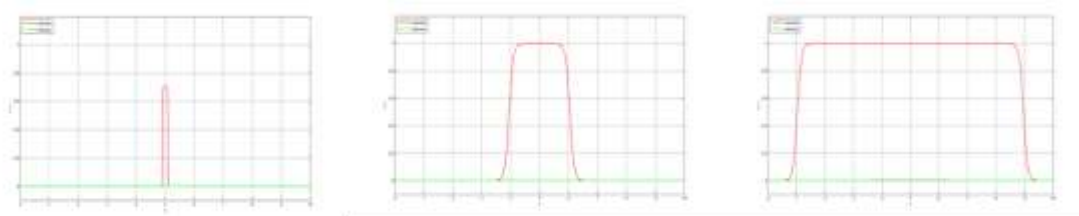


Рис. 3.4. «Расплывающийся» всплеск активатора (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013): $\gamma/\beta=250$, $D_u/D_v = 4$, $l = 10$. Красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора. По оси X расстояние в условных единицах.

2. При нулевых начальных условиях функция ингибитора (v) отлична от нуля только внутри области всплеска функции активатора (u). В этом случае возможно формирование двух бегущих импульсов (рис. 3.5).

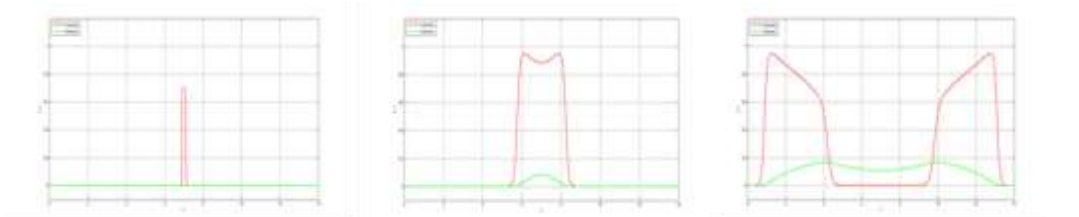


Рис. 3.5. Провал «расплывающегося» всплеска активатора в центре и формирование двух бегущих импульсов при формировании волн возбуждения активатора и ингибитора в одной зоне пространства – центре исследуемой области; (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013): $\gamma/\beta=2.5$, $D_u/D_v = 4$, $l = 10$. Красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора. По оси X расстояние в условных единицах.

3. Несимметричное распространение возбуждения возникает при наличии локальных зон разной возбудимости, а также, если ширина зоны

пониженной возбудимости сопоставима с критической (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013). Несимметричные начальные условия. Если функция $v_0(x)$ отлична от нуля в области левее начального всплеска функции u , причем $v_0(x)$ принимает значения, при которых правая часть уравнения для функции u имеет лишь один вещественный корень ($u_1 = 0$), то, до тех пор, пока $v(x, y)$ не достигнет значений, при которых выполняется условие $v = \frac{(1-\alpha)^2}{4}$, формируется бегущий вправо импульс $u(x, y)$ (рис. 3.6). (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013). Расширение начального всплеска функции активатора в полной мере можно отнести за счет «запаздывании» функции ингибитора. Этот вывод очень важен в условиях чрезвычайной мозаичности биоценозов в УЭС. На скорость и площадь распространения автоволнового режима влияет пространственное распределение и размеры локальных невозбудимых, слабовозбудимых зон и зон повышенной возбудимости в неоднородной среде.

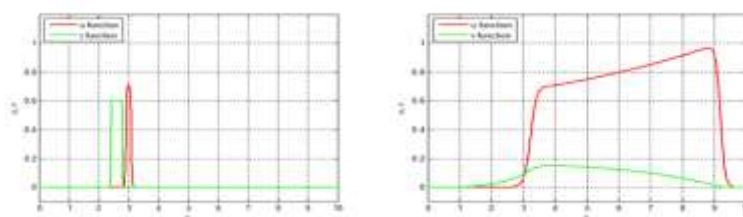


Рис. 3.6. Расширение начального всплеска функции u (несимметричные начальные условия) (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013): $\gamma/\beta=3.8$, $D_u/D_v = 4$, $l = 14$. Красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора. По оси X расстояние в условных единицах.

Мозаичность распределения возбудимых зон, связанная с наличием сети прямых и обратных связей, способны усиливать или подавлять антропогенные воздействия. В этом случае возможно формирование множественных источников автоволн, туннельных эффектов и «запирания» автоволны (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013). Регулярность развития этого процесса определяется взаимным расположением зон различной возбудимости и размерами барьеров (в нашем случае – городских биоценозов), участвующих в формировании автоволнового процесса распространения негативных антропогенных воздействий (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013). Если

значение кинетического параметра взаимодействия активатора и ингибитора (β) таково, что функция интенсивности антропогенных процессов (u) затухает, то, в зависимости от ширины барьера, возможно либо запираение автоволны, либо ее туннелирование через барьер (рис. 3.7, 3.8). Для УЭС факторами, определяющими пространственную неоднородность, могут являться: распределение населения в зависимости от координаты, наличие естественных барьеров (городских геобиоценозов, непригодных для строительства ландшафтов, водоемов, транспортных развязок и т.д.). (Sidorova A.E. et al. 2016, Сидорова А.Э. 2017, Sidorova A.E. et al. 2018) .

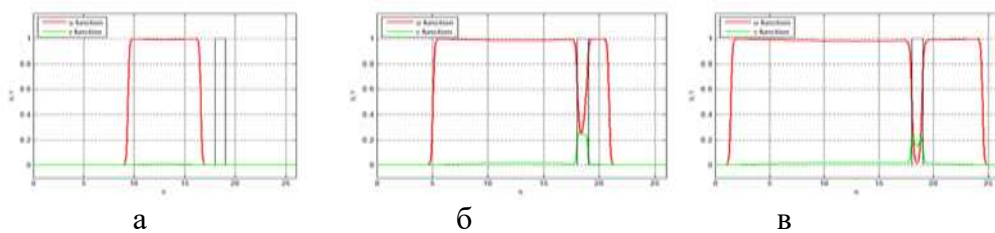


Рис. 3.7. Эффект туннелирования: а, б, в, г – стадии процесса (красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора) (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013):

$\varepsilon = 0.1, \gamma = 0.5, \beta_{\text{ground}} = 0.01, \beta_{\text{max}} = 2.5, \alpha = 0.1, l = 1, D_u = 0.25, D_v = 0.01$. По оси X расстояние в условных единицах.

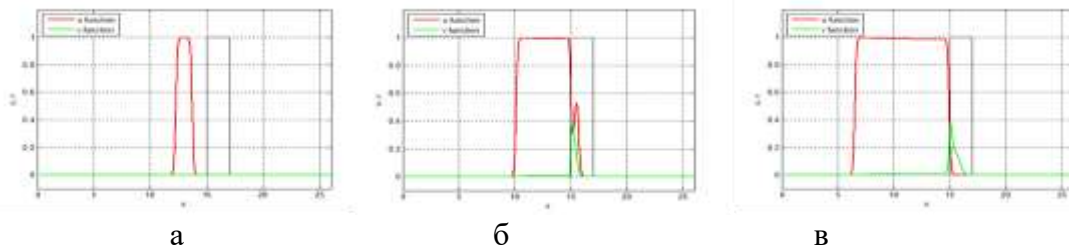


Рис. 3.8. Эффект запираения импульса u : а, б, в, г – стадии процесса (красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора) (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013): $\varepsilon = 0.1, \gamma = 0.5, \beta_{\text{ground}} = 0.01, \beta_{\text{max}} = 2.5, \alpha = 0.1, l = 2, D_u = 0.25, D_v = 0.01$. По оси X

расстояние в условных единицах

При наличии последовательных барьеров, прохождение или запираение расширяющегося импульса u зависит от расстояния между барьерами. Если расстояние между барьерами меньше критического значения, или длина импульса много больше критического значения, то импульс u проходит через «гребенчатый» барьер. Однако, в области «гребенки» u затухает и с течением времени остается нулевым (эффект «сплошного барьера») (рис. 3.9). Если

расстояние между барьерами больше критического или длина импульса много меньше критического значения, происходит запираание импульса u (рис. 3.10).

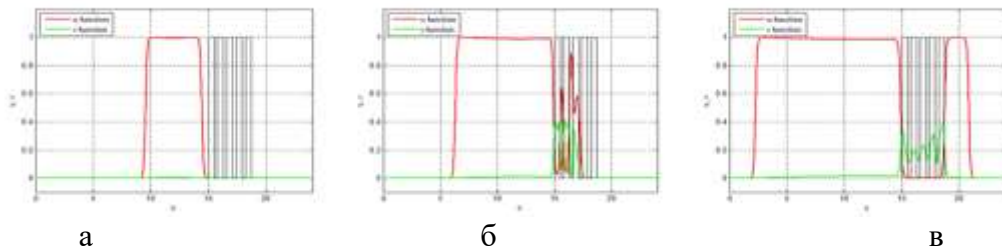


Рис. 3.9. Прохождение волны через гребенчатый барьер: а, б, в – стадии процесса (красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора) (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013). Расстояние между барьерами меньше критического. По оси X расстояние в условных единицах.

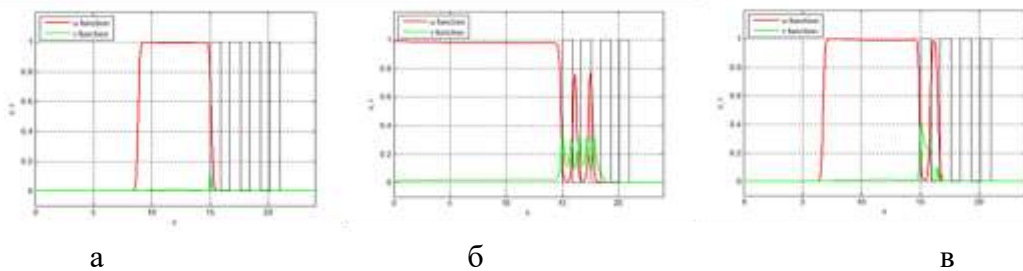


Рис. 3.10. Запираание расширяющегося импульса u гребенчатым барьером: а, б, в – стадии процесса (красным цветом обозначена функция активатора, зеленым – ингибитора) (Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. 2013). По оси X расстояние в условных единицах.

Для двумерной неоднородной среды уравнение (3.1) принимает вид (Сидорова А.Э. 2016, Сидорова А.Э. 2017, Левашова Н.Т. и др. 2017)

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{\partial u}{\partial t} - \varepsilon D_u \Delta u &= -\frac{1}{\varepsilon} (u(u - \alpha(x, y))(u - 1) - uv), \quad -L \leq x, y \leq L, \quad t > 0; \\ \varepsilon \frac{\partial v}{\partial t} - \varepsilon D_v \Delta v &= -\gamma v + \beta u. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Система решается численно при помощи счета на установление в пространственной области D с границей ∂D . На границе задаются краевые

условия Неймана: $\frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=-L} = \frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{y=-L} = \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=-L} = \frac{\partial v}{\partial y} \Big|_{y=-L} = 0$.

Распределение в начальный момент времени считается известным. Численное решение двумерной задачи проводится в прямоугольнике $-L \leq x \leq L; -L \leq y \leq L$, в котором вводится равномерная сетка. Реализация численного счета производится при помощи схемы переменных направлений (Калиткин Н.Н.

2013, Самарский А.А. 2003). Распределенные компьютерные вычисления были проведены с помощью графических процессоров компилятора OpenCL.

Решения системы (3.6) для УЭС имеют вид распространяющихся автоволновых фронтов или стационарных контрастных структур - функций, которые претерпевают резкие изменения в переходных областях между участками застройки и естественными биоценозами. При $\varepsilon=0$ в уравнении (3.6) получаем вырожденное уравнение с тремя корнями при $0<\alpha<1$ и выполняются неравенства $f_u(0,x,y)>0$, $f_u(1,x,y)>0$. В модель включены два фактора, определяющие пространственную неоднородность: распределение населения в зависимости от координат и наличие барьеров городских геобиоценозов. Учет пространственной неоднородности происходит за счет зависимости величин α , β , γ от координат. В случае барьеров эта зависимость является разрывной. В модели ландшафтные барьеры, препятствующие распространению фронта активатора, рассматриваются как разрыв функций в правых частях уравнения. Поскольку, как правило, ширина переходного слоя много меньше ширины рассматриваемой области, что связано с малой диффузией или большой интенсивностью источников-активаторов (что является условием построения модели (3.6)), малый параметр (ε) равен отношению ширины переходного слоя к ширине рассматриваемой области. 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 (Сидорова А.Э. и др. 2017).

Устойчивость решения уравнения (3.6) применительно к модели урбоэкосистем рассмотрена в (Левашова Н. Т., Тищенко Б. В. 2021, Левашова Н.Т., Нефедов Н.Н., Орлов А.О. 2019). Условия существования, локальной единственности и асимптотической устойчивости, а также локальная область притяжения устойчивого решения получены с использованием малого параметра. (Левашова Н. Т., Тищенко Б. В. 2021, Левашова Н.Т., Нефедов Н.Н., Орлов А.О. 2019). В переходном слое в модели существует резкое изменение

значений активатора и ингибитора, что соответствует пространственному расположению источников активатора и ингибитора.

Достаточные условия решения уравнения (3.6) (Левашова Н. Т., Тищенко Б. В. 2021):

- характерный масштаб изменения активатора значительно превышает соответствующий масштаб ингибитора
- функция $f(u, x, y, \varepsilon)$ претерпевает разрыв I рода на поверхности

$$f(u, x, y, \varepsilon) = \begin{cases} f^{(-)}(u, x, y, \varepsilon), u \in I_u, (x, y) \in D^{(-)} \\ f^{(+)}(u, x, y, \varepsilon), u \in I_u, (x, y) \in D^{(+)} \end{cases}, \quad (3.7)$$

где $D^{(-)}$ - область моностабильности, $D^{(+)}$ – область бистабильности.

- существование функций $\varphi^{(\mp)}(x, y, v)$ - решений вырожденных уравнений $f^{(-)}(u, x, y, 0) = 0$, при которых

$$f_u^{(-)}(\varphi^{(\mp)}(x, y, v), x, y, 0) > 0, (x, y) \in D^{(-)}, f_u^{(+)}(\varphi^{(+)}(x, y), x, y, 0) > 0, (x, y) \in D^{(+)}$$

- значение функции $f^{(-)}$ должно быть больше значения функции $f^{(+)}$ на границе барьера. Исходя из этого условия устойчивости, в модели осуществляется выбор величины α .

Рассмотренные свойства позволяют качественно оценить пороговые и подпороговые условия распространения автоволнового процесса в зависимости от интенсивности источников воздействия, расположения зон возбудимости, наличия источников автоволн, численности и плотности населения.

3.3.1. Модели слияния урбоэкосистем

Функции распространяющихся автоволновых фронтов или стационарных контрастных структур — это функции, возникающие в средах, неоднородных по пространственным координатам (*Vasiliev V.A. 1987*) и претерпевающие резкие изменения в переходных областях между участками застройки и естественными биоценозами. В настоящую модель включены два фактора, определяющие пространственную неоднородность: распределение населения в зависимости от координат и наличие барьеров - городских геобиоценозов и городской инфраструктуры. Учет пространственной неоднородности происходит за счет зависимости величин α , β , γ от координат. В случае барьеров эта зависимость является разрывной (*Бутузов В.Ф. 2012, Orlov A. O. 2018*).

Переход, в основном, связан со значительным уменьшением плотности населения, поэтому, согласно модели, в районе городской окраины происходит резкое изменение функций интенсивностей активатора и ингибитора (*Сидорова А.Э. и др. 2017*). Существование и положение переходного слоя в рамках рассматриваемой модели определяется функцией $\alpha(x,y)$, обратно пропорциональной плотности населения. В случае активного роста плотности населения происходит расширение границ города, и возможно образование экосистемы с общим автоволновым фронтом.

Наиболее характерным распределением плотности населения для небольшого города является распределение по Гауссу (*Сидорова А.Э. и др. 2017*):

$$\rho = \rho_0 \left(\exp(-(x - x_1)^2 / d^2) + \exp(-(x - x_2)^2 / d^2) \right), \quad (3.8)$$

где $\rho_0 = \alpha_0^{-1}$ — плотность в локальном максимуме. Параметр d характеризует ширину распределения (ширину пика) для функции $\rho(x)$ - плотности населения.

$\alpha(x) = \frac{1}{\rho(x)}$ рассчитывается как (Сидорова А.Э. и др. 2017):

$$\alpha(x) = \frac{1}{\rho_0} \exp\left(\eta \frac{(x-x_0)^2}{2}\right). \quad (3.9)$$

Начальное возмущение активатора задается функцией Сидорова А.Э. и др. 2015):

$$u_0 = \mu(\psi(0, \alpha(x_1)) + \psi(0, \alpha(x_2))) (\exp(-\lambda(x-x_1)^2/2) + \exp(-\lambda(x-x_2)^2/2)) \quad (3.10)$$

Параметр $\mu > 1$ характеризует превышение начального возмущения относительно порогового значения воздействия активатора в точке максимума

$$\mu = \frac{u_0(x_0)}{\psi(0, \alpha(x_0))}. \quad (3.11)$$

В случае двух соседних городов функцию плотности населения можно задать как суперпозицию двух распределений Гаусса с различными центрами. Максимумы функции $u_0(x)$ $\rho(x)$ расположены в точках с координатами $x = x_i, i = 1, 2$ (Сидорова А.Э. и др.).

Для проведения численных экспериментов выбрана следующая функция распределения плотности населения (Сидорова А.Э. и др. 2017):

$$\rho(x, y) = \rho_0(\exp(-\lambda(x-x_1)^2 + y^2)) + \exp(-\lambda(x-x_1)^2 + y^2), \lambda = \frac{1}{d^2} \ln \frac{\rho_0}{\rho_d} \quad (3.12)$$

где $(x_1, 0)$ и $(x_2, 0)$ – координаты центров городов; центр каждого из городов лежит на оси ОУ; ρ_0 и ρ_d – значения плотности в центре и на расстоянии d от центра.

Начальное приближение (Сидорова А.Э. и др. 2017):

$$u_0(x, y) = \exp(-15(x-x_1)^2 + y^2) + \exp(-15(x-x_1)^2 + y^2) \quad (3.13)$$

Из расчетов, проведенных для рассматриваемой модели, согласно (Бутузов В.Ф. 2012), следует, что переходный слой образуется в окрестности некоторой кривой на плоскости (x, y) . $\alpha(x, y) = \alpha^*$

Величина α^* определяется из уравнения (Сидорова А.Э. и др. 2017):

$$\frac{\gamma}{\beta}(v_3(\alpha^*))^2 - (\alpha^* + 1)(v_3(\alpha^*) - v_0(\alpha^*)) + \frac{1}{6} \left(\left((\alpha^* - 1)^2 - 4v_3(\alpha^*) \right)^{3/2} - \left((\alpha^* - 1)^2 - 4v_0(\alpha^*) \right)^{3/2} \right) = 0 \quad (3.14)$$

где $v^3 = 0.5 \left(\frac{\beta}{\gamma}(\alpha + 1) - \frac{\beta^2}{\gamma^2} + \sqrt{\left(\frac{\beta}{\gamma}(\alpha + 1) - \frac{\beta^2}{\gamma^2} \right)^2 - 4\alpha \frac{\beta^2}{\gamma^2}} \right)$, $v_0 = \frac{9(\alpha - 1)^2 - (\alpha + 1)^2}{36}$.

Переходные слои образуются при $\alpha_0 = \alpha(x)$ - решению решения (3.14). Анализ условий существования стационарного переходного слоя (В.Ф.Бутузов и др. 2012) при заданном $\alpha(x) = \rho^{-1}(x)$ показал, что для образования устойчивого стационарного решения с внутренним переходным слоем (Сидорова А.Э. и др. 2015) определяющую роль играет величина $\Delta x/d$. Где d - ширина пика для функции $\rho(x)$, $\Delta x = x_1 - x_2$ - расстояние между максимумами $\rho(x)$. Ширина переходного слоя для функции u определяется как $\sqrt{\varepsilon D_u}$, откуда условие перекрытия переходных - $\frac{\Delta x}{\sqrt{\varepsilon D_u}} \leq 1$ (рис. 3.11). Приведенные выше рассуждения имеют место и для двумерной модели с кусочно гладкой границей ∂D и однородными условиями Неймана (Бутузов В.Ф., Левашова Н.Т., Мельникова А.А. 2013).

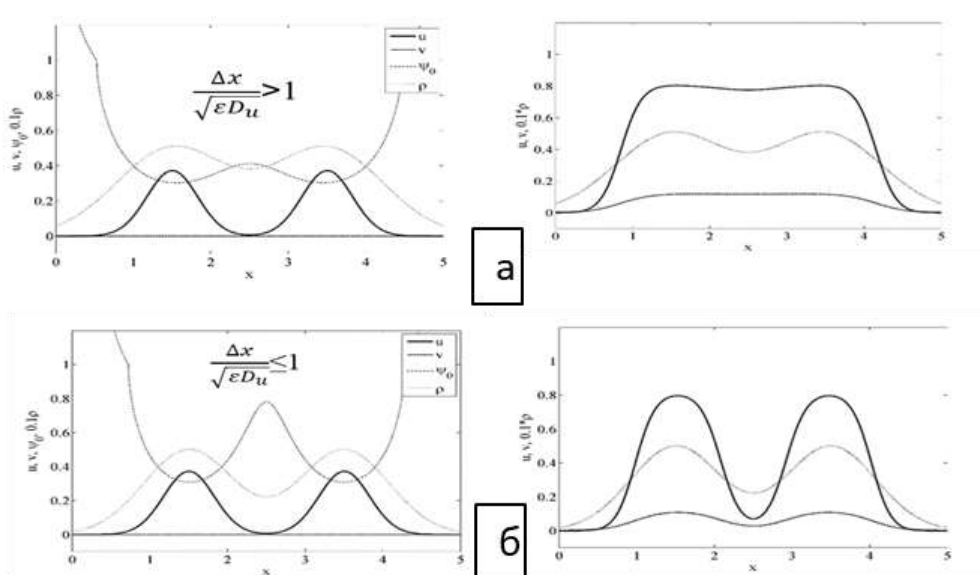


Рис. 3.11. График зависимости функций активатора, ингибитора, распределения плотности и пороговой функции от координаты x : а) начальное распределение, б) установившееся стационарное распределение (Сидорова А.Э. и др. 2015)

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 (Сидорова А.Э. и др. 2017).

А) Результаты численных экспериментов для двух городов с сопоставимыми диаметрами с одинаковым распределением плотности населения

В рамках двумерной модели рассмотрены следующие варианты образования структуры УЭС:

А) два города сравнимого диаметра с одинаковыми распределениями плотности населения;

В) два города с разными диаметрами и разной пиковой плотностью населения (Сидорова А.Э. и др. 2017).

Проведен расчет вероятности слияния двух городов в зависимости от расстояния между их центрами (d) и распределения плотности населения. Параметры уравнения (3.6) и функций $\rho(x, y)$ и $u_0(x, y)$ в таблице 3.5.

Таблица 3.5. Параметры системы для двух городов с сопоставимыми диаметрами и одинаковым распределением плотности населения (Сидорова А.Э. и др. 2017)

ε	D_u	D_v	γ	β	ρ_0	ρ_d	ρ^*	d	x_1	x_2
0.007	5	1	20	1	5	1.1	2.3	0.3	-0.4	0.4

На рисунке 3.12 представлены карта объектов и графики зависимости функций u , v и ρ от координат x , y .

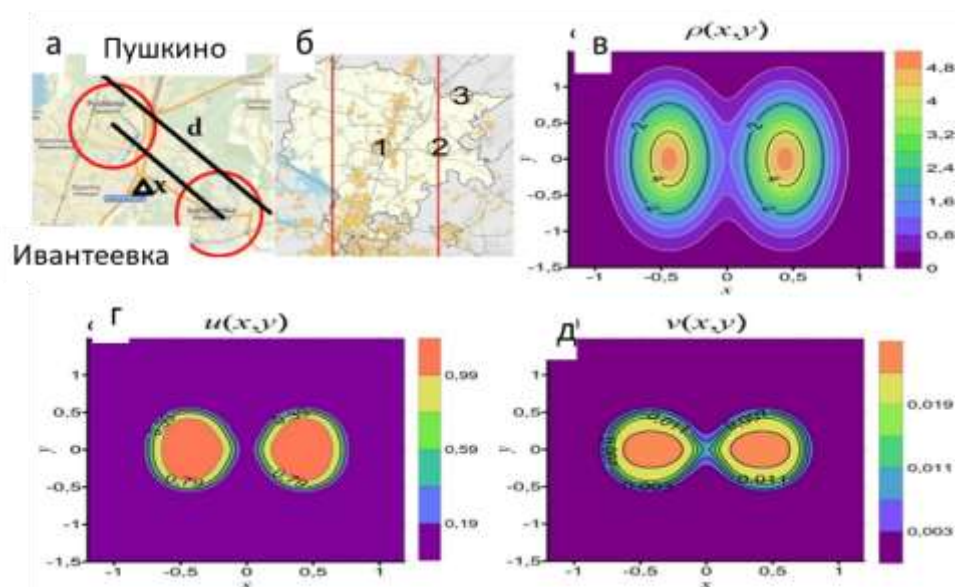


Рис. 3.12. Объект исследования – Пушкино и Ивантеевка: а) карта расположения двух городов (<http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>); б) рассматриваемые области: 1 – центр, 2 – переходная область, 3 – окраина; в) пространственное распределение функции плотности населения; г) пространственное распределение функции интенсивности антропогенных процессов; д) пространственное распределение функции интенсивности природных процессов (Сидорова А.Э. и др. 2017)

В данном случае два города расположены на достаточном удалении друг от друга, и значение плотности населения между городами меньше критического (ρ^*), что приводит к формированию достаточно устойчивой промежуточной зоны между двумя УЭС с постоянными границами. Поэтому при данных значениях функций u , v и ρ общий автоволновой фронт не формируется ((Сидорова А.Э. и др. 2017)).

Б) Результаты численных экспериментов для двух городов разного диаметра с различными распределениями плотности населения

В качестве примера нами был проведен анализ для близко расположенных городов Мытищи и Королев. Результаты численного эксперимента и данные аэрофотосъемки на рисунке 3.13. Распределение

плотности населения в области $(x, y) \in \left\{ \left[-\frac{L}{2}; \frac{L}{2} \right] \times \left[-\frac{L}{2}; \frac{L}{2} \right] \right\}$ задается формулой

(Сидорова А.Э. и др. 2017):

$$\rho(x, y) = \rho_{01} \exp\left(-\frac{(x-x_1)^2}{d_{x1}^2} - \frac{(y-y_1)^2}{d_{y1}^2}\right) + \rho_{02} \exp\left(-\frac{(x-x_2)^2}{d_{x2}^2} - \frac{(y-y_2)^2}{d_{y2}^2}\right) \quad (3.15)$$

Параметры функции $\rho(x,y)$ и системы (3.8) представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Параметры системы для двух городов с разными ρ и площадями территорий

ε	D_u	D_v	γ/β	ρ_{01}	ρ_{02}	ρ^*	d_{x1}	d_{x2}	x_1	x_2	Δx	d_{y1}	d_{y2}	y_1	y_2	L
0.007	5	1	20	10	5	2.3	0.3	0.3	-0.4	0.4	0.8	0.8	0.8	0	0	2

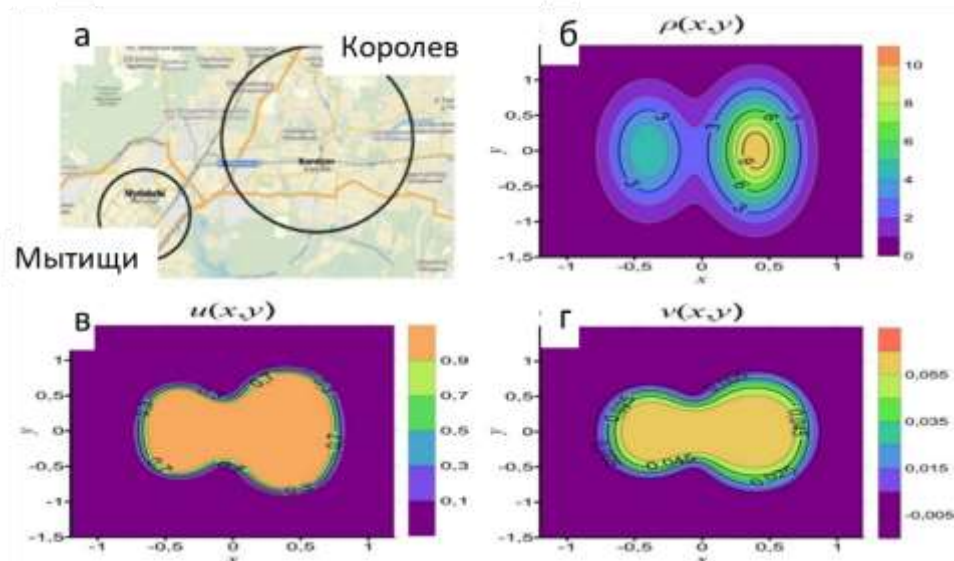


Рис. 3.13. Объект исследования – города: Королев и Мытищи: а) карта расположения двух городов (<https://stroi.mos.ru/infographics/novoi-moskvie-piat-liet-1>); б) график пространственного распределения функции плотности населения; в) график пространственного распределения функции интенсивности антропогенных процессов; г) график пространственного распределения функции интенсивности природных процессов (Сидорова А.Э. и др. 2017)

Представленные графики показывают, что для двух городов разного диаметра с различными распределениями плотности населения формирование автоволнового фронта и переходных зон также, как и для предыдущего случая (равные диаметры и одинаковые распределения плотности населения) определяется значением $\rho(x,y)$, $\rho^*(x,y)$ и соотношением γ/β (Сидорова А.Э. и др. 2017). В случае активного роста плотности населения расширение границ города происходит за счет территории природной экосистемы, что снижает ее

потенциальные возможности как ингибитора антропогенных процессов. В результате возможно образование экосистемы с общим автоволновым фронтом. В (Елькин Ю.В. 2006) доказано, что в случае активного роста плотности населения происходит расширение границ города, и возможно образование экосистемы с общим автоволновым фронтом. 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 (Сидорова А.Э. и др. 2017).

Модель расширения Москвы (1952–1968 гг.)

Расширения Москвы (1952–1968 гг.) в западном направлении за счет присоединения территорий (1952 г. – присоединение г. Фили и пос. Мазилово (начальные условия), 1968 г. – присоединение Кунцево) происходило в соответствии с вариантом (б) (рис. 3.14 - 3.17, табл. 3.7) (Сидорова А.Э. и др. 2017). Рост плотности населения на этих территориях был связан с созданием рабочих мест, и в первую очередь благодаря формированию крупных медицинских центров: Института экспериментальной и клинической терапии и кардиоцентра им. А. Н. Бакулева.

Таблица 3.7. Параметры динамики развития населенных пунктов Фили, Мазилово, Кунцево (Сидорова А.Э. и др. 2017)

Населенные пункты	год	$\rho_{центр}$ чел/км ²	$\rho_{окраина}$ чел/км ²
Кунцево	1946 (<i>http, a</i>)	200	80
Фили	1946 (<i>http, a</i>)	200	30
Кунцево	1952 (<i>http, a</i>)	280	60
Фили	1952 (<i>http, в</i>)	2160	360
Мазилово	1952 (<i>http, в</i>)	200	30
Кунцево	1968 (<i>http, з</i>)	12960	504
Фили	1968 (<i>http, з</i>)	13000	13000

Плотность населения, проживающего на площади S , рассчитывается как $\rho = (n_{\text{домов}} \cdot m_{\text{человек}}) / S$, где n – число домов на этом участке (картографические данные), m – число человек в каждом доме (усредненные данные). Картографические данные поэтапного присоединения поселков Фили, Мазилово и Кунцево представлены на рисунке 3.14.



Рис. 3.14. 1952 год: Фили, Кунцево и Мазилово - поселения, разделенные природными барьерами (<http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>) (Сидорова А.Э. и др. 2017)

На рисунке 3.15 продемонстрирован скриншот работы программы, формирующей матрицу с начальными условиями. При моделировании вводились следующие барьеры: река и пруд (синий цвет), Суворовский и Филевский парки (расположены вдоль реки, отмечены желтым цветом). Приложение программы на языке C++, позволяющее создавать текстовые файлы с данными на основе изображений.

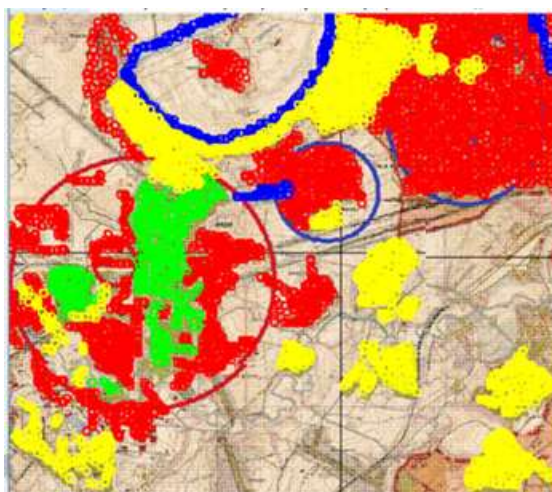


Рис.3.15. Картографические данные распределения зон застройки (активатор) и естественных биоценозов (ингибитор) в 1952 г. (<http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>). Красным отмечены зоны многоэтажной застройки, синим – зоны низкоэтажной застройки, синим – водные барьеры (река Москва, Мазилковский пруд), желтым – лесопарковые территории

Данные модельного расчета посредством безразмерной модели в полной мере согласуются с динамикой развития реальных экосистем. Результаты численного моделирования поэтапного Расширения Москвы (1952–1968 гг.) в западном направлении за счет присоединения территорий представлены на рисунках 3.16, 3.17.

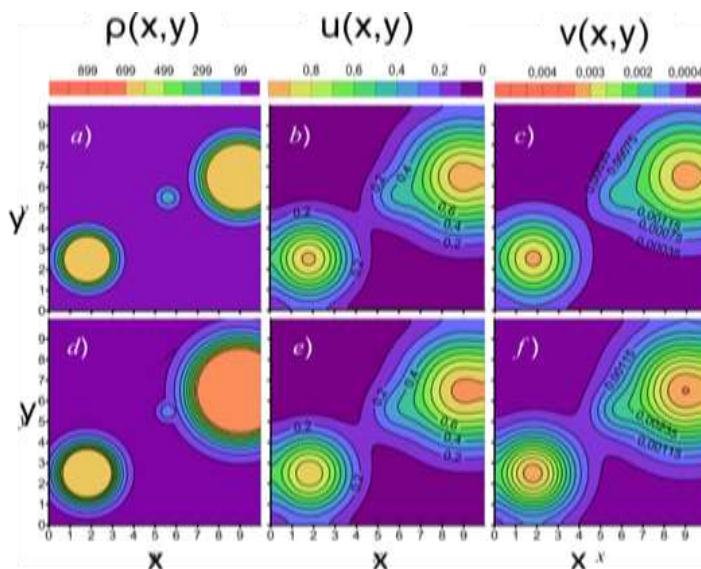


Рис. 3.16. Присоединение Мазилово к Фили в случае линейного роста плотности населения и радиуса Фили. 1952 год: а) плотность населения (ρ), б) функция интенсивности активатора (u), в) функция интенсивности ингибитора (v); 1949 год: г) плотность населения (ρ), д) функция интенсивности активатора (u), е) функция интенсивности ингибитора (v). (Сидорова А.Э. и др. 2017)

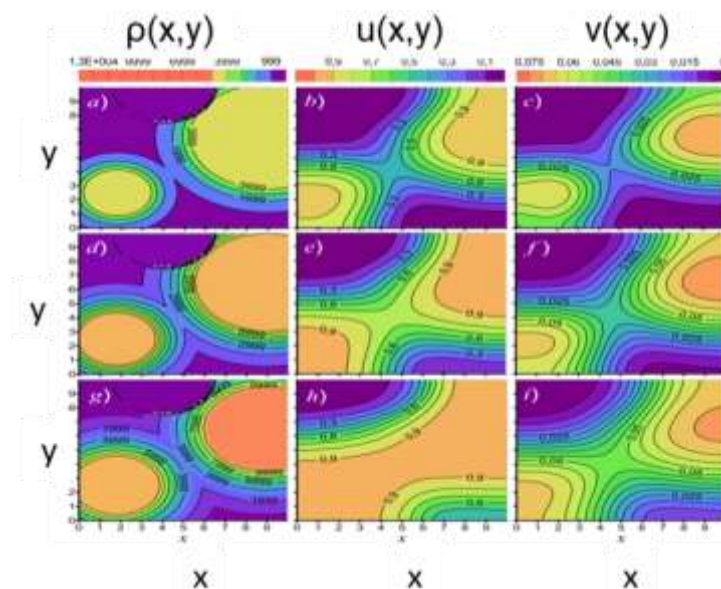


Рис. 3.17. Присоединение Кунцево к Москве в случае линейного роста плотности населения и радиуса Фили и Кунцево. 1956 год: а) функция плотности населения (ρ), б) функция интенсивности активатора (u), в) функция интенсивности ингибитора (v); 1962 год: г) плотность населения (ρ), д) функция интенсивности активатора (u), е) функция интенсивности ингибитора (v); 1968 год: ж) плотность населения (ρ), з) функция интенсивности активатора (u), и) функция интенсивности ингибитора (v). Графики получены в среде OpenCL с графическими ускорителями AMD. (Сидорова А.Э. и др. 2017)

На основе данных аэрофотосъёмки и карт (<http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>) с использованием приложения авторской разработки на языке C++, позволяющей создавать текстовые файлы с данными на основе изображений, была получена матрица значений параметра α размера [70x70], в дальнейшем использованная при численной реализации согласно модели (рис. 3.18). Основной код разработан в среде OpenCL и реализован с использованием графических процессоров AMD FIREPRO. Графическая интерпретация проведена с использованием программы «Serfer» (Сидорова А.Э. и др. 2017).

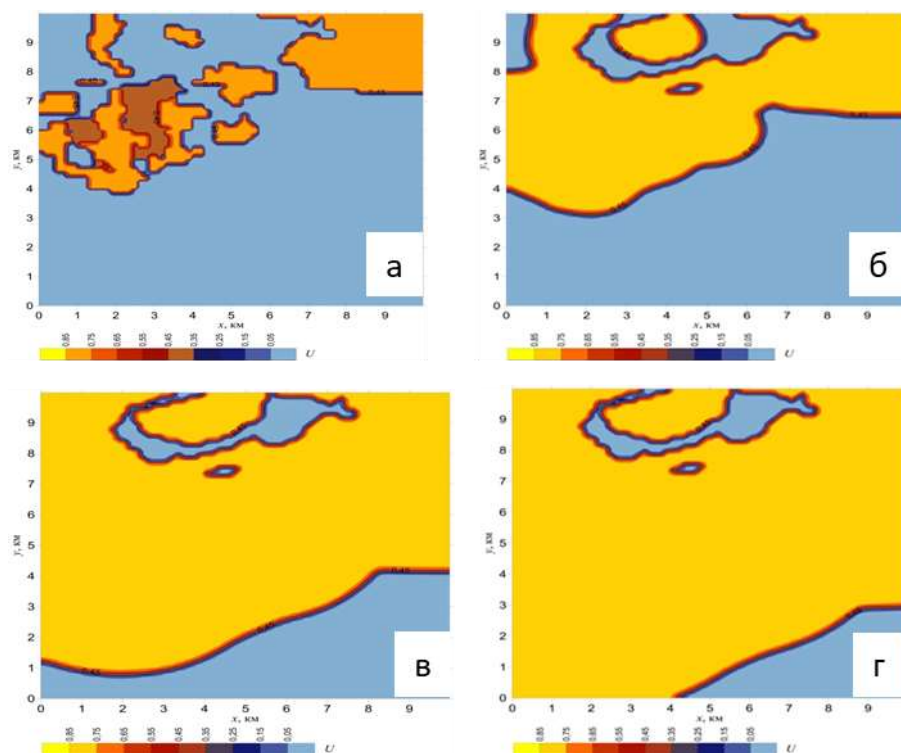


Рис. 3.18. Модель расширения границ Москвы за счет присоединения г. Фили и поселка Мазилово к району Кунцево: а – начальные условия (1952 г.); б – 1956 г.; в – 1964 г.; г – 1968 г. (Сидорова А.Э. и др. 2017) (<http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>)

Для оценки ошибки модели на картах и данных аэрофотосъемки черным цветом были отмечены области высотной застройки. Далее в Adobe PS было вычислено процентное соотношение площадей отмеченных участков к общей исследуемой площади. Аналогично были отмечены значения функции активатора со значением больше 0.7, полученные в результате моделирования (рисунок 3.19). Сравнение полученных данных с данными аэрофотосъемки исследуемых районов в 1960 и 1968 годах показало, что ошибка моделирования составила 7% для 1960 года и 5% для 1968 года (рис. 3.20). Анализ проводился с использованием авторской программы Семиной А.Е. на языке C++, позволяющее создавать текстовые файлы с данными на основе изображений. Численная реализация модели показала адекватность применения модели с барьерами для описания расширения границ Москвы (Sidorova A.E. et al., 2019, a). Данные модельного расчета в полной мере согласуются с динамикой развития реальных экосистем. Графики получены в

среде OpenCL с графическими ускорителями AMD. Код разработан Н.Т.Левашовой. Алгоритм численного расчета представлен в Приложении 5.

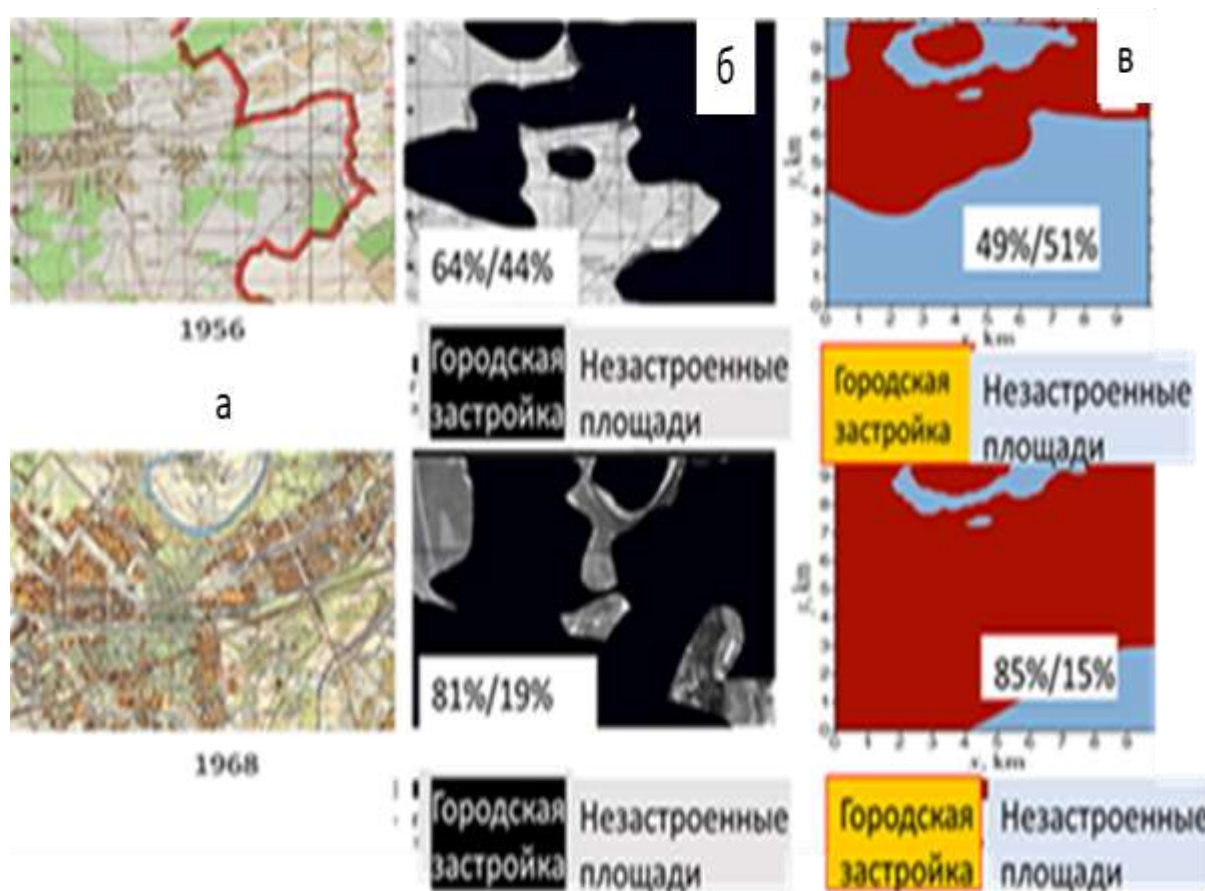


Рис. 3.19. Сравнение картографических данных и результатов моделирования: а) карты местности; б) обработка картографических данных; в) результаты модели (<http://www.retromap.ru/m.php#l=051952&z=15&y=55.737463&x=37.475325>). Сравнялось процентное соотношение площадей незастроенной территории и территории с городской застройкой к площади исследуемого района. (Sidorova A.E. et al., 2019)

3.3.2. Автоволновая размерная модель развития Новой Москвы (2016-2030 гг.)

Согласно планам развития, территория Новой Москвы делится на три зоны (рис. 3.20, табл. 3.8). К 2035 г. на территории Новой Москвы ожидается значительное увеличение численности населения (в 6.5 раз) и фонда недвижимости (в 4.2 раза) (табл. 3.9)

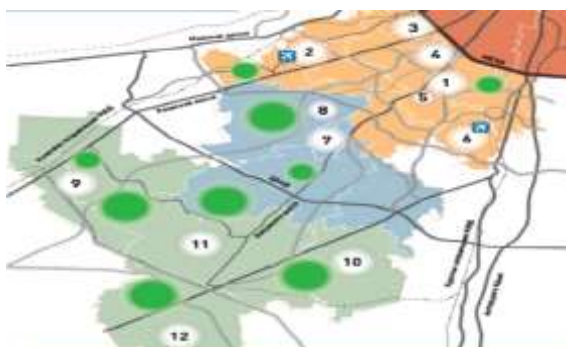


Рис. 3.20. План развития Новой Москвы: зеленые пятна – биоценозы, остальные цвета - застройка (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>)

Таблица 3.8. План плотности застройки на территории Новой Москвы (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>)

Пояс	Тип застройки	Плотность площади застройки, %
1	Административно-деловая, жилая	90
2	Историко-рекреационный и медицинские комплексы	80 - 70
3	Агро-производственный комплекс	50

Таблица 3.9. Динамика численности населения и фонда недвижимости на территории Новой Москвы (<https://yandex.ru/maps/213/moscow/>)

Годы	2012	2015	2035
	Начало строительства		Планы развития
Население, тыс. чел.	232	310	1,5
Жилой фонд, млн. м ²	24	31	60 Нежилой фонд – 40

На основе картографических данных и планов развития Москвы построена математическая модель развития Новой Москвы до 2030 года (*Sidorova A.E. et al. 2018*):

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} - D_u \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) &= -\frac{1}{K^2 T^*} u (u - N_B K \alpha(x, y)) (u - N_B) - \frac{1}{K T^*} uv \\ \frac{\partial v}{\partial t} - D_v \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) &= \frac{1}{T^*} (-v + \gamma \beta u). \end{aligned} \quad (3.16)$$

u [км²] - застроенная площадь.

v [км²] - площадь уничтоженных геобиоценозов. Согласно принятым нормативам, предполагаемая площадь биоценозов на территории Новой Москвы должна составить не менее 25% от площади застройки (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>). В модели это ингибитор застройки.

Для согласования размерностей введены два коэффициента:

$T^* = 1$ (год) - характерный масштаб времени

$K = 10^{-2}$ [км²] - характерная площадь, средний одноподъездный дом с зеленой придомовой территорией.

γ - доля площадей уничтоженных геобиоценозов (от площади застройки).

$N_B = 80$ - максимальное количество зданий на квадратный километр в соответствие с типом застройки (плотная жилая застройка, коттеджная, промышленная).

$\beta = 100/N_B$ - нормировочный коэффициент согласования локальной площади застройки с общей площадью застраиваемого района.

$\alpha(x, y) = e^{-0.05K\rho(x,y)}$ - характеризует назначение земель (наличие и тип застройки).

$\rho =$ [км⁻²] - планируемая плотность населения на этих территориях, согласно их назначению (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>) (табл. 3.10):

для жилого фонда плотной застройки и промышленной зоны принимаем

$$\rho = 4000 \frac{\text{чел}}{\text{км}^2}, \quad K\rho = 40, \quad \text{для коттеджной застройки} \quad \rho = 2000 \frac{\text{чел}}{\text{км}^2}, \quad K\rho = 20, \quad \text{для}$$

территорий парков (урбобиоценозы) $\rho = 0, \quad K\rho = 0.$

Таблица 3.10. Планируемая плотность населения на землях, согласно их назначению (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>)

Жилой фон (плотная застройка), и промышленная зона, чел./ км ²	Коттеджная застройка, чел./ км ²	Парки, чел./ км ²
4000	2000	≈ 0

$D_u = [\text{км}^2/\text{год}]$ - скорость роста площади застройки.

$D_v = [\text{км}^2/\text{год}]$ - скорость уменьшения площадей геобиоценозов.

$T^* = 1(\text{год})$ – характерный масштаб времени. $K = 10^{-2} \text{ км}^2$ – характерная площадь одноподъездного дома с придомовой территорией. γ – доля уничтоженной зелени (от площади застройки), $\leq \gamma < 0.8$. Для получения численного значения кинетического параметра γ 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 км²).

Условия модели: начальные площади геобиоценозов - 25% от площади застройки; с учетом скорости застройки территории Новой Москвы и уничтожения геобиоценозов в ходе застройки принимаем $D_u = 5 \text{ км}^2/\text{год}$; $D_v = 0.5 \text{ км}^2/\text{год}$. В 2017 г. площади городских биоценозов (леса, парки и придомовые территории) составляли 55% от всей площади Новой Москвы.

Для получения численного значения кинетического параметра γ был проведен анализ характерных парковых территорий, промышленных зон, плотной жилой и коттеджной застройки. Анализ проводился с использованием авторской программы Семиной А.Е. на языке C++, позволяющее создавать текстовые файлы с данными на основе изображений. Полученные данные использованы при численной реализации модели (Sidorova A.E. et al. 2018).

На основе картографических данных трех характерных парковых территорий Москвы проведен расчет естественных геобиоценозов (рис. 3.21), средняя площадь которых составляет порядка 10% (Sidorova A.E. et al. 2018).

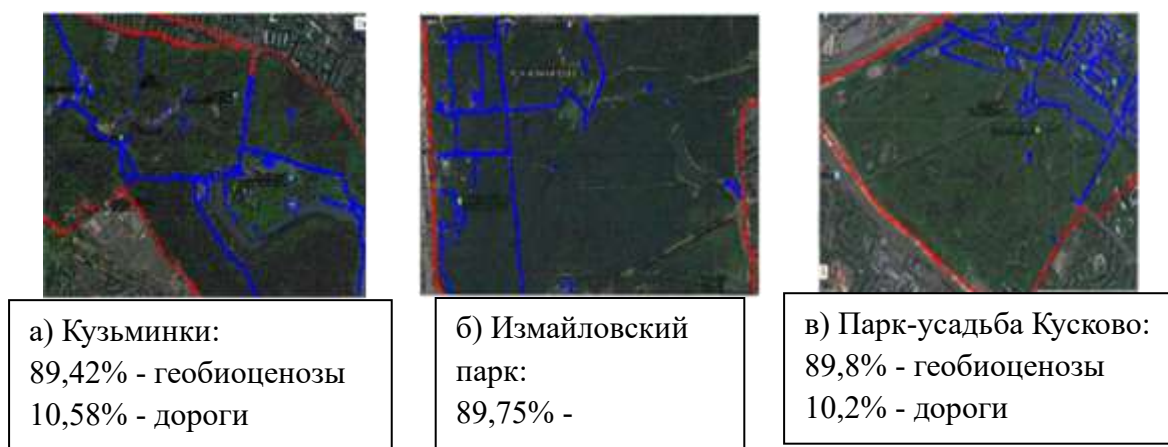


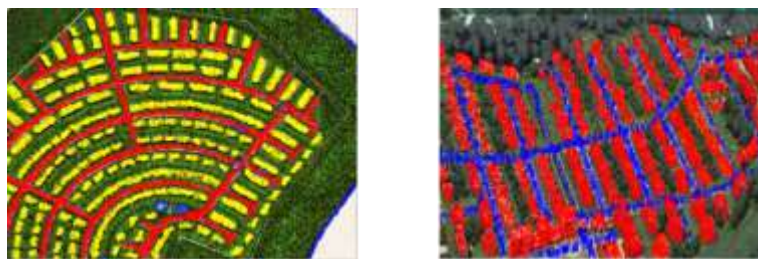
Рис. 3.21. Обработка картографических данных трех характерных парковых территорий Москвы (<https://yandex.ru/maps/213/moscow/>). На карте синими точками отмечены заасфальтированные или посыпанные гравием дороги, красными – границы парковой территории (Sidorova A.E. et al. 2018)

Для типичных территорий промышленной застройки (рис. 3.22) площадь естественных геобиоценозов составляет порядка 15% (Sidorova A.E. et al. 2018).



Рис. 3.22. Обработка картографических данных трех характерных промышленных территорий Москвы (<https://yandex.ru/maps/213/moscow/>). На карте зелеными точками отмечены биоценозы, красными – границы промышленной территории, чтобы исключить из статистики зону жилой застройки (Sidorova A.E. et al. 2018)

Для типичных территорий коттеджной застройки (рис. 3.23) площадь естественных геобиоценозов составляет порядка 50 % (Sidorova A.E. et al. 2018).



<p>а) Коттеджный поселок Марсель (Калужское шоссе, 30 км от МКАД) (http://p-marsel.ru/map/): 60% - геобиоценозы</p>	<p>б) Западная Долина (Внуково) (http://zapad.aprigorod.ru/genplan/): 47, 5% - геобиоценозы</p>
---	--

Рис. 3.23. Обработка картографических коттеджных застроек на территории Новой Москвы. На карте зеленым цветом отмечены геобиоценозы, красными – коттеджные застройки, а синим – коммуникации (дороги, гаражи и т.д.) (Sidorova A.E. et al. 2018)

Для анализа изменения площади жилой застройки был проведен анализ статистических (<https://stroi.mos.ru/infographics/novoi-moskvie-piat-liet-1>, <http://www.retromap.ru/m.php#l=051952&z=15&y=55.737463&x=37.475325>) и картографических (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>) данных для типичных жилых многоэтажных комплексов районов Реутов, Химки и Красногорск с 2000 по 2017 гг. Анализ данных показал, что за этот период (в среднем) изменение площади застройки составило 10%, а изменение численности населения – 56% (табл. 3.11).

Таблица 3.11. Динамика численности населения и площади жилой застройки типичных жилых многоэтажных комплексов за период 2000 -2017 гг. (Norms and rules 2011)

Район	Увеличение численности населения, %	Увеличение площади застройки, %
Химки	35, 90	10
Красногорск	63, 32	10
Реутов	68, 61	12

Незначительное увеличение площадей застройки связано с необходимостью сохранения лесопаркового пояса Москвы (Norms and rules 2011). Однако это привело к увеличению высоты строящихся зданий и

плотности застройки, что вызвало увеличение численности населения на данных территориях. В результате, в среднем на 12 % за счет естественных геобиоценозов увеличились площади социальной инфраструктуры (торговые зоны, поликлиники, школы, детские сады, дороги и т.д.), что привело к развитию в пространстве автоволнового фронта антропогенных воздействий (Sidorova A.E. et al. 2018). В качестве примера приведен расчет динамики застройки Реутово (рис. 3.24).

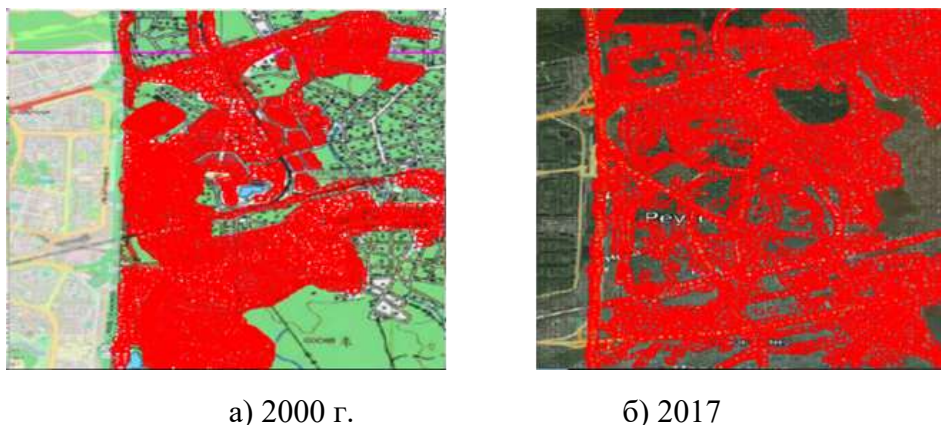


Рис. 3.25. Обработка картографических Реутово: а): 54 % - геобиоценозы; б): 39 %- геобиоценозы. Матрица значений: зеленым цветом отмечены геобиоценозы, красными – застройка (Sidorova A.E. et al. 2018)

Полученные данные позволили определить численное значение кинетического параметра γ в модели развития Новой Москвы (Sidorova A.E. et al. 2018):

$\gamma = 0$ для естественных биоценозов;

$\gamma = 0.1$ - парки, согласно расчетам;

$\gamma = 0.5$ - коттеджная застройка, согласно ([https, e](https://investmoscow.ru/city-projects/aip/), [https, з](https://p-marsel.ru/map/)) и проведенным расчетам;

$\gamma = 0.75$ для плотной застройки (согласно нормативам, площадь биоценозов должна составлять не менее 25% от общей площади (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>, <http://p-marsel.ru/map/>));

$\gamma = 0.85$ для промышленных зон, согласно (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>, <http://p-marsel.ru/map/>) и проведенным расчетам.

Для проверки модели была рассмотрена территория застройки Новомосковского Административного Округа Москвы в 2017 году. На основе данных аэрофотосъёмки и карт (<https://yandex.ru/maps/213/moscow/>) с использованием приложения авторской разработки на языке C++, позволяющей создавать текстовые файлы с данными на основе изображений, получена матрица значений параметра α размера [70*70], в дальнейшем использованная при численной реализации согласно модели. Результаты на рисунке 3.25.

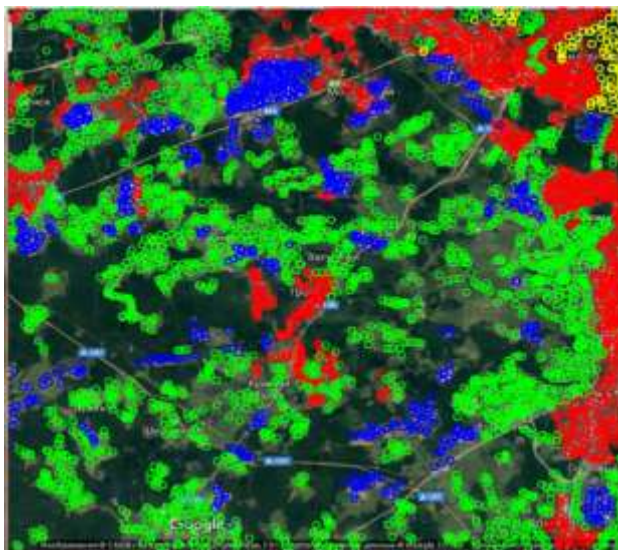


Рис. 3.25. Обработка картографических данных застройки на территории НАО (<https://yandex.ru/maps/213/moscow/>). Матрица значений: красный цвет - плотная застройка (4000 чел/км²), ярко зеленый – коттеджная застройка (2000 чел/км²), синий - предприятия, желтый – геобиоценозы на территории Москвы, темно зеленый – леса и парки на территории НАО (Sidorova A.E. et al. 2018)

Результаты численного моделирования развития Москвы до 2030 г.

Для проведения расчетов, согласно модели развития Новой Москвы до 2025 г., авторами разработан программный код метод эволюционной факторизации (Калиткин Н.Н.2013) в среде OpenCL и реализован с использованием графических процессоров AMD FIREPRO. Графическая интерпретация проведена с использованием программы «Serfer» (рис. 3.26).

Основные условия, принятые в модели:

- Планируемые территории застройки и плотность населения приняты согласно (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>,

<https://stroj.mos.ru/infographics/novoi-moskvie-piat-liet-1>).

- Начальные площади геобиоценозов, включая леса, парки и придомовые территории составляют 55% от всей площади Новой Москвы (согласно (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>, <https://stroj.mos.ru/infographics/novoi-moskvie-piat-liet-1>). Начальные площади естественных геобиоценозов в застроенных районах (придомовые территории) составляют 25% от площади застройки (<https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>).
- Учитывая скорости застройки территории округа Новой Москвы и скорости уничтожения геобиоценозов в ходе застройки жилыми и административно-промышленными объектами, включая последующее расширение территории сопутствующей инфраструктуры, принимаем $D_v/D_u = 1/10$ ($D_u = 5 \text{ км}^2/\text{год}$; $D_v = 0.5 \text{ км}^2/\text{год}$) (Sidorova A.E. et al. 2018).

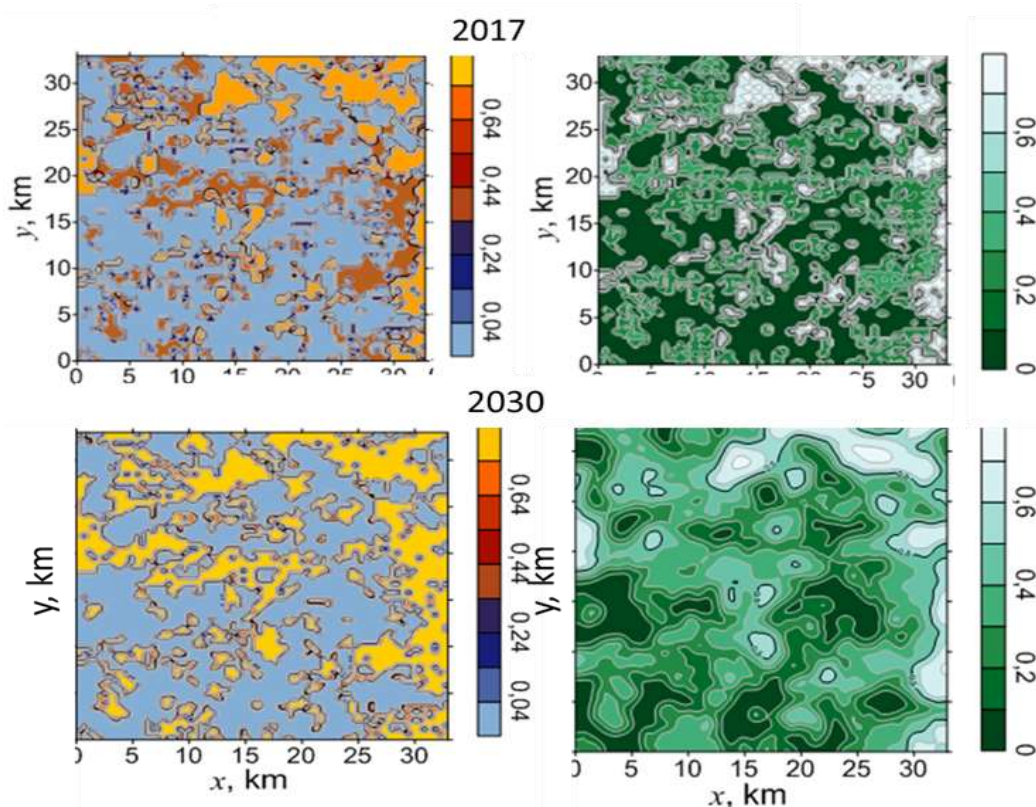


Рис. 3.26. Компьютерная реализация модели развития Новой Москвы до 2030 года. 2017 г. - начальные условия. а) застройка, б) биоценозы: 0,85-0,75 – плотная застройка (высотные дома), 0,65-0,25 – коттеджная застройка, 0,1-0,05 – лесопарковая зона. (Sidorova A.E. et al. 2018)

Анализ данных модели показывает, что возможны два основных варианта развития Новой Москвы (Sidorova A.E. et al. 2018):

1. Планируемый. Соотношение застроенных площадей и геобиоценозов сохраняется (рис. 3.26 а), что соответствует нормативам ([https, e](https://e), [https, z](https://z)).

2. Прогнозный. Согласно существующей практике застройки, по мере увеличения численности населения, расширяются также площади сопутствующей инфраструктуры (пешеходные, проезжие, стоянки автотранспорта, детские площадки и т.д.), что приводит к увеличению антропогенно преобразованных территорий на 10 – 12 % (Sidorova A.E. et al. 2018). Такой сценарий приведет к дополнительному сокращению и фрагментированию площадей естественных геобиоценозов, разрушению трофических сетей и, следовательно, к снижению потенциала природной автоволнолновой самоорганизации (Sidorova A.E. et al. 2018).

Использованный подход основан на представлениях об автоволновой самоорганизации в активных средах. Опубликованные ранее аналитические исследования системы уравнений такого типа, содержащие условия существования стационарных решений или решений вида движущегося фронта, позволили создать на ее основе адекватную модель развития урбоэкосистем. Значения управляющих параметров модели были получены на основе данных аэрофотосъёмки и карт изучаемых территорий с использованием приложения авторской разработки на языке C++, позволяющего создавать текстовые файлы с данными на основе изображений (Sidorova A.E., 2018).

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

Последние три десятилетия Китай переживает волну урбанизации. В целом, расширение территорий городов в Китае в 2000-2005 годах составляло 40,42% (связано с ростом численности населения), что намного больше по сравнению периодом 2005-2010 гг. (14,86%) и связано с демографической политикой правительства Китая (*Kuang, W.H. et al. 1932.*). Так, в (*Lizhong Hua et al. 2014*) на основе ландшафтных особенностей юго-восточного побережья (изменения ландшафта в результате антропогенной деятельности) и исторически обусловленной динамики численности населения Китая показаны три сценария развития Джимей - пригорода Сямынь (модель SLEUTH). С одной стороны, этот район является прибрежной территорией, что вносит особые условия для урбанизации, а с другой стороны, Сямынь - одна из пяти особых экономических зон Китая, что неизбежно приводит к увеличению территории застройки. Ожидается, что к 2030 году в городах будет жить 65% населения страны, что составит 950 млн. человек (<http://www.chinapro.ru/rubrics/5/5140>).

В Шанхае численность и плотность населения постоянно возрастает (табл. 3.12), что неуклонно влечет расширение его границ.

Таблица 3.12. Динамика роста численности населения Шанхая
(<http://www.chinapro.ru/rubrics/5/5140>)

Численность населения Шанхая	Год
13 341 900 человек	1990
16 407 700 человек	2000
23 019 200 человек	2010
23 804 300 человек	2012
24 151 500 человек	2013
24 256 800 человек	2014
24 152 700 человек	2015
24 152 700 человек	2016

В настоящее время направление расширения границ Шанхая - юго-восточное, юго-западное и южное, что объясняется географическим расположением мегаполиса и условиями промышленно-экономического развития ростом его центрального административного района Пудун (*Jinghui Li et al. 2017*). В перспективе Пудун, согласно планам, должен представлять собой единый комплекс пяти экономически специализированных зон (торгово-финансовой - Луцзяцзуй, экспортно-перерабатывающей - Цзиньцяо–Циннинсы, зоны свободной торговли - Вайгаоцяо, производственной - Чжоуцзяду–Люлу и технопарка - Бэйцай–Чжанцзян), и в каждой зоне планируется создание с жилыми микрорайонами и необходимой социальной инфраструктурой.

Анализ социально-экономических факторов показал, что, параллельно с ростом численности населения на территории Шанхая в период 2000-2010 годов (*Jinghui Li et al. 2017, Chen W. 2016, Wei Y.D. 2015*), увеличивался спрос на улучшение качества жизни, вызывающий еще более интенсивное использование естественных геобиоценозов для удовлетворения этих потребностей (*Chen W. 2016, Wei Y.D. 2015*) В результате, происходит изменение структуры и функций геобиоценозов прилегающих территорий и городских биоценозов (ландшафта, биогеохимических и гидрологических циклов, трофических сетей, динамики популяций) (*Qureshi, S. Et al. 2014, Larondelle, N. et al. 2016, Haase, D. et al. 2014, Wu, G.J. 2007, Yang, G. et al. 2011*). Таким образом, процесс урбанизации становится автокаталитическим. Поэтому в настоящее время правительство Шанхая предпринимает меры для ограничения общей численности и локальной плотности населения к 2030 году (*Outline of Shanghai Mater Plan 2017*)).

С 2000 по 2010 годы расширение границ Шанхая происходило, в основном, за счет сельскохозяйственных земель и прибрежной естественной среды обитания (*Jinghui Li et al. 2017*) (табл. 3.12, рис. 3.27).

Таблица 3.12. Динамика застройки Шанхая в 2000 -2010 гг. (*Jinghui Li et al. 2017*)

Годы	Увеличение площади застройки «ядра» Шанхая за счет роста плотности застройки	Увеличение площади застройки за счет расширения внешних границ «ядра» Шанхая	Увеличение площади застройки удаленных пригородов
2000-2005	15 784,16 га (22,06%), среднее – 156,8га/год	48912,80 га среднее - 9782,5га/год	6863,14 га (9,59%) среднее - 1374 га/год
2005-2010	6967,35га (18,86%) среднее – 1393,5 га/год	25 333,48га, среднее - 5066,7 га/год	4647,17 га (12,58%), среднее - 929 га/год

В настоящее время центральное ядро Шанхая - исторически сложившийся центр - окружено поясом ближних пригородов с многочисленными городами-спутниками. Третье кольцо агломерации представляет собой сельскую периферию. При этом плотность населения к периферии падает почти на порядок (<http://www.chinapro.ru/rubrics/5/5140>).

Особенно уязвимыми в этом отношении являются прибрежные естественные экосистемы, которые подверглись значительному антропогенному преобразованию, связанному с более благоприятными условиями проживания на побережье (*Hutchison, Let al. 2015*). Однако, несмотря на значительную разницу в ценах на жилье, именно эти территории пользуются повышенным спросом (рис. 3.27, а. б; табл. 3.13).

В 2015 году, официальное агентство КНР Синьхуа сообщило, что «к 2035 году постоянное население в Шанхае будет контролироваться на уровне примерно в 25 миллионов человек, а общий объем земли, доступной для строительства, не превысит 3200 квадратных километров» (для борьбы с так называемо «болезнью большого города»). Это вызвало рост цен на жилье.

Таблица 3.13. Динамика прироста цен м² жилья в зависимости от района застройки Шанхая в 2015 – 2017 гг (*Jinghui Li et al. 2017*)

Район	2015 (юань/м ²)	2016 (юань/м ²)	2017 (юань/м ²)
Район Huangpu	70 077	108 467	121 926
Район Xuhui)	67 060	79 373	86 387
Район Changning	61 659	85 412	96 507
Район Jing'an	82 954	118 247	92 736
Район Putuo	45 277	64 399	81 177
Район Zhabei	48 084	79 440	-
Район Hongkou	50 660	89 141	65 803
Район Yangpu	44 977	72 826	81 641
Новый район Pudong	31 626	42 085	54 577
Район Minhang	33 721	49 262	52 492
Район Jiading	18 983	27 941	35 292
Район Songjiang	22 677	30 379	40 271
Район Qingpu	21 118	29 188	38 270
Район Baoshan	24 916	32 275	42 553
Район Chongming	16 304	23 619	29 726
Район Fengxian	18 573	21 230	23 075
Район Jinshan	10 928	12 483	18 357

Анализ данных, представленных в таблице 3.13, показал, что в 2017, по сравнению с 2016, цены на жилье поднялись на 22% (рис. 3.28, в). То есть, в 2017 на ту же сумму можно было построить только 78% жилой площади от цен в 2016, поэтому принимаем в модели $D_v = 0.22D_v$ (*Levashova N., Sidorova A. et al. 2019*).

Для анализа территориального развития Шанхая была осуществлена обработка картографических данных Шанхая и прилегающих территорий с учетом плотности застройки и ландшафтных особенностей на базе авторской разработки на языке C++, позволяющей создавать текстовые файлы с данными на основе изображений и обработки распределенных компьютерных вычислений с помощью графических процессоров AMD и компилятора OpenCL (рис. 3.27).

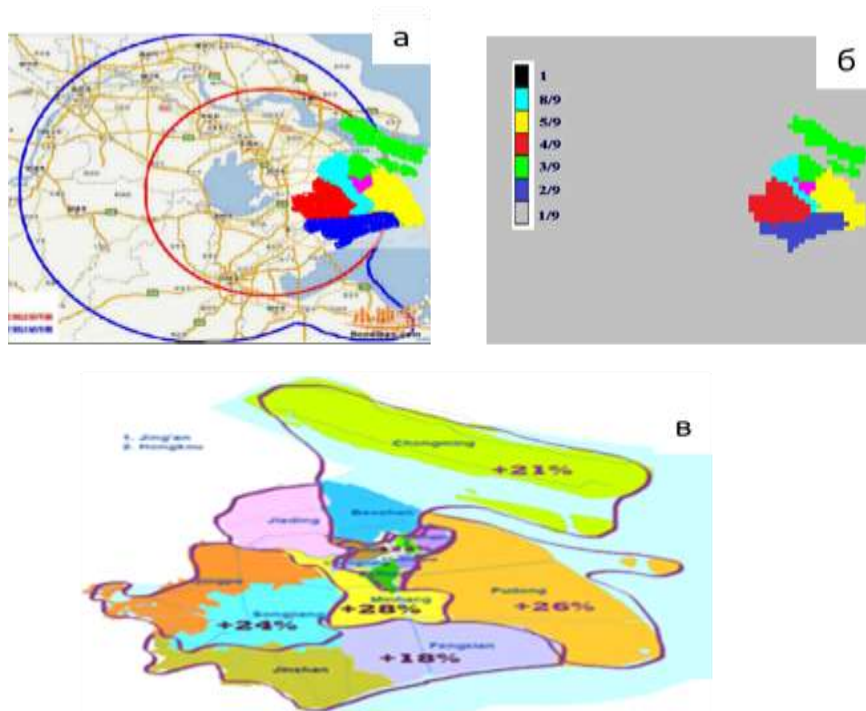


Рис. 3.27. Динамика прироста цен (м² жилья/год) в зависимости от района застройки Шанхая в 2015 – 2017 гг. (в %). а) красная окружность - территория Шанхая, синяя окружность – пригородная территория (обработка данных табл. 3.13); б) центральная часть Шанхая в) территория Шанхая, разбитая на группы районов, объединенных динамикой прироста цен на жилье. (Levashova N., Sidorova A. et al. 2019)

Шанхай представляет собой пойменную равнину без очевидных изменений в высоте и градиенте, поэтому ландшафтные особенности, тормозящие развитие многих городов, в данном случае в модели территориального развития Шанхая нами не учитываются. Кроме того, изучение таких атмосферных факторов на территории Шанхая и прилегающих территорий как осадки и температура (Liang, P. et al. 2011, Cao et al. 2008), показали, что, несмотря на их очевидность, эти факторы, в целом, не оказали влияние на расширение границ Шанхая. Поэтому наиболее существенными факторами, формирующими расширение территории, являются численность и плотность потенциальных покупателей жилья, и его стоимость.

Целью исследования являлось построение автоволновой модели развития Шанхая с учетом основных механизмов этого процесса: пространственной и социально-экономической целесообразности

застройки, динамики цен на жилье, доли площади земель под сельское хозяйство и географических особенностей прилегающих территорий. Ниже приведена размерная модель развития Шанхая на основе картографических данных и планов строительства (*Levashova N., Sidorova A. et al. 2019*):

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} - D_u \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) &= -\frac{1}{T^*} u (u - \alpha(x, y, t))(u - 1) - \frac{1}{T^*} uv, \\ \frac{\partial v}{\partial t} - D_v \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) &= \frac{1}{T^*} (-v + \gamma(x, y, t)u). \end{aligned} \quad (3.17)$$

u – безразмерная величина, равная доли застроенной площади на квадратный километр – активатор системы;

v – цена м² жилой площади (доля от максимально возможной) – ингибитор, безразмерная величина;

T^* – характерный масштаб времени (1 год);

$T^* \gamma$ – безразмерный параметр, показывающий зависимость стоимости м² жилья от района застройки;

D_u – скорость изменения площади застройки, км² в год;

D_v – скорость изменения цены на жилье в зависимости от местности и спроса, км² в год;

α – параметр активации системы. Анализ точечной системы уравнений показал, что при значениях $\alpha = 0.3$ система описывает бистабильную среду, а при $\alpha = 1$ – невозбудимую (*Levashova N., Sidorova A. et al. 2019*):

- на восточном направлении $\alpha = 0,3$ – константа для зоны бистабильности (данное численное значение определяется нормативными актами);
- в невозбудимой зоне моря и озера Тайху полагаем $\alpha = 1$.
- река Янцзы является барьером на границе невозбудимой и бистабильной зон, поэтому ей также соответствует $\alpha = 1$.

Численное решение проводилось при помощи счета на установление в прямоугольнике, в котором была введена равномерная сетка. На границе расчетной области поставлены краевые условия Неймана:

$$\frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=-L, x=L} = \frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{y=-L, y=L} = \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=-L, x=L} = \frac{\partial v}{\partial y} \Big|_{y=-L, y=L} = 0$$

Модель была проверена с использованием картографических данных территории Шанхая. Компьютерная реализация модели развития Шанхая на основе динамики застройки и цен на жилье представлена рисунке 3.28.

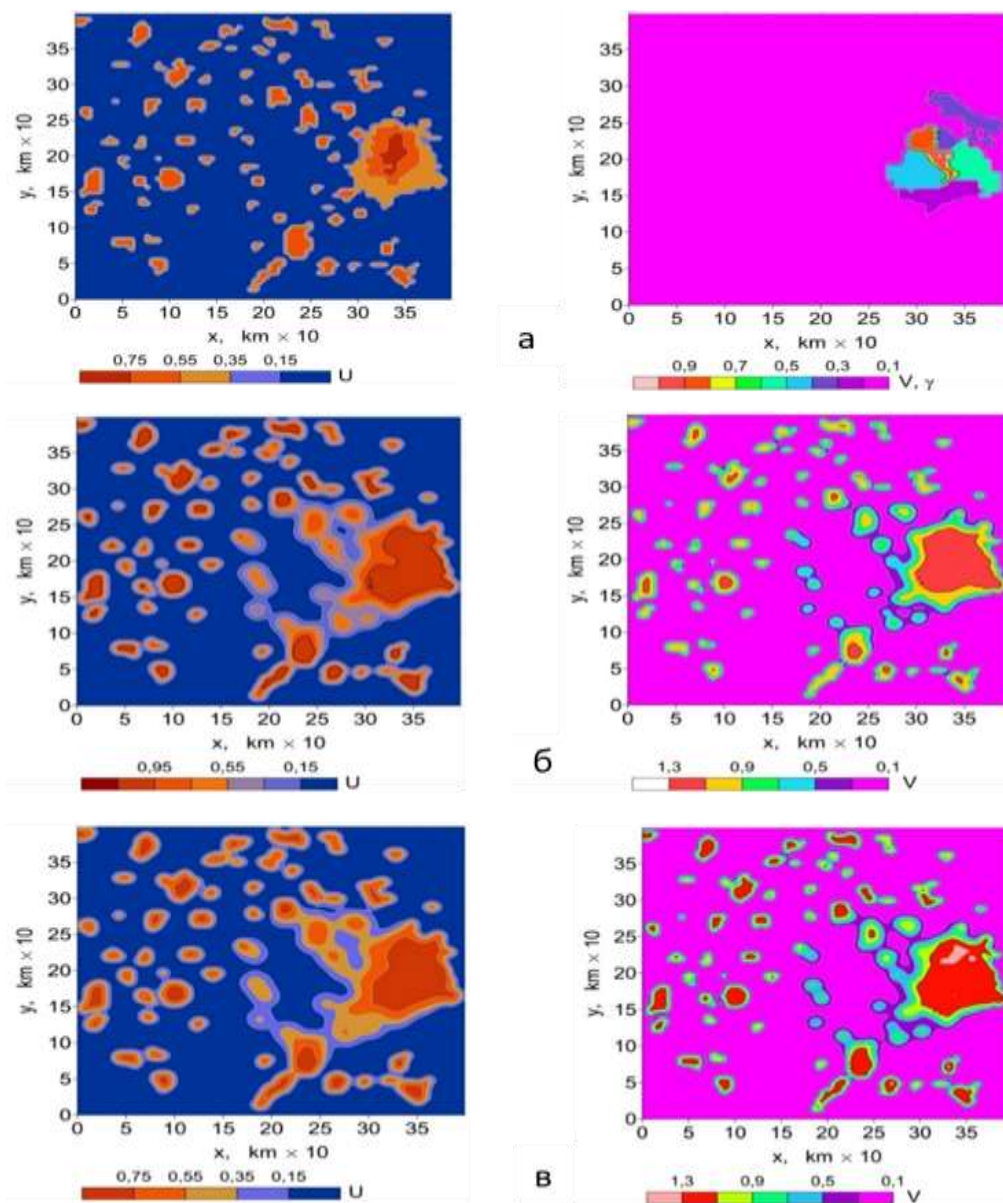


Рисунок 3.28. Компьютерная реализация модели развития Шанхая на основе динамики застройки и цен на жилье: а) 2017 г. – начальные условия; б – 2020 г. в) – 2030 г. U – застройка (доля с км², безразмерная); V – цена м² жилой площади (доля от максимально возможной цены, безразмерная) (Levashova N., Sidorova A. et al. 2019). Код разработан в среде OpenCL с использованием графических процессоров AMD FIREPRO. Графическая интерпретация в программе «Serfer». Код разработан в среде OpenCL с использованием графических процессоров AMD FIREPRO. Графическая интерпретация в программе «Serfer».

Анализ модели развития Шанхая (*Levashova N., Sidorova A. et al. 2019*):

1. Сохранение сложившейся к 2017 г. зональности застройки и, следовательно, дифференциального подхода к стоимости жилья 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. 3.28 а, красная окружность) и позволит 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.

2. Адекватные управленческие решения в вопросе расширения городской территории позволят сформировать структурно-функциональную целостность Шанхая как единой системы и сохранность природных геобиоценозов. Аналогичные выводы получены в модели для пригородов Шанхая с 1992 по 2008 годы (*Yongjiu Feng et al. 2016*) и модели развития городов, основанной на методе Analytic Hierarchy (*Mahmoud Mohammadil et al. 2013*). В случае интенсивного расширения Шанхая в направлении сельскохозяйственных земель необходимо учитывать не только потребности населения в жилье и пищевых ресурсах, но и особенности почвенных биоценозов. Нарушение физико-химических параметров почв – первичной активной среды – большой вероятностью может привести к качественному и количественному дисбалансу трофических сетей.

Схема численного расчета последовательных этапов моделирования развития урбоэкосистем в соответствие с автоволновой моделью методом эволюционной факторизации представлена в Приложении 5.

Результаты и выводы

1. Представлена пространственно-временная автоволновая модель самоорганизации урбоэкосистем (УЭС) как сопряженных природной и антропогенной подсистем. Самоорганизация осуществляется в результате сопряжения процессов соизмеримого временного и пространственного масштабов на взаимосвязанных иерархических природном и антропогенном уровнях, а также между уровнями.
2. Для безразмерной модели неоднородной среды получены условия, позволяющие оценить пороговые условия распространения автоволнового фронта в процессе развития УЭС: туннелирования и запираания автоволны, формирования зон моностабильности с внутренними переходными слоями.
4. Разработаны размерные автоволновые модели территориального расширения Москвы (1952 - 1968 гг.) и развития Новой Москвы до 2030 года. Показано, что, при сохранении существующей интенсивности застройки, площади городских биоценозов к 2030 г. составят порядка 25% от площади застройки. Ошибка моделирования – порядка 7%.
5. Разработана размерная автоволновая модель территориального развития Шанхая с 2017 по 2030 гг. Показано, что сохранение сложившейся практики зональности застройки и дифференциального подхода к стоимости жилья позволит к 2030 г. снизить плотность населения на территории Шанхая и сохранить 30% площади городских биоценозов.
6. Данные модельных расчетов в полной мере согласуются с динамикой развития реальных урбоэкосистем. Модель может быть применима в качестве прогнозной.

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

Список литературы

1. Безопасность России. Правовые, социально-экономические и научно-технические аспекты. Экологическая безопасность, устойчивое развитие и природоохранные проблемы. ММГФ «Знание», 1999. 703 с.
2. Бутузов В.Ф. Контрастные структуры типа всплеска в параболической системе двух сингулярно возмущенных уравнений//Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 1997. Т.37. №4. С.415-428.
3. Бутузов В.Ф., Левашова Н.Т., Мельникова А.А. Контрастная структура типа ступеньки в сингулярно возмущенной системе уравнений с различными степенями малого параметра. // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2012. Т. 52. № 11. С. 1983–2003.
4. Бутузов В. Ф., Левашова Н. Т., Мельникова А. А. Контрастная структура типа ступеньки в сингулярно возмущенной системе эллиптических уравнений // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2013, Т. 53, № 9, С. 1427–1447
5. Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. Асимптотические методы в теории сингулярных возмущений. М.: Наука, 1990.
6. Елькин Ю.Е., Автоволновые процессы, Математическая биология и биоинформатика, г. Пущино 2006, том 1, №1, с.27-40.
7. Зельдович Я. Б., Франк-Каменецкий Д. А., К теории равномерного распространения пламени. //Журн. Физ.Химии 22,1, 1938.
8. Иорданский Н.Н. Эволюция жизни. М.: Академия, 2001, 425 с
9. Калиткин Н.Н., Корякин П.В. Численные методы: в 2 кн. Кн 2. Методы
- 10.математической физики. М: «Академия», 2013. 303 с.
- 11.Кузнецов А.Е., Градова Н.Б. Научные основы экобиотехнологии. М.: «Мир», 2006. 503 с.
- 12.Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Лукьяненко Д.В., Сидорова А.Э., Моделирование урбоэкосистем как процесс самоорганизации. // МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ. 2017, Т. 29, № 11, С.40-52.

13. 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.
14. Левашова Н.Т., Нефедов Н.Н., Орлов А.О. Асимптотическая устойчивость стационарного решения многомерного уравнения реакция-диффузия с разрывным источником. Журнал вычислительной математики и математической физики 2019. Т. 59. № 4. С. 611–620.
15. Махов С.А. Математическое моделирование мировой динамики и устойчивого развития на примере модели Форрестера. ИПМ им. М.В. Келдыша РАН. 2005, №6, 24 с.
16. Нефедов Н.Н. Метод дифференциальных неравенств для некоторых классов нелинейных сингулярно возмущенных задач с внутренними слоями. Дифференц. уравнения. 1995. Т. 31. № 7. С. 1077–1085.
17. Ратнер В А. Молекулярная генетика принципы и механизмы. Наука. Новосибирск. 1983, 256 с.
18. Савенко В.С. Геохимические аспекты устойчивого развития. М.: ГЕОС, 2003. 180 с.
19. Самарский А.А., Гулин А.В. Численные методы математической физики. М.: Научный мир, 2003. 316 с.
20. 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.
21. Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Яковенко Л.В. Популяционная модель урбоэкосистем в представлениях активных сред. БИОФИЗИКА, 2015, том 60, вып. 3, с. 574–582.
22. 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.
23. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Качественная модель урбоэкосистем в представлениях активных сред. / НТР, 2011, Т. 90, №4. – С. 3-11
24. Трофимов В.Т., Зилинг Д.Г. Экологическая геология. М.: Геоинформмарк, 2002. 414 с.
25. Форрестер Дж. Мировая динамика. М.: АСТ, 2003. – 384 с.
26. Эбелинг В, Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. Пер с нем. М.: Эдиториал УРСС. 2001, 328 с.
27. Alkheder Sh., Shan J. Cellular Automata Urban Growth Simulation and Evaluation - A Case Study of Indianapolis. <http://www.geocomputation.org/2005/Alkheder>.
28. Bihanta N., Soffianian A., Fakherran S., Gholamalifarm M. Using the SLEUTH Urban Growth Model to Simulate Future Urban Expansion of the Isfahan Metropolitan Area, Iran. //J, Jornal Soc Remote Sens, 2014, 18 October.
29. Cao, A.L.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, W.C. Decadal changes of air temperature in Shanghai in recent 50 years and its relation to urbanization. Chin. // J. Geophys. 2008, N. 51, P. 1663–1669
30. Changlin Yin, Dingquan YU, Honghui Zhang, Shengjing You, Guanghui Chen. Simulation of urban growth using a cellular automata-based model in a developing nation's region. International Jornal of Engeneering Sciens fnd Advancad Tecnology, 2012, V. 2, Issue 3, p.453 – 460
31. Chen J.L., Gao J.L., Chen W. Urban land expansion and the transitional mechanisms in Nanjing, China. Habitat Int. 2016, 53, 274-283.
32. Feng Y., Liu M., Yu Liu L.C. Simulation of Dynamic Urban Growth with Partial Least Squares Regression-Based Cellular Automata in a GIS Environment. ISPRS Int. //J. Geo-Inf. 2016, 5(12), 243; doi:10.3390/ijgi5120243.
33. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. // Biophysical J. 1961, N.1, P. 445–466

34. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // *Bull. Math. Biophysics*. 1955. N 17. P. 257–278.
35. Frankhauser P. Fractal geometry of urban patterns and their morphogenesis. *Discrete Dynamics in Nature and Society*. 1998. V. 2. Iss. 2. P. 127–145.
36. Haase D., Larondelle N., Andersson E. et al. A quantitative review of urban ecosystem services assessment: Concepts, models and implementation. // *Ambio* 2014, N.43, P.413-433,
37. Helbich M., Leitner M. Posturban Spatial Evolution of Vienna's Urban Fringe: Evidence from Point Process Modeling. // *Urban Geography*. 2010. V. 31. No. 8. P. 1100–1117.
38. Hua L., Tang L., Cui Sh., Yin K. Simulating Urban Growth Using the SLEUTH Model in a Coastal Peri-Urban District in China. // *Sustainability* 2014, 6, 3899-3914.
39. Hutchison, L.; Montagna, P.; Yoskowitz, D.; Scholz, D.; Tunnell, J. Stakeholder Perceptions of Coastal Habitat Ecosystem Services. // *Estuar. Coasts* 2015, N. 38, P. 67–80
40. Jinghui Li, Wei Fang, Tao Wang, Salman Qureshi, Juha M. Alatalo and Yang Bai. Correlations between Socioeconomic Drivers and Indicators of Urban Expansion: Evidence from the Heavily Urbanised Shanghai Metropolitan Area, China. // *Sustainability* 2017, N.9, P.1199
41. King R.S., Newmark P.A. The cell biology of regeneration. // *J. Cell Biol.* 2012. Vol. 196. No.5, p.553–562.
42. Kuang, W.H.; Liu, J.Y.; Shao, Q.Q.; Sun, C.Y. Spatio-temporal Patterns and Driving Forces of Urban Expansion in Beijing Central City Since 1932. *J. Geo Inform. Sci.* 2009, N.11, P.428–435
43. Larondelle N., Lauf S. Balancing demand and supply of multiple urban ecosystem services on Different spatial scales. // *Ecosyst. Serv.* 2016, N.22, P. 18-23.

44. Carl S., Le V.K., Motreanu D. Nonsmooth Variational Problems and their Inequalities. Comparison Principles and Applications. New York, USA: Springer, 2007
45. Lednev V.V. Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. – Bioelectromagnetics, 1991, vol.12, P. 71–75.
46. Leitgeb N., Strahlen, Wellen, Felder. Ursachen und Answirkungen auf Umwelt und Gesundheit – Deutscher Taschenbuch Verlag, 1990, p. 330.
47. Levashova N. T. Mel'nikova A. A. Step-Like Contrast Structure in a Singularly Perturbed System of Parabolic Equations. // DIFFERENTIAL EQUATIONS. 2015. V. 51. NO. 3. P. 342–361.
48. 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, Vol. 31, No 1, P. 32-42.
49. 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
50. Liang, P.; Ding, Y.H.; He, J.H.; Tang, X. Study of relationship between urbanization speed and change of spatial distribution of rainfall over Shanghai. // J. Trop. Meteorol. 2011, N. 27, P. 475–483,
51. Lizhong Hua, Lina Tang, Shenghui Cui and Kai Yin 3. Simulating Urban Growth Using the SLEUTH Model in a Coastal Peri-Urban District in China. // Sustainability 2014, 6, 3899-3914; doi:10.3390/su6063899
52. Mohammadil M., Sahebgharanil A., Malekipour E. Urban growth simulation through cellular automata (CA), analytic hierarchy process (AHP) and GIS. // Geografia. Technica. 2013, V.8, N. 2, P. 57 – 70
53. Mohammadil M., Sahebgharanil A., Malekipour E. Urban growth simulation through cellular automata (CA), analytic hierarchy process (AHP) and GIS. // Geografia. Technica. 2013, V. 8, No 2, P.57 – 70.

54. Nagumo J., Arimoto S., and Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proc. IRE. 1962. N 50. P. 2061–2070.
55. Norms and rules for designing the planning and development of Moscow MGSN 1.01-99. 2011.
56. Orlov A. O., Levashova N. T., Nefedov N. N. Solution of Contrast Structure Type for a Parabolic Reaction–Diffusion Problem in a Medium with Discontinuous Characteristics // DIFFERENTIAL EQUATIONS. 2018. V. 54. No. 5. P. 669–686.
57. Orlov A., Levashova N., Burbaev T. The use of asymptotic methods for modelling of the carriers wave functions in the si/sige heterostructures with quantum-confined layers // J. Physics: Conference Series. 2015. V. 586, P. 012003.
58. Outline of Shanghai Master Plan (OSMP). Leading Group Office of Shanghai Master Plan (2015–2040); Shanghai, 2015; Available online: <http://2040.shgtj.net> (accessed on 6 July 2017)
59. Qureshi S., Haase, D. Compact, eco-, hybrid or teleconnected? Novel aspects of urban ecological research seeking compatible solutions to socio-ecological complexities. // Ecol. Indic. 2014, P. 42,1-5.
60. Pao C.V. Nonlinear parabolic and elliptic equations. New York: Plenum Press, 1992.
61. Sharaf Alkheder and Jie Shan. Cellular Automata Urban Growth Simulation and Evaluation - A Case Study of Indianapolis. <http://www.geocomputation.org/2005/Alkheder.pdf>
62. Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. SELF-ORGANIZATION AS THE DRIVING FORCE FOR THE EVOLUTION OF THE BIOSPHERE. Moscow University Physics Bulletin. 2013. T. 68. № 5. C. 405-410
63. 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. Maik Nauka/Interperiodica Publishing, 2015. Vol. 60. No.3. P. 466-473.

- 64.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, № 1, P. 91-96.
- 65.Sidorova A.E., Mukhartova Yu V., Yakovenko L.V. An Urban Ecosystem as a Superposition of Interrelated Active Media. / MOSCOW UNIVERSITY PHYSICS BULLETIN. 2014. Vol. 69. No. 5. P. 392-400.
- 66.Sidorova A.E., N.T. 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, Vol. 71, No. 6, pp. 562–568. 23.
- 67.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.
- 68.Stephenson S. L., Seppelt R. D., Laursen G. A. The first record of a Myxomycete from subantarctic Macquarie Island // Antarctic Science. 1992, Vol. 4, p. 431-432
- 69.United Nations. World Urbanization Prospects: The 2014 Revision, Highlights; (ST/ESA/SER.A/352); United Nations Population Division: New York, NY, USA, 2014.
- 70.United Nations. World Urbanization Prospects: The 2011 Revision; United Nations Population Division: New York, NY, USA, 2011
- 71.Vasiliev VA, Romanovsky Yu.M., Yakhno V.G. Autowave processes. (Russian Federation). M.: Nauka, 1987. 240 p.
- 72.Vaz E., Arsanjani J.J. Predicting urban growth of the Greater Toronto Area – coupling a markov cellular automata with document meta-analysis. // Journal of Environmental Informatics. 2015. V. 25. No. 2. P. 71–80,
- 73.Wei Y.D. Zone fever, project fever: Economic transition, development policy, and urban expansion in China. // Geogr. Rev. 2015, N.105, P.156–177

74. Wu J., David J. L. A spatially explicit hierarchical approach to modeling complex ecological systems: theory and applications. Department of Plant Biology, Arizona State University, PO Box 871601, Tempe, AZ 85287 -1601, USA. *Ecological Modeling*. 2002, №153, P. 7-26.
75. Xinmin Zhang. Urban Growth Modeling Using Neural Network Simulation: A Case Study of Dongguan City, China *Journal of Geographic Information System*, 2016, Vol.8, pp. 317-328/
76. Yang G., Bowling, L.C., Cherkauer K.A., Pijanowski B.C. The impact of urban development on hydrologic regime from catchment to basin scales. *Landsc. Urban Plan.* 2011, 103, p. 237-247
77. Yin Ch., Yu D., Zhang H., You Sh., Chen G. Simulation of urban growth using a cellular automata-based model in a developing nation's region. // *International Journal of Engineering Science and Advanced Technology*, 2012, V. 2, Issue 3, p.453
78. Yongjiu F., Miaolong L., Simulation of Dynamic Urban Growth with Partial Least Squares Regression-Based Cellular Automata in a GIS Environment. *ISPRS Int. // J. Geo-Inf.* 2016, V. 5, N. 12, P. 243
79. Yorgos Y. Papageorgiou. Population density in a central-place system. // *Journal of Regional Science*. 2014. V. 54. Iss. 3. P. 450–461.
80. <https://www.youtube.com/watch?v=MosO2HpJkBo>
81. <https://bestmaps.ru>
82. <http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>
83. <https://stroi.mos.ru/infographics/novoi-moskvie-piat-liet-1>
84. <http://www.retromap.ru/m.php#l=051952&z=15&y=55.737463&x=37.475325>
85. <https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>
86. <https://yandex.ru/maps/213/moscow/>
87. <http://p-marsel.ru/map/>
88. <http://zapad.aprigorod.ru/genplan/>
89. <http://www.chinapro.ru/rubrics/5/5140>

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 α -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 α -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 α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков - одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии.

5. Разработана модель формирования α -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 урбозкосистем (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 [25], процессов на клеточном уровне [24], моделирования и создания самоорганизующихся фенилаланиновых и дифенилаланиновых спиральных структур нанотрубок разной хиральности [28-30]. Ссылки из списка публикаций автора.

**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 - 0.28)
3. **Sidorova A.E.**, Mukhartova Y.V. SELF-ORGANIZATION AS THE DRIVING FORCE FOR THE EVOLUTION OF THE BIOSPHERE. Moscow University Physics Bulletin. 2013. T. 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.**, Быщюра 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.2020.104120 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, 2020, P. 104234 DOI:10.1016/j.biosystems.2020.104234 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 - 0.43)
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 α 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 - 0.9)
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)

**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 (ECPHS) 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 (ECSPP) свидетельство о регистрации прав на ПО, базу данных. Номер: 2021665783 Дата получения: 1 октября 2021 г. Тип ПО: SOFT

**Публикации автора по теме диссертации
в журналах, индексируемых в базах данных РИНЦ**

1. Антонов В.А., **Сидорова А.Э.** Устойчивость урбоэкосистем с позиций теории автоволновой самоорганизации активных сред. / Экология урбанизированных территорий. 2006. №4, С. 14 – 21 eLIBRARY 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 урбоэкосистем. Экология урбанизированных территорий. 2007. №1, С. 25 – 34 eLIBRARY ID: 33300256 ИФ *РИНЦ* - 0,329
3. **Сидорова А.Э.** Урбоэкосистемы как активные среды. Критерии системной устойчивости. Экология урбанизированных территорий. 2007. №4, С. 6 – 15 eLIBRARY ID: 11903412 ИФ *РИНЦ* - 0,329
4. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Экос. Грани устойчивости. Экология

- урбанизированных территорий. 2008. №1, С. 6 – 14 eLIBRARY ID: 11700954 ИФ РИНЦ - 0,329
5. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Эволюционная динамика биосферы. Экология урбанизированных территорий. 2011. №2. С. 7 – 12 eLIBRARY ID: 17021846 ИФ РИНЦ - 0,329
 6. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Синергетические аспекты экологии../ Экология урбанизированных территорий. 2011. № 4. С. 6-11 eLIBRARY 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 eLIBRARY 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 eLIBRARY 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 eLIBRARY 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 eLIBRARY 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: Федеральное государственное унитарное предприятие "Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр "Наука" (Москва) ISSN: 0234-0879 eLIBRARY 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. eLIBRARY 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. eLIBRARY ID: 36887336 ИФ *РИНЦ* - 0,283
14. **Сидорова А.Э.**, Левашова Н.Т., Луценко А.О, Зуев К.О. Автоволновая самоорганизация α -спиралей. Оценка хиральности вторичных структур. Ученые записки физического факультета Московского Университета, 2019, № 3, С. 3-14 eLIBRARY 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

Основные статьи в рецензируемых сборниках

1. **Сидорова А.Э.** Урбоэкосистемы как активные среды: Автоволновая самоорганизация и устойчивость. В сборнике «Физические проблемы экологии (экологическая физика)», вып, 14 // Сб. научных трудов. М.: МАКС Пресс, МГУ им. М.В.Ломоносова, Физический факультет, 2007, С. 293 – 307
2. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Урбоэкосистемы как выраженный нелинейный элемент антропосферы. В сборнике «Физические проблемы экологии (экологическая физика)», вып, 16. // Сб. научных трудов. М.: МАКС Пресс, МГУ им. М.В.Ломоносова, Физический факультет, 2010, С. 287 – 299

3. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.** Биофизическая экология. Ноосфера как иерархия активных сред. В сборнике «Проблемы биологической физики». Под ред. В.А.Твердислова. М.: ЛЕНЛАНД, 2011. С.42 – 58 2015
4. **А.Э. Сидорова**, Н.Т. Левашова, А.А. Мельникова, Н.Н. Дерюгина, А.Е. Семина. Механизмы автоволновой самоорганизации в природно-антропогенных экосистемах. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2016: материалы XI международной научно-технической конференции, Севастопольский государственный университет, 2016 г., Т. 1, С.115-119
5. Котов А.Р., **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А., Устинин М.Н. Разработка подходов к количественной оценке хиральной асимметрии в иерархиях белковых структур. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2017: материалы XII международной научно-технической конференции», Севастопольский государственный университет, 2017, С. 204-208
6. Котов А.Р., **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А., Устинин М.Н. К количественной оценке хиральности в иерархии белковых структур. В сборнике «Биохимическая физика. Труды XVII Ежегодной молодежной конференции с международным участием ИБХФ РАН-ВУЗы и школы «Современные проблемы биохимической физики», 2017, С. 31-34
7. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Биологическая эволюция как эволюция иерархий активных сред. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2017: материалы XII международной научно-технической конференции», Севастопольский государственный университет, 2017, с. 151-156
8. Семина А.Е., **Сидорова А.Э.**, Левашова Н.Т., Мельникова А.А. Модель морфогенеза макросистем в представлениях активных сред. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2017: материалы XII международной научно-технической конференции». Севастопольский государственный университет, 2017 с. 63-67

9. **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Биофизическая модель самоорганизации биосферы как иерархии активных сред. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2018: материалы XIII международной научно-технической конференции», Севастопольский государственный университет, Севастопольский государственный университет, 2018 Т. 3, С. 531-534.
10. Котов А.Р., **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А., Устинин М.Н. К количественной оценке хиральности в иерархиях белковых структур. В сборнике «Труды XVII Ежегодной молодежной конференции с международным участием ИБХФ РАН-ВУЗы и школы «Современные проблемы биохимической физики». РУДН Москва, 2018, С. 31-34.
11. Семина А.Е., Сидорова А.Э., Левашова Н.Т. Модель урбоэкосистем как процесс автоволновой самоорганизации. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2018: материалы XIII международной научно-технической конференции», Севастопольский государственный университет, 2018, Т. 3, с. 574-578.
12. Луценко А.О., **Сидорова А.Э.** Количественная оценка хиральности спиральных структур белков. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2019: материалы XIV международной научно-технической конференции», МГУ имени М.В.Ломоносова, 2019, Т. 4, № 3, С. 369-373.
13. Гараева А.Я., **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Детерминированные механизмы естественного отбора как перколяционной решетки. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2019: материалы XIV международной научно-технической конференции», МГУ имени М.В.Ломоносова, 2019, Т. 4, № 3, С. 360-363
14. Гараева А.Я., **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Соотношение самоорганизации и случайных процессов в перколяционной решетке естественного отбора. В сборнике «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2019: материалы XIV международной научно-

технической конференции», МГУ имени М.В.Ломоносова, 2019, Т. 4, № 3, С. 364-368

15. Левашова Н. Т., Сидорова А.Э., Лукьяненко Д.В., Аргун Р. Л., Гараева А. Я., Зуев К. А. Георгиевская Е.П., Белова Е. В. Особенности моделирования процессов самоорганизации в биологических системах. Материалы XVII Международной научной конференции АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И ХИМИИ БФФХ – 2022. Секция 2. Моделирование в биофизике. С.88
16. Шпигун Д.К., Луценко А.О., Сидорова А.Э. Методика оценки хиральности регулярных и нерегулярных структур белков. Материалы XVII Международной научной конференции АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И ХИМИИ БФФХ – 2022. Секция 2. Моделирование в биофизике. С. 99
17. Бескудрова А.С., Пантелеев А. А., Шинин В.В., Левашова Н. Т., Сидорова А.Э. Клеточная динамика самообновляющихся тканей эпидермиса кожи в условиях гомеостаза. Материалы XVII Международной научной конференции АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ И ХИМИИ БФФХ – 2022. Секция 2. Моделирование в биофизике. С. 65

Основные доклады на международных и всероссийских конференциях

1. 2022. **Сидорова А.Э.**, Луценко А.О., Шпигун Д.К. Методы расчёта хиральности вторичных и надвторичных структур белков. IX международная конференция «Математическая биология и биоинформатика». г. Пущино, Россия, Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, 17-19 октября 2022.
2. 2022. Левашова Н. Т., **Сидорова А.Э.**, Лукьяненко Д.В., Аргун Р. Л., Гараева А. Я., Зуев К. А., Георгиевская Е.П., Белова Е. В. Особенности моделирования процессов самоорганизации в биологических системах. XVII Международная научная конференция «Актуальные вопросы

- биологической физики и химии. БФФХ-2022», г. Севастополь, Россия, 19 – 23 сентября 2022
3. 2022. Бескудрова А.С., Пантелеев А.А., Шинин В.В., Левашова Н.Т., **Сидорова А.Э.** Клеточная динамика самообновляющихся тканей эпидермиса кожи в условиях гомеостаза. XVII Международная научная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2022», г. Севастополь, Россия, 19 – 23 сентября 2022
 4. 2022. Шпигун Д.К., Луценко А.О., **Сидорова А.Э.** Методика оценки хиральности регулярных и нерегулярных структур белков. XVII Международная научная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2022», г. Севастополь, Россия, 19 – 23 сентября 2022
 5. 2022. Левашова Н.Т., **Сидорова А.Э.** Большие градиенты в моделях биофизики, ведущие к малым параметрам в задачах математики. "Актуальные проблемы математической физики", посвященная памяти Валентина Федоровича Бутузова, МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 2 июня 2022
 6. 2021. Шпигун Д.К., Луценко А.О., **Сидорова А.Э.** Методика оценки хиральности спиральных структур белков. XVI Международная научная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2021», г. Севастополь, Россия, 13-17 сентября 2021
 7. 2021. Луценко А.О., Шпигун Д.К., **Сидорова А.Э.** Методика оценки хиральности суперспиральных структур белков. XVI Международная научная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2021», г. Севастополь, Россия, 13-17 сентября 2021
 8. 2021. **Сидорова А. Э.** Самоорганизация в эволюционных структурах микро- и макроуровней. XVI Международная научная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2021», г. Севастополь, Россия, 13-17 сентября 2021
 9. 2021. **Сидорова А.Э.**, Луценко А.О., Шпигун Д.К., Твердислов В.А.

- Methods for quantitative analysis of the chirality of protein helical and superhelical structures. Авторы: The 3rd International Conference on Symmetry session Biology and Symmetry, Израиль, Израиль, 8-13 августа 2021
- 10.2020. Самоорганизованная критичность в автоволновой модели фиксации мутаций. Гараева А.Я., **Сидорова А.Э.**, Левашова Н.Т. XV Международная научная конференция "Актуальные вопросы биологической физики и химии" (БФФХ-2020), Севастополь, Россия, 14-16 сентября 2020
- 11.2019. Levashova N.T., **Sidorova A.E.**, Melnikova A.A. Autowave model of megacities development based on the contrast structures theory. Международная конференция «Актуальные проблемы математической физики», посвящённая 95-летию профессора А. Г. Свешникова и 80-летию профессора В. Ф. Бутузова, МГУ, Россия, 27-30 ноября 2019
12. 2019. Гараева А.Я., **Сидорова А.Э.**, Твердислов В.А. Детерминированные механизмы естественного отбора как перколяционной решетки. XIV Международная научная конференция «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2019», МГУ имени М.В.Ломоносова, Россия, 21-24 ноября 2019
13. 2019. N. Levashova, **A. Sidorova**, A. Semina, A. Melnikova Autowave Model of Megapolises Development. BIG BRAIN 2019 Conference for Collaboration in EurAsia 30 September - 04 October 2019, Moscow, Russia, МОСКВА, Россия, 30 сентября - 4 октября 2019
- 14.2018. Семина А.Е., Левашова Н.Т., Мельникова А.А., **Сидорова А.Э.** Автоволновая модель урбоэкосистем как процесс автоволновой самоорганизации в активных средах. XVI Всероссийская школа-семинар "Волновые явления в неоднородных средах" имени профессора А.П. Сухорукова ("Волны-2018"), Красновиново, Моск. обл., Россия, 27 мая - 1 июня 2018

- 15.2017. Котов А.Р., Устинин М.Н., Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.** К количественной оценке хиральности в иерархиях белковых структур. XVII Ежегодная молодежная конференция с международным участием ИБХФ РАН-ВУЗы "Биохимическая физика", Москва, Россия, 13-15 ноября 2017
- 16.2017. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.** БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ КАК ЭВОЛЮЦИЯ ИЕРАРХИЙ АКТИВНЫХ СРЕД. Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2017, Севастополь, Россия, 2-6 октября 2017
- 17.2017. Семина А.Е., Мельникова А.А., Левашова Н.Т., **Сидорова А.Э.** МОДЕЛЬ МОРФОГЕНЕЗА МАКРОСИСТЕМ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ АКТИВНЫХ СРЕД. Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2017, Севастополь, Россия, 2-6 октября 2017
- 18.2017. Котов А.Р., Устинин М.Н., Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.** РАЗРАБОТКА ПОДХОДА К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ХИРАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ В ИЕРАРХИЯХ БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР. Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2017, Севастополь, Россия, 2-6 октября 2017
- 19.2016. **Сидорова А.Э.**, Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Семина А.Е. Математическая модель урбоэкосистем как процессов самоорганизации в неоднородных активных средах. VI Международная конференция «Математическая биология и биоинформатика». Пущино, 16-21 октября 2016 г., Пущино, Россия, 16-21 октября 2016
- 20.2015. Левашова Н.Т., Семина А.Е., **Сидорова А.Э.**, Мельникова А.А. Математическое моделирование природно-антропогенной урбоэкосистемы на примере городов ближнего Подмосковья. Международный научный семинар по обратным и некорректно поставленным задачам, Москва, МГУ, Россия, 19-21 ноября 2015
- 21.2015. Дерюгина Н.Н., Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Поспелов Н.А., Семина А.Е., **Сидорова А.Э.** Модель урбоэкосистем как сопряженных

активных сред. V СЪЕЗД БИОФИЗИКОВ РОССИИ, Ростов-на-Дону, Россия, 4-10 октября 2015

22.2015. **Сидорова А.Э.**, Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Дерюгина Н.Н., Поспелов Н.А. Автоволновая самоорганизация в природно-антропогенных экосистемах. XV Всероссийская школа-семинар "Физика и применение микроволн" имени профессора А.П. Сухорукова ("Волны-2015"), Московская область, Можайский район, д. Красновидово, Россия, 1-6 июня 2015

Монографии, учебники

- 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.
1. 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.
 2. **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.
 3. Твердислов В.А., **Сидорова А.Э.**, Яковенко Л.В. Биофизическая экология. Монография. – М.: УРСС КРАСАНДР, 2011 – 544 с. ISBN 9778-5-98424-107-6
 4. Н.М.Пухов, В.Н.Марков, А.Э.Сидорова, В.А.Твердислов, и др. Синергия в природе и обществе: Монография / сост. В.Н.Марков, под ред. В.А.Твердислова, Р.А.Кастро. – СПб: Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2015. – 274 с.
 5. Gutenev V.V., **Sidorova A.E.**, Tverdislov V.A., Azhgirevich A.I., Azarov V.N., Golichenkov A.K., Guteneva A.V., Denisov V.V., Zagarskikh V.I.,

Izmalkov V.I., Isakov V.I., Kryuchkov G.P., Lopatin K.I., Mastushkin M.Yu,
Novikov V.K., Telichenko V.I., Tertyshnikov A.V., Fokin A.I., Yunak A.I.
Ecology. Military ecology: textbook for higher education establishments of the
Ministry of Defense of Russian Federation. ПринТерра Волгоград, 2016, 720
с.

**Алгоритм программы динамики размеров генома и кодирующей части
в процессе видообразования**

Программа разработана на основе авторской модели с учетом стохастических величин – размеров генома и кодирующей части, скорости мутаций. Окончательный расчет системы стохастических уравнений осуществляется согласно схеме

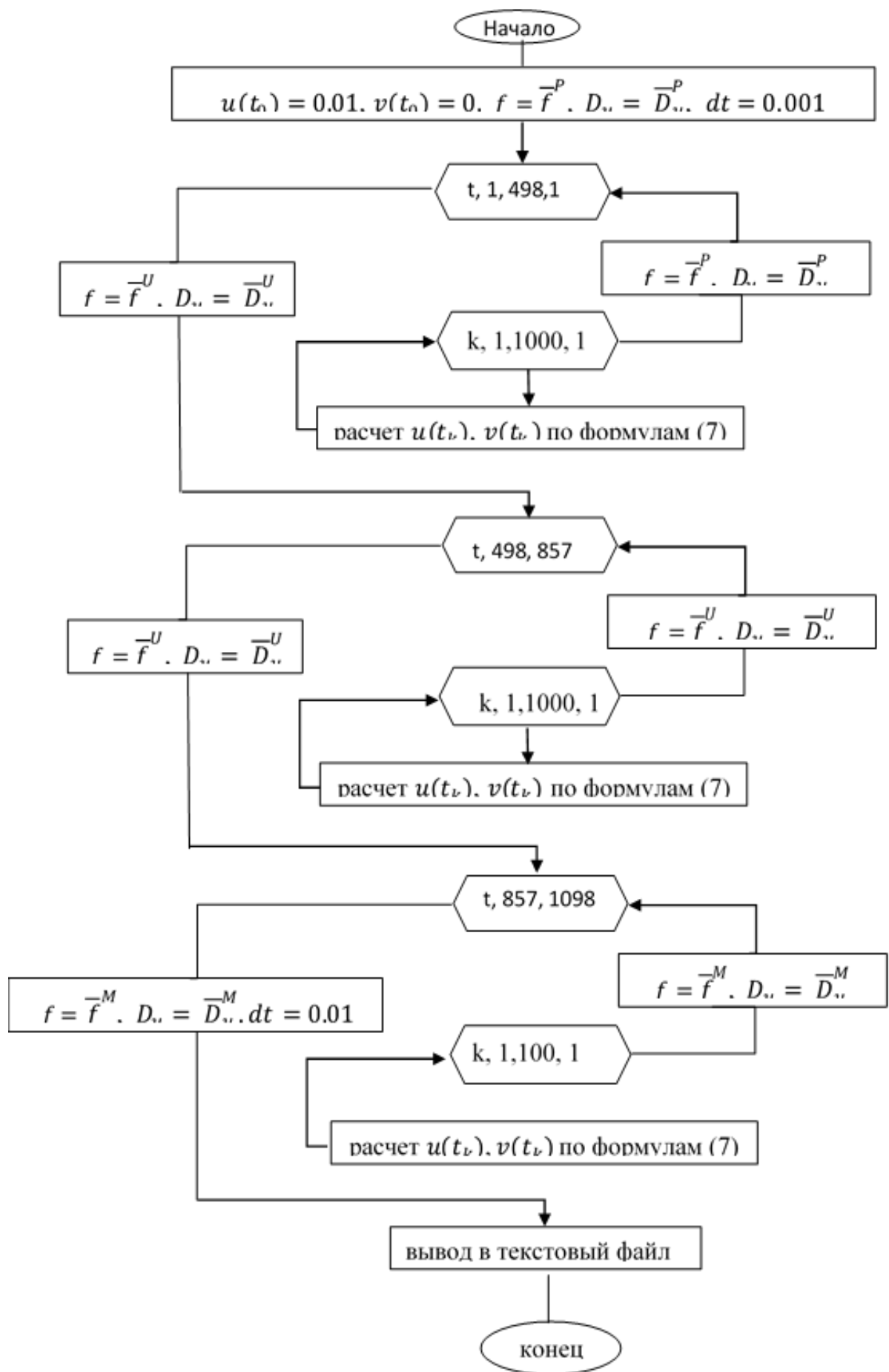
$$v(t_k) = v(t_{k-1}) + dv(t_{k-1}), u(t_k) = u(t_{k-1}) + du(t_{k-1}).$$

$$(D_u)_k = (D_u)_{k-1} + b_{Du} \varepsilon_{Du} \sqrt{dt}, f_k = f_{k-1} + b_f \varepsilon_f \sqrt{dt}, (D_v)_k = 0.999(D_u)_k.$$

Временной период рассмотрения динамики размеров генома и кодирующей части в модели - 1098 тыс. лет. k – номер временного слоя в ходе реализации программного кода. Текущее значение времени рассчитывается как (номер слоя)•(шаг по времени).

Каждые 1000 лет значения f_{k-1} и $(D_u)_{k-1}$, используемые для расчета величин f_k и $(D_u)_k$, задавались в текущем временном слое, соответственно как среднеарифметическое значение размеров генома и кодирующей части, а также скорости мутаций для текущего таксона: \bar{f}^P , \bar{D}_u^P – прокариот, \bar{f}^U , \bar{D}_u^U – одноклеточных, \bar{f}^M , \bar{D}_u^M – многоклеточных. Это дало возможность сохранить математическое ожидание стохастических величин f и D_u близкими к средним арифметическим.

Язык программы - C++. В качестве выходных данных используются файлы с расширением txt. Вывод данных осуществляется для каждых 1000 лет. Для генерации нормальных распределений в ходе численных экспериментов использована функция «distribution (pseudorandom_generator)» компилятора C++. Объем программы - 20 КБ.



**Алгоритм программы
оценки знака хиральности спиральных структур белков**

Просмотр исходной молекулы с информацией о структуре и координатах атомов (файл в формате PDB (<http://www.wwpdb.org/documentation/file-format>)) осуществлялся в программе PyMOL (<https://pymol.org/>) (версия 1.7.4.).

Для вторичной структуры расчет проводится по следующему алгоритму:

1) Запись координат атомов α -углерода в белках (или атомов фосфора в цепочках ДНК) из PDB-файла в массив в порядке от N-конца к C-концу (в цепочках ДНК: от 5'-конца к 3'-концу).

2) Вычитая из координат последнего атома координаты первого атома, получены координаты вектора направления \mathbf{d} .

3) Создается массив векторов \mathbf{v}_i между соседними атомами: от предыдущего атома к следующему.

4) Для каждой пары соседних векторов из пункта 3 вычисляется векторное произведение: $[\mathbf{v}_i \times \mathbf{v}_{i+1}] = \mathbf{c}_i$.

5) Находится сумма векторных произведений из пункта 4 - вектор \mathbf{s} .

6) Вычисляется скалярное произведение векторов $(\mathbf{d} \cdot \mathbf{s})$: $\cos \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) = \frac{\mathbf{d} \cdot \mathbf{s}}{|\mathbf{d}| \cdot |\mathbf{s}|}$

7) Зная длину векторов \mathbf{d} и \mathbf{s} и их скалярное произведение, определяется значение косинуса угла между этими векторами.

8) По знаку косинуса определяется направление закрутки:

➤ если $\cos \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) > 0 \Rightarrow$ закрутка правая;

➤ если $\cos \angle(\mathbf{d}; \mathbf{s}) < 0 \Rightarrow$ закрутка левая.

9) В трехмерной системе координат отображаются опорные точки и полученные векторы.

Сопоставляя полученные результаты с исходным изображением вторичной структуры, полученным в программе PyMOL (<https://pymol.org/>), производится проверка адекватности определения направления закрутки.

Алгоритм реализован на языке Python 3.6 с использованием библиотеки SciPy (<https://www.scipy.org/>) в виде исполняемого скрипта.

Графический интерфейс

Работа с программой осуществляется через два окна. Первое окно (рис. 1) представляет собой меню с набором команд. Нумерация кнопок указывает на очередность нажатий на них. Если требуется провести расчет отдельной цепи молекулы, то необходимо ввести название цепи в оранжевое поле на английском языке, иначе будет выведено сообщение об ошибке. Установка флажка в поле «Вторичная закрутка» приводит к переопределению опорных точек для расчета направления вторичной закрутки. Установка флажка в поле «Рисовать молекулу» приводит к трехмерной визуализации опорных точек и результатов расчета, однако это соответственно приведет к увеличению времени проведения расчетов. При работе с молекулами, содержащими десятки-сотни вторичных структур, рекомендуется убирать флажок с поля «Рисовать молекулу».

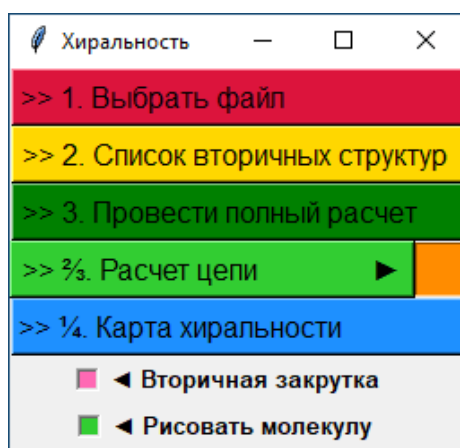


Рис. 1. Управляющее окно с командами

Вывод результатов расчетов и сообщений об ошибках осуществляется через второе окно – консоль. Вспомогательные файлы для хранения/чтения результатов расчетов и картинок создаются самой программой.

Алгоритм численного расчета последовательных этапов формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе потенциала Леннарда-Джонса

Модель формирования правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков на основе потенциала Леннарда-Джонса и алгоритм численного расчета созданы на базе авторского метода оценки хиральности спиральных структур белков (2.3. Метод оценки хиральности спиральных структур белков) и авторской модели формирования 3-хмерной структуры правой α -спирали из левой цепочки аминокислотных остатков (2.4. Модель формирования правой α -спирали в 3-хмерном пространстве из цепочки левых аминокислотных остатков).

В ходе численного моделирования все расчеты производим в безразмерных величинах.

Расчет на нерегулярном участке

1. Задаем натуральное число N_c – количество частиц (аминокислотных остатков) на каждом участке цепи.
2. Задаем начальные координаты $\mathbf{r}_1(t_0)$ центра первой вылетающей частицы и ее начальную скорость.
3. Задаем начальные координаты всех остальных частиц нерегулярного участка вылетающей частицы, как $\mathbf{r}_i(t_0) = (0, 0, -0.5R_c)$, $i = \overline{2, N_c}$. Считаем, что начальная скорость каждой выходящей из рибосомы частицы в момент её выхода t_n по модулю равна безразмерной единице скорости и направлена вдоль оси OZ: $\dot{\mathbf{r}}_i(t_n) = \{0, 0, 1\}$.
4. Задаем массы частиц m_i , $i = 1, 2$.

5. Рассчитываем координаты и скорость центра масс первой квазичастицы, состоящей из частиц с номерами $i=1,2$ по формулам

$$\mathbf{r}_m^{(1)}(t_0) = \frac{m_1 \mathbf{r}_1^{eff}(t_0) + m_2 \mathbf{r}_2(t_0)}{m_1 + m_2}, \quad \mathbf{v}_m^{(1)}(t_0) = \frac{m_1 \mathbf{v}_1^{eff}(t_0) + m_2 \dot{\mathbf{r}}_2(t_0)}{m_1 + m_2},$$

где $\mathbf{r}_1^{eff}(t_0) = \mathbf{r}_1(t_0)$, $\mathbf{v}_1^{eff}(t_0) = \dot{\mathbf{r}}_1(t_0)$

6. Рассчитываем эффективную массу первой квазичастицы: $\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$.

7. Вычисляем момент количества движения первой квазичастицы:

$$\mathbf{L}^{(1)}(t_0) = \mu \left[\mathbf{r}^{(1)}(t_0), \dot{\mathbf{r}}^{(1)}(t_0) \right], \quad \text{где } \mathbf{r}^{(1)}(t_0) = \mathbf{r}_1^{eff}(t_0) - \mathbf{r}_2(t_0), \quad \dot{\mathbf{r}}^{(1)}(t_0) = \mathbf{v}_1^{eff}(t_0) - \dot{\mathbf{r}}_2(t_0).$$

8. Если $\mathbf{L}^{(1)}(t_0) = \mathbf{0}$, переходим к пункту 13).

9. Определяем базисные векторы ортонормированной системы координат

$$\text{как } \left\{ \frac{\mathbf{r}^{(1)}(t_0)}{\left| \mathbf{r}^{(1)}(t_0) \right|}, \frac{\left[\mathbf{L}^{(1)}(t_0), \mathbf{r}^{(1)}(t_0) \right]}{\left| \left[\mathbf{L}^{(1)}(t_0), \mathbf{r}^{(1)}(t_0) \right] \right|}, \frac{\mathbf{L}^{(1)}(t_0)}{\left| \mathbf{L}^{(1)}(t_0) \right|} \right\}.$$

10. Рассчитываем величины $r^{(1)}(t_1)$ в следующий момент времени и $\varphi(t_1)$

$$\text{согласно равенству } \varphi(t_1) = \frac{L}{2\mu} (t_1 - t_0) \left(\frac{1}{r^2(t_1)} + \frac{1}{r^2(t_0)} \right) \text{ при малых величинах}$$

$$dt = t_1 - t_0.$$

11. Рассчитываем координаты вектора $\mathbf{r}^{(1)}(t_1)$ в системе координат, лежащей в плоскости, перпендикулярной вектору $\mathbf{L}^{(1)}(t_0)$ (рис. 2) как

$$\mathbf{r}^{(1)}(t_1) = \{r(t_1) \cos \varphi(t_1), r(t_1) \sin \varphi(t_1), 0\}^T.$$

12. Рассчитываем координаты вектора $\mathbf{r}^{(1)}(t_1)$ в лабораторной системе

$$\text{координат по формулам } \mathbf{r}^{(1)}(t_1) = C_0 \{r(t_1) \cos \varphi(t_1), r(t_1) \sin \varphi(t_1), 0\}^T,$$

$$\text{где } C_0 = \left(\frac{\mathbf{r}^{(1)}(t_0)}{\left| \mathbf{r}^{(1)}(t_0) \right|} \quad \frac{\left[\mathbf{L}^{(1)}(t_0), \mathbf{r}^{(1)}(t_0) \right]}{\left| \left[\mathbf{L}^{(1)}(t_0), \mathbf{r}^{(1)}(t_0) \right] \right|} \quad \frac{\mathbf{L}^{(1)}(t_0)}{\left| \mathbf{L}^{(1)}(t_0) \right|} \right) - \text{ матрица перехода, состоящая из}$$

столбцов базисных векторов, определенных в пункте 8

13. Рассчитываем координаты новой частицы в лабораторной системе координат по формуле

$$\mathbf{r}_2(t_1) = \mathbf{r}_m^{(1)}(t_1) - \frac{m_1^{(1)}}{m_1 + m_2} \mathbf{r}^{(1)}(t_1), \text{ где } \mathbf{r}_m^{(1)}(t_1) = \mathbf{v}_m^{(1)}(t_0)t + \mathbf{r}_m^{(1)}(t_0).$$

14. Проверяем выполнение условия достижения минимума энергии системы, которое является условием выхода следующей частицы.

Если условие не выполнено, повторяем пункты 5)-13) алгоритма.

15. Пусть в момент времени t_n^i , $i = \overline{3, N_C}$ выполнено условие $|\mathbf{r}_{i-1}(t_n)| \geq R_C$ для i -ой частицы. Задаем координаты, массу и скорость эффективной частицы

$$\text{как } \mathbf{r}_{i-1}^{eff}(t_n) = \mathbf{r}_{i-1}(t_n), m_{i-1}^{eff} = \sum_{k=1}^{i-1} m_k, \mathbf{v}_{i-1}^{eff}(t_n) = \frac{1}{m_{i-1}^{eff}} \sum_{k=1}^{i-1} \dot{\mathbf{r}}_k(t_n) m_k.$$

16. Повторяем алгоритм, начиная с пункта, для пары частиц с радиус-векторами $\mathbf{r}_{i-1}^{eff}, \mathbf{r}_i$, $i = \overline{3, N_C}$.

Расчет на регулярном участке

Далее будем обозначать частицы α -спирального участка верхним индексом « α ».

Пусть от момента начала счета прошло n итераций по времени и выполнено условие выхода $N_C + 1$ частицы.

17. Рассчитываем момент количества движения последней эффективной частицы нерегулярного участка и первой частицы α -спирального участка.

$$\mathbf{L}^{(N_C+1)}(t_n) = \mu \left[\mathbf{r}^{(N_C+1)}(t_n), \dot{\mathbf{r}}^{(N_C+1)}(t_n) \right],$$

$$\text{где } \mathbf{r}^{(N_C+1)}(t_n) = \mathbf{r}_{N_C}(t_n) - \mathbf{r}_1^\alpha(t_n), \quad \dot{\mathbf{r}}^{(N_C+1)}(t_n) = \mathbf{v}_{N_C}^{eff}(t_n) - \dot{\mathbf{r}}_1^\alpha(t_n)$$

18. Исходя из того, что угол подъема спирали равен 26° , координаты центра первой эффективной частицы α -спирального участка в этом базисе определяем как

$$\mathbf{r}_1^{eff, \alpha}(t_n) = \begin{pmatrix} \cos(77^\circ) & 0 & \sin(77^\circ) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(77^\circ) & 0 & \cos(77^\circ) \end{pmatrix} \mathbf{r}(t_n)$$

(поворот по часовой стрелке в плоскости векторов $\mathbf{L}^{(N_C+1)}, \mathbf{r}^{(N_C+1)}$) (рис. 1).

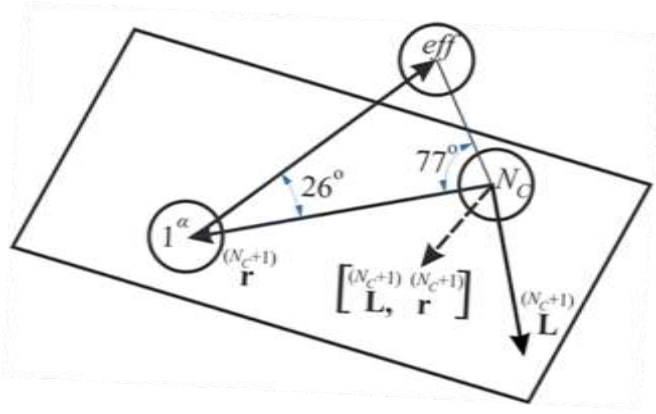


Рис. 1. Расположение первой эффективной частицы α -спирального участка. Центры частиц: первой частицы 1^α , нерегулярной частицы - N_c и эффективной частицы - eff лежат в вершинах равнобедренного треугольника с углом при основании 77°

19. Если $\mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n) \neq \mathbf{o}$, рассчитываем векторы ортонормированного базиса в плоскости, перпендикулярной $\mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n)$. Составляем матрицу перехода

$$C_n = \begin{pmatrix} \frac{\mathbf{r}^{(N_c+1)}(t_n)}{\left| \mathbf{r}^{(N_c+1)}(t_n) \right|} & \frac{\left[\mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n), \mathbf{r}^{(N_c+1)}(t_n) \right]}{\left| \left[\mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n), \mathbf{r}^{(N_c+1)}(t_n) \right] \right|} & \frac{\mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n)}{\left| \mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n) \right|} \end{pmatrix}.$$

Если $\mathbf{L}^{(N_c+1)}(t_n) = \mathbf{o}$, проделываем пункт 18) алгоритма, а затем переходим к пункту 13) для пары частиц с радиус-векторами $\mathbf{r}_1^{eff,\alpha}$ и \mathbf{r}_1^α .

20. Определяем декартовы координаты первой эффективной частицы α -спирального участка по формуле $\mathbf{r}_1^{eff,\alpha}(t_n) = C_n \begin{pmatrix} \cos(77^\circ) & 0 & \sin(77^\circ) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(77^\circ) & 0 & \cos(77^\circ) \end{pmatrix} \mathbf{r}(t_n)$,

Определяем массу и скорость первой эффективной частицы α -спирального участка равными, соответственно $m_{N_c}^{eff}$, $\mathbf{v}_{N_c}^{eff}(t_n)$ (см. пункт 15) алгоритма).

Повторяем пункты 5)-14) алгоритма, для пары частиц с радиус-векторами $\mathbf{r}_1^{eff,\alpha}$ и \mathbf{r}_1^α .

Рассчитываем координаты эффективных частиц α -спирального участка рекуррентно по формулам:

$$\mathbf{r}_2^{eff} = A_2 \mathbf{d}_0 + \mathbf{r}_1^{eff}, \text{ где } \mathbf{d}_0 = \mathbf{r}_1^{eff} - \mathbf{r}_{N_c},$$

$$\mathbf{r}_{2i+1}^{eff} = A_1 \mathbf{d}_{2i-1} + \mathbf{r}_{2i}^{eff}, \text{ где } \mathbf{d}_{2i-1} = \mathbf{r}_{2i}^{eff} - \mathbf{r}_{2i-1}^{eff};$$

$$\mathbf{r}_{2i+2}^{eff} = A_2 \mathbf{d}_{2i} + \mathbf{r}_{2i+1}^{eff}, \text{ где } \mathbf{d}_{2i} = \mathbf{r}_{2i+1}^{eff} - \mathbf{r}_{2i}^{eff}, i=1, 3, \dots, N_C^\alpha - 2,$$

а A_1 и A_2 – матрицы вида (5), а N_C^α – количество частиц на α -спирального участке.

1. Повторяем пункты 5)-16) алгоритма для пары частиц с радиус-

векторами $\mathbf{r}_{i-1}^{eff,\alpha}$ и \mathbf{r}_i^α , $i = N_C + 1, \dots, N_C^\alpha$, массами $m_{i-1}^{eff} = \sum_{k=1}^{i-1} m_k$, и скоростями

$$\mathbf{v}_{N_C+2}^{eff} = \frac{\sum_{k=N_C}^{N_C+1} \dot{\mathbf{r}}_k m_k}{\sum_{k=N_C}^{N_C+1} m_k}, \quad \mathbf{v}_i^{eff} = \frac{\sum_{k=i-3}^{i-1} \dot{\mathbf{r}}_k m_k}{\sum_{k=i-3}^{i-1} m_k}, \quad i = N_C + 3, \dots, N_C^\alpha.$$

**Схема численного расчета последовательных этапов моделирования
развития урбоэкосистем в соответствии с автоволновой моделью
методом эволюционной факторизации**

Приведем первое уравнение системы к виду

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \Delta u - u(u - U\alpha(x, y))(u - U) - uv.$$

Обозначим через n - номер временного слоя, i, j - номера узлов сетки по x, y , соответственно, $(0 \leq i \leq N_x, 0 \leq j \leq N_y, N_x = N_y = 200; n = 0, 1, \dots, T)$,

$h_x = x_{i+1} - x_i; h_y = y_{j+1} - y_j, \tau = 0,01$ – шаг по времени. Количество временных слоев T определяется требованиями задачи.

Согласно методу эволюционной факторизации определение значений $u_{i,j}^{n+1}, n = 0, 1, \dots, T$ функции $u(x, y)$ в узлах сетки на $n+1$ временном слое осуществляется в 2 этапа:

Первый этап: определение векторов $\vec{\mu}_i = (\mu_{i,1} \mu_{i,2} \dots \mu_{i,N_y-1})^T$ из $N_x - 1$ систем линейных алгебраических уравнений

$$\left(I - \frac{\tau}{2} \left(\Lambda_y - \frac{\partial f}{\partial u}(u_{i,j}^n, v_{i,j}^n, x_i, y_j) \right) \right) \vec{\mu}_i = \Lambda \vec{u}_i^n - f(u_{i,j}^n, v_{i,j}^n, x_i, y_j), 1 \leq i \leq N_x - 1.$$

Здесь $f(u, v, x, y) = u(u - U\alpha(x, y))(u - U) + uv, \Lambda$ – разностный аналог оператора

Лапласа, $\Lambda = \Lambda_x + \Lambda_y$, действие оператора Λ_y определяется для векторов вида

$$\vec{u}_i^n = (u_{i,1}^n \ u_{i,2}^n \ \dots \ u_{i,N_y-1}^n)^T \text{ и выражается как } \Lambda_y \vec{u}_i^n = D_u \frac{u_{i,j+1}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i,j-1}^n}{h_y^2}. \text{ Действие}$$

оператора Λ_x определено для векторов вида $\vec{u}_j^n = (u_{1,j}^n \ u_{2,j}^n \ \dots \ u_{N_x-1,j}^n)^T$ и

$$\text{выражается как } \Lambda_x \vec{u}_j^n = D_u \frac{u_{i+1,j}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i-1,j}^n}{h_x^2}.$$

Векторы $\vec{u}_i^0 = (u_{i,1}^0 \ u_{i,1}^0 \ \dots \ u_{i,N_y-1}^0)^T$ определяются из начальных условий задачи.

В случае однородных краевых условий Неймана значения $\mu_{i,0}$ и μ_{i,N_y} определяются из равенств

$$\mu_{i,1} - \mu_{i,0} = 0 \text{ и } \mu_{i,N_y} - \mu_{i,N_y-1} = 0.$$

Второй этап: определение векторов $\vec{\omega}_j = (\omega_{1,j} \omega_{2,j} \dots \omega_{N_x-1,j})^T$ из $N_y - 1$ систем

$$\text{линейных алгебраических уравнений } \left(I - \frac{\tau}{2} \Lambda_x \right) \vec{\omega}_j = \vec{\mu}_j, \quad 1 \leq j \leq N_y - 1,$$

Значения $\omega_{0,j}$ и $\omega_{N_y,j}$ определяются согласно однородным условиям Неймана из равенств

$$\omega_{1,j} - \omega_{0,j} = 0 \text{ и } \omega_{N_y,j} - \omega_{N_y-1,j} = 0.$$

Наконец, находим $\vec{u}_j^{n+1} = \vec{u}_j^n + \vec{\omega}_j \tau$

Затем таким же методом решаем второе уравнение системы. Функция $u(x,t)$ выступает в качестве параметра. Её значения в узлах сетки принимаются

$$\text{равными } u_{i,j} = \frac{u_{i,j}^n + u_{i,j}^{n+1}}{2}.$$

Алгоритм программы.

Сначала решаем первое уравнение системы

1) Находим компоненты векторов $\vec{\mu}_i = (\mu_{i,1} \mu_{i,2} \dots \mu_{i,N_y-1})^T$ из $N_x - 1$ систем линейных алгебраических уравнений с трехдиагональной матрицей:

$$\mu_{i,0} - \mu_{i,1} = 0;$$

$$\frac{\tau}{2h_y^2} D_u \mu_{i,j-1} - \left(1 + \frac{\tau}{h_y^2} D_u + \frac{\tau}{2} \frac{\partial f}{\partial u} (u_{i,j}^n, v_{i,j}^n, x_i, y_j) \right) \mu_{i,j} + \frac{\tau}{2h_y^2} D_u \mu_{i,j+1} =$$

$$= -D_u \frac{u_{i+1,j}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i-1,j}^n}{h_x^2} - D_u \frac{u_{i,j+1}^n - 2u_{i,j}^n + u_{i,j-1}^n}{h_y^2} + f(u_{i,j}^n, v_{i,j}^n, x_i, y_j), \quad j = \overline{1, N_y - 1};$$

$$\mu_{i,N_y} - \mu_{i,N_y-1} = 0.$$

Система решается методом алгебраической прогонки.

2) Находим компоненты векторов $\vec{\omega}_j = (\omega_{1,j} \omega_{2,j} \dots \omega_{N_x-1,j})^T$ из $N_y - 1$ систем линейных алгебраических уравнений с трехдиагональной матрицей:

$$\omega_{0,j} - \omega_{1,j} = 0;$$

$$\frac{\tau}{2h_x^2} D_u \omega_{i-1,j} - \left(1 + \frac{\tau}{h_x^2} D_u\right) \omega_{i,j} + \frac{\tau}{2h_x^2} D_u \omega_{i+1,j} = -\mu_{i,j}; \quad i = \overline{1, N_x - 1};$$

$$\omega_{N_x,j} - \omega_{N_x-1,j} = 0.$$

Система решается методом алгебраической прогонки.

3) Находим $\vec{u}_j^{n+1} = \vec{u}_j^n + \vec{\omega}_j \tau$

Решаем второе уравнение системы

$$\text{Здесь обозначено } u^{n+\frac{1}{2}} = \frac{u^{n+1} + u^n}{2}.$$

4) Находим компоненты векторов $\vec{\mu}_i = (\mu_{i,1} \mu_{i,2} \dots \mu_{i,N_y-1})^T$ из $N_x - 1$ систем

линейных алгебраических уравнений с трехдиагональной матрицей:

$$\mu_{i,0} - \mu_{i,1} = 0;$$

$$\frac{\tau}{2h_y^2} D_v \mu_{i,j-1} - \left(1 + \frac{\tau}{h_y^2} D_v + \frac{\tau}{2} \gamma(x_i, y_j)\right) \mu_{i,j} + \frac{\tau}{2h_y^2} D_v \mu_{i,j+1} =$$

$$= -D_v \frac{v_{i+1,j}^n - 2v_{i,j}^n + v_{i-1,j}^n}{h_x^2} - D_v \frac{v_{i,j+1}^n - 2v_{i,j}^n + v_{i,j-1}^n}{h_y^2} + \gamma(x_i, y_j) \vec{v}_i^n - \beta(x_i, y_j) \frac{u_{i,j}^n + u_{i,j}^{n+1}}{2}; \quad j = \overline{1, N_y - 1};$$

$$\mu_{i,N_y} - \mu_{i,N_y-1} = 0.$$

5) Находим компоненты векторов $\vec{\omega}_j = (\omega_{1,j} \omega_{2,j} \dots \omega_{N_x-1,j})^T$ из $N_y - 1$ систем

линейных алгебраических уравнений с трехдиагональной матрицей:

$$\omega_{0,j} - \omega_{1,j} = 0;$$

$$\frac{\tau}{2h_x^2} D_u \omega_{i-1,j} - \left(1 + \frac{\tau}{h_x^2} D_u\right) \omega_{i,j} + \frac{\tau}{2h_x^2} D_u \omega_{i+1,j} = -\mu_{i,j}; \quad i = \overline{1, N_x - 1};$$

$$\omega_{N_x,j} - \omega_{N_x-1,j} = 0.$$

6) Находим $\vec{v}_j^{n+1} = \vec{v}_j^n + \vec{\omega}_j \tau$.

7) Если $n < T$, повторяем пункты 1)-6).

Общий список литературы

1. Алиханиди С.Э., Кузьмин В.Е. Оптимизация количественной оценки асимметрии молекул в рамках метода. Функции Диссимметрии.//Журн. структур. химии. 2000, Т. 41, № 4, С. 795 – 804
2. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений. М.: Мир, 2015, 331 с.
3. Безопасность России. Правовые, социально-экономические и научно-технические аспекты. Экологическая безопасность, устойчивое развитие и природоохранные проблемы. ММГФ «Знание», 1999. 703 с.
4. Белик А.В., Потемкин В.А. Модифицированная модель DENSON в оценке относительной плотности веществ. // Журн. физ. химии. 1992, Т. 66, №. 1, С. 140 – 142.
5. Бутузов В.Ф. Контрастные структуры типа всплеска в параболической системе двух сингулярно возмущенных уравнений//Ж. вычисл. матем. и матем. физ. 1997. Т.37. №4. С.415-428.
6. Бутузов В.Ф., Левашова Н.Т., Мельникова А.А. Контрастная структура типа ступеньки в сингулярно возмущенной системе уравнений с различными степенями малого параметра. // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2012. Т. 52. № 11. С. 1983–2003.
7. Бутузов В. Ф., Левашова Н. Т., Мельникова А. А. Контрастная структура типа ступеньки в сингулярно возмущенной системе эллиптических уравнений // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2013, Т. 53, № 9, С. 1427–1447.
8. 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
9. Грант В. Эволюционный процесс. Критический обзор эволюционной теории. М.: Мир, 1991, 448 с.
 10. Елькин Ю.Е., Автоволновые процессы, Математическая биология и биоинформатика, г. Пущино 2006, том 1, №1, с.27-40.
 11. Ефимов А.В. Стандартные конформации полипептидной цепи в нерегулярных участках белков.// Молекуляр. Биол., 1986, Т. 20, С. 250–260
 12. Зельдович Я. Б., Франк-Каменецкий Д. А., К теории равномерного распространения пламени. //Журн. Физ.Химии 22,1, 1938.
 13. Зоркий П.М., Афолина Н.Н. Симметрия молекул и кристаллов. М.: Изд-во Моск. унта, 1979, 176 с.
 14. Калиткин Н.Н., Корякин П.В. Численные методы: в 2 кн. Кн 2. Методы
 15. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия. Т. 2. М., 1984, 496 с.
 16. Кузнецов А.Е., Градова Н.Б. Научные основы экобиотехнологии. М.: «Мир», 2006. 503 с.
 17. Кузьмин В.Е., Стельмах И.Б. // Журн. структур. Химии, 1987, Т. 28, № 4, С. 45-49
 18. Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Лукьяненко Д.В., Сидорова А.Э., Моделирование урбоэкосистем как процесс самоорганизации. // МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ. 2017, Т. 29, № 11, С.40-52.
 19. 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.

20. Леммлейн Г.Г. Наблюдения над скрученными кварцами // Изв. АН СССР. Отд. математики и естественных наук, 1937, С. 937-964
21. Леммлейн Г.Г. Относительное число правых и левых кристаллов кварца // Зап. Минералогического об-ва. 1944, ч. 73, Вып. 2-3, С.94-100.
22. Лузанов А.В., Иванов В.В., Миняев Р.М. Индексы дисимметрии на основе оптической вращательной поляризуемости хиральных молекул. // Журнал структурной химии, 1998. Т. 39, № 2, Р. 319-327
23. Малинецкий Г.Г. Теория самоорганизации. На пороге IV парадигмы. Компьютерные исследования и моделирование, 2013 Т. 5 № 3 С. 315-366
24. Марков А. В., Анисимов В. А., Коротаев А. В. Взаимосвязь размера генома и сложности организма в эволюционном ряду от прокариот к млекопитающим // Палеонтологический журнал, 2010, №4, С. 3-14
25. Марков В.М., Потемкин В.А., Белик А.В. Количественная оценка степени симметрии и хиральности молекулярных структур. // Журн. структ. химии. 2001, Т. 42, №. 1, С. 91 – 99
26. Марценюк М.А., Фуфачев М.А. Параметризация хиральности и оптическая активность нанокмполитов // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки, 2013, №. 2 (170), С. 22-32
27. Махов С.А. Математическое моделирование мировой динамики и устойчивого развития на примере модели Форрестера. ИПМ им. М.В. Келдыша РАН. 2005, №6, 24 с.
28. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. Пер. с англ.1979. 512 с
29. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М., 1987 815 с.

30. Пригожин И., Кондепуди Д. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур. М., 2002, 461 с.
31. Ратнер В.А. Молекулярная генетика принципы и механизмы. Наука. Новосибирск. 1983, 256 с.
32. Рэфф Р., Кофман Т. Эмбрионы, гены и эволюция. М.: Мир, 1986. 402 с.; Patthy L. Genome evolution and the evolution of exon-shuffling - a review // Gene. 1999. V. 238. № 1. P. 103-114
33. Савенко В.С. Геохимические аспекты устойчивого развития. М.: ГЕОС, 2003. 180 с.
34. Самарский А.А., Гулин А.В. Численные методы математической физики. М.: Научный мир, 2003. 316 с.
35. 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.
36. Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Мельникова А.А., Яковенко Л.В. Популяционная модель урбоэкосистем в представлениях активных сред. БИОФИЗИКА, 2015, том 60, вып. 3, с. 574–582.
37. 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.
38. Сидорова А.Э., Твердислов В.А. Качественная модель урбоэкосистем в представлениях активных сред. / НТР, 2011, Т. 90, №4. – С. 3-11
39. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. // Биофизика. 2013, Т. 58, № 1, С. 159 – 164
40. Твердислов В.А., Сидорова А.Э., Багрова О.Е., 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
41. Тимофеев-Ресовский Н.В., Ромпе Р.Р. О статистичности и принципе усилителя в биологии // Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды. Генетика. Эволюция. Биосфера. М., 1996. С.154-172
 42. Трофимов В.Т., Зилинг Д.Г. Экологическая геология. М.: Геоинформмарк, 2002. 414 с.
 43. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 2005, 456 с.
 44. Форрестер Дж. Мировая динамика. М.: АСТ, 2003. – 384 с.
 45. Хакен Г. Синергетика: Пер с англ. М.: Мир, 1985. 239 с.
 46. Хаусдорф Ф. Теория множеств. М.-Л.: ОНТИ, 1937, 306 с.
 47. Шайтан К.В. О ландшафтах свободной энергии для макромолекул, формирующих уникальную пространственную структуру. *Биофизика*. 2018, т. 63, вып. 5, С. 850–858
 48. Шайтан К.В., Ложников М.А., Кобельков Г.М. релаксационный фолдинг и принцип минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений в вязкой среде // *Биофизика*, 2016, Т. 61, № 4, С. 629-637.
 49. Эбелинг В, Энгель А., Файстель Р. Физика процессов эволюции. Пер с нем. М.: Эдиториал УРСС. 2001, 328 с.
 50. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир, 1982, 270 с.
 51. Adami C, Ofria C, Collier TC. Evolution of biological complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97: 4463-4468
 52. Adami C. The use of information theory in evolutionary biology. // *Acad Sci*. 2012, V. 1256, pp. 49–65
 53. Adami K. «What is complexity?». *BioEssays*. 2002, 24 (12): 1085–94

54. Alberts B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 2015, 1465 p.
55. Ali A., Bharadwaj S., O'Carroll R., Obsenek N. HSP90 interacts with and regulates the activity of heat shock factor 1 in *Xenopus* oocytes // *Mol. Cell Biol.* 1998, V. 18, N. 9, pp. 4949-4960.
56. Aliev R.R., Panfilov A.V. A simple two-variable model of cardiac excitation // *Chaos Solutions and Fractals*. 1996. 7, N 3. 293–301.
57. Alkheder Sh., Shan J. Cellular Automata Urban Growth Simulation and Evaluation - A Case Study of Indianapolis. <http://www.geocomputation.org/2005/Alkheder>.
58. Andre J. B., Godelle B. The evolution of mutation rate in finite asexual populations. // *Genetics* 2006, V. 172, pp. 611–626.
59. Auton A. et al An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. // *Nature* 2012. V. 491, N. 7422), pp. 56-65.
60. Anguraj A., Ravikumar K., Nieto Juan. On stability of stochastic differential equations with random impulses driven by Poisson jumps. *Stochastics*. 2020, P. 93. 1-15.
61. Avnir D., Hel-Or H.Z., Mezey P.G. Symmetry and chirality: Continuous measures//*The Encyclopedia of Computational Chemistry*. 1998, V. 4, P. 2890-2901
62. Banerjee-Basu S Baxevanis A D Molecular evolution of the homeodomain family of transcription factors // *Nucl.Acids Res.* 2001, V.29, N. 15, pp. 3258-3269.
63. Barbu Dorel, Buse Constantin, Tabassum Afshan. Hyers–Ulam stability and discrete dichotomy. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*. 2014, 423, P. 1738-1752
64. Barlow, D.J. and Thornton, J.M. Helix geometry in proteins. //*J. Mol. Biol.* 1988, 201, pp. 601–619
65. Behringer MG, Hall DW. Genome-wide estimates of mutation rates and spectrum in *Schizosaccharomyces pombe* indicate CpG sites are highly

- mutagenic despite the absence of DNA methylation. // *G3: Genes Genomes Genet* 2016, V. 6(1), pp. 1149-11160.
66. Bell G, Mooers AO. Size and complexity among multicellular organisms. *Biol J Linnean Society* 1997;60:345
 67. Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 2000, 28, 235-242.
 68. Bihanta N., Soffianian A., Fakherran S., Gholamalifarm M. Using the SLEUTH Urban Growth Model to Simulate Future Urban Expansion of the Isfahan Metropolitan Area, Iran. // *J, Jornal Soc Remote Sens*, 2014, 18 October.
 69. Bollback J.P., Huelsenbeck J.P. Clonal interference is alleviated by high mutation rates in large populations// *Mol. Biol. Evol.* 2007, V. 24, pp. 1397
 70. Bowen N.J., Jordan I.K. Transposable elements and the evolution of eukaryotic complexity // *Curr. Iss. Mol. Biol.* 2002, V 4, N. 3, pp. 65-76.
 71. Branden, C.-I. & Tooze, J.. *Introduction to Protein Structure*, Garland Publishing, New York, 1999
 72. Brant D.A., Schimmel P.R. Analysis of the Skeletal Configuration of Crystalline Hen Egg-White Lysozyme.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1967, V. 58, P. 428
 73. Buda A.B., der Heyde T.A., Mislow K. On quantifying chirality // *Angewandte Chemie International Edition.* 1992, V. 31, N. 8. P. 989 – 1007
 74. Campbell C.D. et al. Estimating the human mutation rate using autozygosity in a founder population. // *Nat Genet.* 2012, V. 44, N.11, pp. 1277-1281.
 75. Cao, A.L.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, W.C. Decadal changes of air temperature in Shanghai in recent 50 years and its relation to urbanization. *Chin. // J. Geophys.* 2008, N. 51, P. 1663–1669

76. Cartailier JP, Luecke H. Structural and functional characterization of π -bulges and other short intrahelical deformations. *Structure*. 2004;12:pp.133–44
77. Catania F, Wurmser F, Potekhin AA, Przybos E, Lynch M. Genetic diversity in the *Paramecium aurelia* species complex // *Mol Biol Evol*. 2009, V.26, N.2, pp.421-431.
78. Changlin Yin, Dingquan YU, Honghui Zhang, Shengjing You, Guanghui Chen. Simulation of urban growth using a cellular automata-based model in a developing nation's region. *International Journal of Engineering Science and Advanced Technology*, 2012, V. 2, Issue 3, p.453 – 460.
79. Chen J.L., Gao J.L., Chen W. Urban land expansion and the transitional mechanisms in Nanjing, China. *Habitat Int*. 2016, 53, 274-283.
80. Chothia C. Conformation of twisted β -pleated sheets in proteins. // *J. Mol. Biol*. 1973, V. 75, P. 295 – 302
81. Chothia, C., Levitt, M., and Richardson D. Helix to helix packing in proteins. // *J. Mol. Biol*. 1981,145, pp. 215- 250
82. Chothia, C., Levitt, M., and Richardson D. Structure of proteins: packing of α -helices and pleated sheets. // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1977. 7 , PP.4130-4134
83. Clementi C., Vendruscolo M., Maritan A., Domany E. Proteins: Structure, Function, and Genetics. // *Folding Lennard-Jones proteins by a contact potential*. 1999. 37 P.544
84. Colbourne J.K. et al. The ecoresponsive genome of *Daphnia pulex*. // *Science* 2011, v. 331, N. 6017, pp. 555-561.
85. Comings D. *The Evolution of the Genome*. Elsevier, 2005, P. 29 – 31.
86. Corey R.B. Pauling L. *Molecular Models of Amino Acids, Peptides, and Proteins*. // *Review of Scientific Instruments*. 1953, V.24, N. 8, P. 621-627
87. Costa F. 7 Non-coding RNAs, Epigenomics, and Complexity in Human Cells. *Non-coding RNAs and Epigenetic Regulation of Gene Expression: Drivers of Natural Selection*. Caister Academic Press, 2012, 109 p.

88. Creighton T. Protein: Structures and Molecular Properties. New York. W.H.Freeman 1993
89. Crick, F. H. C. Is α -keratin a coiled coil? Nature, 1952, 170, pp.882- 883,
90. Crick, F. H. C. The Fourier transform of a coiled- coil. Acta Crystallogr. 1953, 6, pp. 685- 689.
91. Crick, F. H. C. The packing of α -helices: simple coiled- coils. Acta Crystallogr. 1953, 6, pp.689- 697
92. Cutter A.D. Nucleotide polymorphism and linkage disequilibrium in wild populations of the partial selfer *Caenorhabditis elegans*. // Genetics 2006, V. 172, N. 1, pp. 171-184.
93. Davison G. S., McDowell J. M., Holden D. J., Jackson M., Levin M. L. Formin Is Associated with Left-Right Asymmetry in the Pond Snail and the Frog Angus Current Biology 2016, V. 26, P.654–660
94. Dean J.A. Lange's Handbook of chemistry (15th edition). – McGraw-Hill: New York. 1998, 1291 p.
95. Denton M.J., Dearden P.K., Sowerby S.J. Physical law not natural selection as the major determinant of biological complexity in the subcellular realm: New support for the pre-Darwinian conception of evolution by natural law. // Biosystems, 2003, Vol. 71, pp. 297-303.
96. Denver D.R. et al Variation in base-substitution mutation in experimental and natural lineages of *Caenorhabditis nematodes*. // Genome Biol Evol. 2012, V. 4, N. 4), pp. 513-522.
97. Dettman J.R., Sztepanacz J.L., Kassen R. The properties of spontaneous mutations in the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. // BMC Genomics 2016., V.17, N.1, pp.27-40.
98. Dillon M.M., Sung W., Lynch M., Cooper V.S. The Rate and Molecular Spectrum of Spontaneous Mutations in the GC-Rich Multichromosome Genome of *Burkholderia cenocepacia* // GENETICS, 2015, V. 200 (3), P. 935-946.

99. Drake J.W. Mutagenic mechanisms. //Annu.Rev.Genet., 1969, V.3, P. 247-268
100. Du Y. et al. Orthogonalization of block variables by subspace-projection for quantitative structure property relationship (QSPR) research // Journal of chemical information and computer sciences. 2002, V. 42, N. 5, P. 993 – 1003
101. Durak G. M., Taylor A. R., Walker C. E., Probert I., de Vargas C., Audic S., Schroeder D., Brownlee C., Wheeler G. L., A role for diatom-like silicon transporters in calcifying coccolithophores. // Nat. Commun., 2016, V. 7, P. 10543
102. Eigen M., Schuster P. The hypercycle, a principle of natural self-organization. Berlin; New York, Springer-Verlag; 1979, 92 p.
103. Eigen, M., Schuster, P. Stages of emerging life — Five principles of early organization. // Journal of Molecular Evolution. 1982, V. 19, N.1, P. 47–61.
104. Eyre-Walker A., Keightley P. D. The distribution of fitness effects of new mutations //Nature Reviews Genetics, 2007, V. 8, No. 8, pp. 610
105. Farlow A, Long H, Arnoux S, Sung W, Doak TG, Nordborg M, Lynch M. The Spontaneous Mutation Rate in the Fission Yeast *Schizosaccharomyces pombe*. // Genetics 2015, V. 201, N. 2, pp. 737-744.
106. Fawcett J.A. et al. Population genomics of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* // PLoS One 2014, v. 9, N. 8:e104241.
107. Feng Y., Liu M., Yu Liu L.C. Simulation of Dynamic Urban Growth with Partial Least Squares Regression-Based Cellular Automata in a GIS Environment. ISPRS Int. //J. Geo-Inf. 2016, 5(12), 243.
108. Fisher R. A. The Genetical Theory of Natural Selection. New York: Oxford University Press. 1930, 272 p.
109. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. // Biophysical J. 1961, N.1, P. 445–466

110. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. // Bull. Math. Biophysics, 1955, N.17, P. 257-278.
111. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // Bull. Math. Biophysics. 1955. N 17. P. 257–278.
112. Flowers J.M. et al. Whole-Genome Resequencing Reveals Extensive Natural Variation in the Model Green Alga *Chlamydomonas reinhardtii*. // Plant Cell. 2015, V. 27, N. 9), pp. 2353-2369.
113. Fodje, M. N., Al-Karadaghi, S. Occurrence, conformational features and amino acid propensities for the pi-helix. // Protein Eng. 2002, 15, P.. 353–358
114. Fowler P.W. Quantification of chirality: Attempting the impossible. Symmetry: Culture and Science. 2005, V. 16, N. 4, P. 321 – 334
115. Frankhauser P. Fractal geometry of urban patterns and their morphogenesis. Discrete Dynamics in Nature and Society. 1998. V. 2. Iss. 2. P. 127–145.
116. Gell-Mann M., Lloyd S. Information measures, effective complexity, and total information. // Complexity. 1996, V. 2, P. 44–52.
117. Gilat G. Chiral coefficient-a measure of the amount of structural chirality // Journal of Physics A: Mathematical and General. 1989, V. 22, N. 13, P. 545-550
118. Gilat G., Schulman L.S. Chiral interaction, magnitude of the effects and application to natural selection of L-enantiomer. // Chemical physics letters. 1985, V. 121, N. 1-2, P. 13 – 16
119. Gould S.J. Tempo and mode in the macroevolutionary reconstruction of Darwinism. // Proc Natl Acad Sci. USA, 1994, V. 91, P. 6764–6771.
120. Gregory T.R. Insertion-deletion biases and the evolution of genome size // Gene. 2004, V. 324, pp. 15-34,
121. 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, N. 1, P. 133-146.

122. Gregory T.R., Hebert P.D.N. The modulation of DNA content: proximate causes and ultimate consequences // *Genome Res.* 1999. V. 9. № 4. pp. 317-324.
123. Guttman M., Amit I., Garber M. et al. Chromatin signature re-veals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals // *Nature.* 2009. V. 458. № 7235. P. 253-227
124. Guye P.A. Influence de la constitution chimique des derives du carbone sur le sens et les variations de leur pouvoir rotatoire. // *Compt. Rendus.* 1890, V. 110, P. 714 – 716
125. Guye P.A. Sur le pouvoir rotatoire des corps appartenant a une serie homologue. // *Compt. Rendus.* 1893, V. 116, P. 1451 – 1454
126. Haase D., Larondelle N., Andersson E. et al. A quan-titative review of urban ecosystem services assessment: Concepts, models and implementation. // *Ambio* 2014, N.43, P.413-433.
127. Hardy JA, Walsh ST, Nelson HC. Role of an α -helical bulge in the yeast heat shock transcription factor.// *J Mol Biol.* 2000;295, pp. 393–409
128. Heinz DW, Baase WA, Dahlquist FW, Matthews BW. How aminoacid insertions are allowed in an α -helix of T4 lysozyme.// *Nature.* 1993, 361,pp. 561–564
129. Helbich M., Leitner M. Posturban Spatial Evolution of Vienna’s Urban Fringe: Evidence from Point Process Modeling. // *Urban Geography.* 2010. V. 31. No. 8. P. 1100–1117.
130. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. // *J.Physiol.* 1952. V. 117, p. 500-544.
131. Hottop J.C.D. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. *Science* 2007, 317 (5845): 1753-6
132. Hua L., Tang L., Cui Sh., Yin K. Simulating Urban Growth Using the SLEUTH Model in a Coastal Peri-Urban District in China. // *Sustainability* 2014, 6, 3899-3914.

133. Hussin J.G. et al. Recombination affects accumulation of damaging and disease-associated mutations in human populations // *Nature Genetics*. 2015, V. 16, N. 47(4), P. 400 – 444.
134. Hutchison, L.; Montagna, P.; Yoskowitz, D.; Scholz, D.; Tunnell, J. Stakeholder Perceptions of Coastal Habitat Ecosystem Services. // *Estuar. Coasts* 2015, N. 38, P. 67–80
135. Janssens S. et al. Alternative Kullback–Leibler Information Entropy for Enantiomers . // *J. of Physical Chemistry A*. 2009, V. 114, N. 1, P. 640 – 645
136. Jinghui Li, Wei Fang, Tao Wang, Salman Qureshi, Juha M. Alatalo and Yang Bai. Correlations between Socioeconomic Drivers and Indicators of Urban Expansion: Evidence from the Heavily Urbanised Shanghai Metropolitan Area, China.//*Sustainability* 2017, N.9, P.1199
137. 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.
138. 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.
139. Kabsch W., Sander C. Dictionary of protein secondary structure: Pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features.// *Biopolymers*, 1983. V. 22, N. 12, P. 2577–2637
140. Katritzky A.R., Sild S., Karelson M. General quantitative structure–property relationship treatment of the refractive index of organic compounds. // *J. of chemical information and computer sciences*. 1998. Vol. 38. No. 5. P. 840 – 844
141. Katz L.A. Evolution of nuclear dualism in ciliates: a reanalysis in light of recent molecular data. *Int J Syst Evol Microbiol*. .2001, 51(Pt 4):1587-1592.

142. Kauffman SA. *The Origin of Order: Self-organization and Selection in Evolution*. Oxford University Press. 1993. 709 p.
143. Keefe LJ, Sondek J, Shortle D, Lattman EE. The α -aneurism: a structural motif revealed in an insertion mutant of Staphylococcal nuclease. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993, 90, pp. 3275–9
144. Keightley P.D., Pinharanda A., Ness R.W. et al. Estimation of the spontaneous mutation rate in *Heliconius melpomene*. // *Mol Biol Evol*. 2015, V. 32, N. 1, pp. 239-243.
145. Keith N. et al. High mutational rates of large-scale duplication and deletion in *Daphnia pulex*. // *Genome Res*. 2016, V. 26, N. 1, pp. 60-69.
146. Kellis M. et al. Defining functional DNA elements in the human genome.// *PNAS*, 2014, V. 111 (17), P. 6131–6138.
147. Kelvin W. T. *Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light*. London: C. J. Clay and sons, 1904, 618 p.
148. Kennedy B.K., Smith E.D., Kaeberlein M. The enigmatic role of Sir2 in aging // *Cell*. 2005, V.123, N.4, pp. 548-550.
149. Khajavinia A., Makalowski W. What is "junk" DNA, and what is it worth? // *Scientific American*, 2007, V. 296 (5), P. 104.
150. King R.S., Newmark P.A. The cell biology of regeneration. // *J. Cell Biol*. 2012. Vol. 196. No.5, p.553–562.
151. Kmiecik S., Gront D., Kolinski M., et. al. *Chem. Rev.* // *Coarse-Grained Protein Models and Their Applications*. 2016. 116. P. 7898
152. Kong A. et al Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. // *Nature* 2012, V. 488, N. 7412, pp. 471-475.
153. Krasovec M, Eyre-Walker A, Sanchez-Ferandin S, Piganeau G. Spontaneous mutation rate in the smallest photosynthetic eukaryotes. // *Mol Biol Evol*. 2017. V.34, pp. 1770–1779.
154. Kuang,W.H.; Liu, J.Y.; Shao, Q.Q.; Sun, C.Y. Spatio-temporal Patterns and Driving Forces of Urban Expansion in Beijing Central City Since 1932. *J. Geo Inform. Sci*. 2009, N.11, P.428–435

155. Kucukyildirim S et al. The rate and spectrum of spontaneous mutations in *Mycobacterium smegmatis*, a bacterium naturally devoid of the post-replicative mismatch repair pathway. // *G3* 2016, V.6, N.7, pp.2157-63.
156. Kullback S., Leibler R.A. On information and sufficiency // *The annals of mathematical statistics*. 1951, V. 22, N. 1, P. 79-86
157. Kunkel T. A. Evolving Views of DNA Replication (In)Fidelity // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2009. T. 74. № 0. C. 91–101
158. Kutulya L.A. et al. Quantitative aspects of chirality. III. Description of the influence of the structure of chiral compounds on their twisting power in the nematic mesophase by means of the dissymmetry function. // *J. of physical organic chemistry*. 1992, V. 5, N. 6, P. 308 – 316
159. Kuz'min V.E. et al. Quantitative aspects of chirality. I. Method of dissymmetry function. // *J. of physical organic chemistry*. 1992. V. 5, N. 6, P. 295 – 298
160. Lane, N., & Martin, W. F. Eukaryotes really are special, and mitochondria are why. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, V. 11, N. 35, E4823-E4823.
161. Lane, N., & Martin, W. The energetics of genome complexity. // *Nature*, 2010, V.467, N.7318, pp. 929-934.
162. Larondelle N., Lauf S. Balancing demand and supply of multiple urban ecosystem services on Different spatial scales. // *Ecosyst. Serv.* 2016, N.22, P. 18-31.
163. Lartigue C. Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another // *Science*. 2007, V. 317, Issue 5838, P. 632-638.
164. Lednev V.V. Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. – *Bioelectromagnetics*, 1991, vol.12, P. 71–75.
165. Lee H., Popodi E., Tanga H., Foster P. L. Rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in the bacterium *Escherichia coli* as determined by

- whole-genome sequencing. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, V. 109, P. 2774–2783.
166. Leitgeb N., Strahlen, Wellen, Felder. Ursachen und Answirkungen auf Umwelt und Gesundheit – Deutscher Taschenbuch Verlag, 1990, p. 330.
 167. Levashova N. T. Mel'nikova A. A. Step-Like Contrast Structure in a Singularly. Perturbed System of Parabolic Equations. //DIFFERENTIAL EQUATIONS. 2015. V. 51. NO. 3. P. 342–361.
 168. 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, Vol. 31, No 1, P. 32-42.
 169. 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
 170. 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, 1969), p. 22.
 171. Liang, P.; Ding, Y.H.; He, J.H.; Tang, X. Study of relationship between urbanization speed and change of spatial distribution of rainfall over Shanghai. // J. Trop. Meteorol. 2011, N. 27, P. 475–483
 172. Lizhong Hua, Lina Tang, Shenghui Cui and Kai Yin 3. Simulating Urban Growth Using the SLEUTH Model in a Coastal Peri-Urban District in China.//Sustainability 2014, 6, 3899-3914.
 173. Lloyd S. Measures of complexity: A nonexhaustive list. //IEEE Contr Syst. 2001 21:7–8
 174. Loewe L., Charlesworth B. Inferring the distribution of mutational effects on fitness in Drosophila //Biology Letters, 2006, V. 2, V. 3, pp. 426-430.
 175. Long H. et al. Low base-substitution mutation rate in the germline genome of the ciliate Tetrahymena thermophila. // Genome Biol Evol. 2016, V. 8(12), P. 3629-3639.

176. Lujan S.A. et al. Heterogeneous polymerase fidelity and mismatch repair bias genome variation and composition. // *Genome Res.* 2014, V.24, N. 11, pp. 1751-1764.
177. Lujan S.A., Clausen A.R., Clark A.B., MacAlpine H.K., MacAlpine D.M., Malc E.P., Mieczkowski P.A., Burkholder A.B., Fargo D.C., Gordenin D.A., Kunkel T.A. Heterogeneous polymerase fidelity and mismatch repair bias genome variation and composition. // *Genome Res.* 2014, V. 24(11), P. 1751-1764
178. Lukeš J., Archibald J.M., Keeling P.J., Doolittle W.F., Gray M.W. How a neutral evolutionary ratchet can build cellular complexity. // *IUBMB Life.* 2011. V. 63, P. 528–537
179. Lupas A., Gruber M. The structure of alpha-helical coiled coils// *Adv Protein Chem.*, 2005, 70, P.37-78
180. Luzanov A.V. Positive chirality measures from chiroptical pseudoscalars: applications to carbon-containing molecular systems. // *Functional materials.* 2015, V. 22, N. 3, P. 355 – 364
181. Luzanov A.V., Nerukh D. Simple one-electron invariants of molecular chirality. // *Journal of mathematical chemistry.* 2007, V. 41, N. 4, P. 417 - 435.
182. Luzanov A.V., Nerukh D. Complexity and chirality indices for molecular informatics: differential geometry approach.// *Functional Materials.* 2005, V. 12, N. 1, P. 55 - 64.
183. Lynch M. Background mutational features of the radiation-resistant bacterium *deinococcus radiodurans* // *Molecular Biology and Evolution*, 2015 V. 32(9), P. 2383-2392.
184. Lynch M. et al. Genetic drift, selection and the evolution of the mutation rate // *Nature Reviews Genetics*, 2016, V. 17, P. 704.
185. Lynch M. Evolution of the mutation rate // *Trends Genet.* 2010, V. 26, N. 8, pp. 345-352.

186. Lynch M., Conery J.S. The origins of genome complexity // *Science*. 2003, V. 302, N. 5649, pp. 1401-1404.
187. Lynch M., Sung W., Morris K. et al. A genome-wide view of the spectrum of spontaneous mutations in yeast. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, V. 105, N. 27), pp. 9272-9277
188. Mahmoud Mohammadil, Alireza Sahebgharanil, Ehsan Malekipour. Urban growth simulation through cellular avtomata (CA), analytic hierarchy process (AHP) and GIS.// *Geografia. Tecnica*. 2013, V.8, N. 2, P. 57 – 70
189. Martin W. Scheeler¹, Wim M. van Rees, Hridayesh Kedia, Dustin Kleckner¹, William T. M. Irvine. Complete measurement of helicity and its dynamics in vortex tubes. // *Science*. 2017, V. 357, Issue 6350, P. 487-491
190. Maruki T., Lynch M. Population genomic sequencing data. // *G3 (Bethesda)*. 2017, V. 7, N. 5, pp. 1393-1404.
191. Mayr E. *Animal Species and Evolution*. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press. 1963. 797 p.
192. Mc Shea DW. Functional complexity in organisms: Parts as proxies. *Biology and Philosophy* 2000;15:641–668
193. McClelland H.E., Jurs P.C. Quantitative structure – property relationships for the prediction of vapor pressures of organic compounds from molecular structures.// *J. of Chemical Information and Computer Sciences*. 2000, V. 40, N. 4, P. 967 – 975
194. Mezey P.G. The proof of the metric properties of a fuzzy chirality measure of molecular electron density clouds // *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1998, V. 455, N. 2 – 3, P. 183-190
195. Mikkelsen T.S., Wakefield M.J., Aken B. et al. Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences // *Nature*. 2007. V. 447. № 7141. P. 167-177.

196. Miller W.J., McDonald J.F., Nouaud D., Anxolabe'hdre D. Molecular domestication - more than a sporadic episode in evolution // *Genetica*. 1999, V.107 (1-3), pp. 197-207.
197. Mohammadil M., Sahebgharanil A., Malekipour Eh. Urban growth simulation through cellular avtomata (CA), analytic hierarchy process (AHP) and GIS. // *Geografia. Tecnica*. 2013, V. 8, No 2, P.57 – 70.
198. Muotri A.R., Marchetto M.C., CoufalN.G., Gage F.H. The nec-essary junk: new functions for transposable elements // *Hum. Mol. Genet*. 2007. V. 16. Spec. N 2. P. R159-R167.
199. Nagumo J., Arimoto S., and Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE*. 1962. N 50. P. 2061–2070
200. Nicolis G., Prigogine I. *Self-organization in Nonequilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order Through Fluctuations Hardcover*. 1977, 512 p.
201. Ngo-Phuoc Ngoc. Ulam-Hyers-Rassias stability of a nonlinear stochastic integral equation of Volterra type. *Differential Equations & Applications*. 2017, P. 183-193. 10.7153/dea-09-15.
202. Norms and rules for designing the planning and development of Moscow MGSN 1.01-99. 2011.
203. Novotny M., Kleywegt G.J., A Survey of Left-handed Helices in Protein Structures. // *J. Mol. Biol*. 2005, 347, pp. 231–241
204. Ochman H. Genomes on the shrink // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. N 34. pp. 11959-11960.
205. Ochman H. Genomes on the shrink // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. № 34. P. 11959-11960
206. O'Hagan HM, Wang W, Sen S, Destefano Shields C, Lee SS, et al. Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island. *PLoS Genet*. 2008, V.4, N. 8: e1000155.

207. Organ C.L., Shedlock A.M., Meade A. et al. Origin of avian genome size and structure in non-avian dinosaurs // *Nature*. 2007, V. 446, N. 7132, P. 180-184.
208. Orlov A. O., Levashova N. T., Nefedov N. N. Solution of Contrast Structure Type for a Parabolic Reaction–Diffusion Problem in a Medium with Discontinuous Characteristics // *DIFFERENTIAL EQUATIONS*. 2018. V. 54. No. 5. P. 669–686.
209. O’Roak B.J. et al Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. // *Nature* 2012. V.485, N.7397, pp. 246-250.
210. Orr H.A. The distribution of beneficial fitness effects among beneficial mutations in Fisher’s geometric model of adaptation // *J. Theor. Biol.* 2006, V. 238, P. 279-285
211. Outline of Shanghai Master Plan (OSMP). Leading Group Office of Shanghai Master Plan (2015–2040); Shanghai, 2015; Available online: <http://2040.shgtj.net> (accessed on 6 July 2017)
212. Patthy L. Genome evolution and the evolution of exon-shuffling--a review // *Gene* 1999, V.238, P.103-114.
213. Pauling L, Corey RB. A Proposed Structure for the Nucleic Acids. // *PNAS*. 1953, V.39, No.2, P. 84–97
214. Pauling L, Corey RB. Compound helical configurations of polypeptide chains: structure of proteins of the α -keratin type. // *Nature* 1953, 171, pp. 59–61
215. Pauling, L., Corey, R.B. Atomic coordinates and structure factors for two helical configurations of polypeptide chains. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1951, V. 37, P. 235–240
216. Payne J.L., Boyer A.G., Brown J.H., Finnegan S., Kowalewski M., Krause R.A. et al. Two-phase increase in the maximum size of life over 3.5 billion years reflects biological innovation and environmental opportunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008, doi: 10.1073/pnas.0806314106.

217. Peisajovich S.G. et al. Rapid Diversification of Cell Signaling Phenotypes by Modular Domain Recombination // *Science*. 2010, V. 328, P. 368–372.
218. 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
219. Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures. 2.Symmetry groups and the tetrahedron//*J. of the American Chemical Society*. 1993, V.115. N.18. P.8278 – 8289
220. Peng X.L. et al. Impersonality of the connectivity index and recomposition of topological indices according to different properties // *Molecules*. 2004, V. 9, N. 12, P. 1089 – 1099
221. Pennisi E. ENCODE Project Writes Eulogy for Junk DNA. // *Science*, 2012, V. 337 (6099), P. 1159 – 1161.
222. Petitjean M. Chiral mixtures. // *Journal of Mathematical Physics*. 2002, V. 43, N. 8, P. 4147-4157
223. Petitjean M. Chirality and symmetry measures: A transdisciplinary review // *Entropy*. 2003, V. 5, N. 3, P. 271 – 3124
224. Petock, J. M., Torshin, I. Y., Weber, I. T. & Harrison, R. W..Analysis of protein structures reveals regions of rare backbone conformation at functional sites. //*Proteins: Struct. Funct. Genet*. 2003, 53, pp. 872–879
225. Pinsky M. et al. Analytical methods for calculating continuous symmetry measures and the chirality measure//*J. of computational chemistry*. 2008, V. 29, N. 16, P. 2712 – 2721
226. Pinsky M. et al. Continuous symmetry analyses: Cnv and Dn measures of molecules, complexes, and proteins // *J. of computational chemistry*. 2013, V. 34, N. 1, P. 2-9
227. Ponting C.P., Hardison R.C. What fraction of the human genome is functional? // *Genome Research*. 2011, V. 21, P. 1769 - 1776.

228. Qureshi S., Haase, D. Compact, eco-, hybrid or teleconnected? Novel aspects of ur-ban ecological research seeking compatible solutions to socio-ecological complexities. // *Ecol. Indic.* 2014, P. 42, p.1-5
229. Rackham OJ, Madera M, Armstrong CT, Vincent TL et al. The evolution and structure prediction of coiled coils across all genomes. // *J Mol Biol.* 2010. 403, pp. 480–93
230. Ramachandran, G.N., Sasisekharan, V. Conformation of polypeptides and proteins. // *Adv. Protein Chem.*, 1968, V. 7, P. 283–438
231. Randic M. Characterization of molecular branching // *J. of the American Chemical Society.* 1975, V. 97, N. 23, P. 6609 – 6615
232. Randic M. Graph theoretical descriptors of two-dimensional chirality with possible extension to three-dimensional chirality // *J. of chemical information and computer sciences.* 2001, V. 41, N. 3, P. 639 -649
233. Randic M. Novel graph theoretical approach to heteroatoms in quantitative structure – Activity relationships// *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems.* 1991, V. 10, P. 213 – 227
234. Randic M., Razinger M. Molecular shapes and chirality // *J.of chemical information and computer sciences.* 1996, V. 36, N. 3. P, 429 – 441
235. Ranney T. Polyploidy: From Evolution to New Plant Development. *Combined Proceedings International Plant Propagators' Society*, 2006, V. 56, pp. 137-142
236. Raos G. Degrees of chirality in helical structure//*Macromolecular theory and simulations.* 2002, V. 11, N. 7, P. 739 – 750
237. Rassat A. Un critere de classement des systèmes chiraux de points a partir de la distance au sens de Hausdorff // *Comptes-rendus des séances de l'Académie des sciences. Serie 2, Mécanique-physique, chimie, sciences de l'univers, sciences de la terre.* 1984, V. 299, N. 2, P. 53 – 55
238. Richardson J.S. The anatomy and taxonomy of protein structure // *Advances in protein chemistry.* 1981, V. 34, P. 167-339

239. Rödelsperger C. et al. Characterization of genetic diversity in the nematode *Pristionchus pacificus* from population-scale resequencing data. // *Genetics* 2014, V. 196, N. 4, pp. 1153-1165.
240. Rosenberg R. A. Spin-Polarized Electron Induced Asymmetric Reactions in Chiral Molecules. // *Topics in current chemistry*, 2010, V.298., P. 279-306
241. Rosenbrock H. Some general implicit processes for numerical solution of differential equations. *Computer J.* 1963, V.5, N 4, P. 329
242. Ruch E., Schönhofer A. Näherungsformeln für spiegelungsantimetrische Moleküleigenschaften // *Theoretica chimica acta*. 1968, V. 10, N. 2, P. 91-110
243. Ruch E., Schönhofer A. Theorie der chiralitätsfunktionen // *Theoretica Chimica Acta*. 1970, V. 19, N. 3. P. 225-287.
244. Rücker G., Rücker C. On topological indices, boiling points and cycloalkanes. // *J. of chemical information and computer sciences*. 1999, V. 39, N. 5, P. 788 – 802
245. Schacherer J, Shapiro JA, Ruderfer DM, Kruglyak L. Comprehensive polymorphism survey elucidates population structure of *Saccharomyces cerevisiae*. // *Nature* 2009, V. 458, N. 7236, pp. 342-345.
246. Schrider D.R., Houle D., Lynch M., Hahn M.W. Rates and genomic consequences of spontaneous mutational events in *Drosophila melanogaster*. // *Genetics* 2013, V. 194, N. 4, pp. 937-954.
247. Sela I., Wolf Y.I., Koonin E.V. Theory of prokaryotic genome evolution. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, V.113, P. 11399–11407.
248. Serero A., Jubin C., Loeillet S., Legoix-Né P., Nicolas A.G. Mutational landscape of yeast mutator strains. // *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, V. 111, N. 5, pp. 1897-1902.
249. Sharaf Alkheder and Jie Shan. Cellular Automata Urban Growth Simulation and Evaluation - A Case Study of Indianapolis. <http://www.geocomputation.org/2005/Alkheder.pdf>

250. Sharov A.A. Genome increase as a clock for the origin and evolution of life. //Biology Direct, 2006, P. 1-17
251. 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.
252. 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
253. 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
254. 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(3), P.213-226.
255. 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. Maik Nauka/Interperiodica Publishing, 2015. Vol. 60. No.3. P. 466-473.
256. 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, № 1, P. 91-96.
257. 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, No. 2, P. 155-166.
258. Sidorova A.E., Mukhartova Y.V. SELF-ORGANIZATION AS THE DRIVING FORCE FOR THE EVOLUTION OF THE BIOSPHERE. Moscow University Physics Bulletin. 2013. T. 68. № 5. C. 405-410

259. Sidorova A.E., Mukhartova Yu V., Yakovenko L.V. An Urban Ecosystem as a Superposition of Interrelated Active Media. / MOSCOW UNIVERSITY PHYSICS BULLETIN. 2014. Vol. 69. No. 5. P. 392-400.
260. Sidorova A.E., N.T. 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, Vol. 71, No. 6, pp. 562–568. 23.
261. 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.
262. 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, 2020, p. 104234
263. Sidorova Alla, Bystrov V, Lutsenko A, Shpigun D, Belova E, Likhachev I. Quantitative
264. 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.
265. Smeds L., Qvarnstrom A., Ellegren H. Direct estimate of the rate of germline mutation in a bird. // Genome Res. 2016, V. 26, P. 1211-128.
266. St Charles J. A. и др. Quantifying the contributions of base selectivity, proofreading and mismatch repair to nuclear DNA replication in *Saccharomyces cerevisiae* // DNA Repair. 2015. T. 31. C. 41–51
267. Stein L.D. et al. The genome sequence of *Caenorhabditis briggsae*: a platform for comparative genomics. // PLoS Biol. 2003, V.1, N. 2:E45.
268. Stepanov S. S. Stochastic world: Springer, 2013
269. Stephenson S. L., Seppelt R. D., Laursen G. A. The first record of a Myxomycete from subantarctic Macquarie Island // Antarctic Science. 1992, Vol. 4, p. 431- 432

270. Stoltzfus A. Constructive neutral evolution: Exploring evolutionary theory's curious disconnect. // *Biol Direct*. 2012, 7:35.
271. Stoltzfus A. On the possibility of constructive neutral evolution. // *J Mol Evol*. 1999, V. 49, P.169–181.
272. Sung W, Ackerman MS, Miller SF, Doak TG, Lynch M. Drift-barrier hypothesis and mutation-rate evolution. // *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012., V.109(45), pp.18488-18492.
273. Sung W., Ackerman M.S., Dillon M.M., Platt T.G., Fuqua C., Cooper V.S., Lynch M. Evolution of the Insertion-Deletion Mutation Rate Across the Tree of Life. // *G3* 2016. doi: 10.1534/g3.116.030890
274. Thomas C.A.J. The genetic organization of chromosomes // *Ann. Rev. Genet*. 1971, V. 5, P. 237-256.
275. Tissenbaum H.A., Guarente L. Model organisms as a guide to mammalian aging // *Dev Cell*. 2002, V.2, N.1, pp. 9-19.
276. Turner B.E., Costello C.L., Jurs P.C. Prediction of critical temperatures and pressures of industrially important organic compounds from molecular structure.// *J. of chemical information and computer sciences*. 1998, V. 38, N. 4, P. 639 – 645
277. Tverdislov V A, Malyshko E V. On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter.// *Physics Uspekhi*, 2019, V.62, N. 4, P. 354-363
278. Uchimura A. et al Germline mutation rates and the long-term phenotypic effects of mutation accumulation in wild-type laboratory mice and mutator mice. // *Genome Res*. 2015, V. 25, N. 8, pp. 1125-1134
279. United Nations. World Urbanization Prospects: The 2014 Revision, Highlights; (ST/ESA/SER.A/352); United Nations Population Division: New York, NY, USA, 2014.
280. United Nations. World Urbanization Prospects: The 2011 Revision; United Nations Population Division: New York, NY, USA, 2011

281. Vasiliev VA, Romanovsky Yu.M., Yakhno V.G. Autowave processes. (Russian Federation). M.: Nauka, 1987. 240 p.
282. Vaz E., Arsanjani J.J. Predicting urban growth of the Greater Toronto Area – coupling a markov cellular automata with document meta-analysis. // Journal of Environmental Informatics. 2015. V. 25. No. 2. P. 71–80,
283. Vaz E., Arsanjani J.J. Predicting urban growth of the Greater Toronto Area – coupling a markov cellular automata with document meta-analysis. // Journal of Environmental Informatics. 2015. V. 25. No. 2. P. 71–80.
284. Vellai, T., Vida, G. The origin of eukaryotes: the difference between prokaryotic and eukaryotic cells. // Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 1999, V. 266, N. 1428, pp. 1571-1577.
285. Venn O., Turner I. et al. Strong male bias drives germline mutation in chimpanzees. // Science 2014, V. 344, N. 6189, pp. 1272-1275.
286. Volff J.N. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes // Bioessays, 2006, V. 28, N. 9, P. 913-922.
287. Waigh T. Applied Biophysics: A Molecular Approach for Physical Scientists. // John Wiley & Sons, Ltd, 2007, 436 p.
288. Wang H, Zhu X. De novo mutations discovered in 8 Mexican American families through whole genome sequencing. // BMC Proc. 2014. 8(Suppl 1 Genetic Analysis Workshop 18Vanessa Olmo):S24.
289. Waterhouse P.M., Hellens R.P. Plant biology: Coding in non-coding RNAs. //Nature, 2015, V. 520 (7545), P 41–42.
290. Weaver TM The pi-helix translates structure into function. // Protein Science. 2000, 9 (1), P. 201–206.
291. Wei Y.D. Zone fever, project fever: Economic transition, development policy, and urban expansion in China. // Geogr. Rev. 2015, N.105, P.156–177

292. Weinreich D.M., Delaney N.F., DePristo M.A., Hartl D.L. Darwinian Evolution Can Follow Only Very Few Mutational Paths to Fitter Proteins // *Science*. 2006, V. 312, P. 111-114.
293. Whitelam S., Geissler P.L. *J. Chem. Phys.* //Avoiding unphysical kinetic traps in monte carlo simulations of strongly attractive particles. 2007. 127. P. 154101
294. Wills P.R. Informed generation: Physical origin and biological evolution of genetic codescript interpreters.// *Journal of Theoretical Biology*, 2009, Vol. 257, pp. 345-358.
295. Wolf Y.I., Katsnelson M. I., Koonin E.V. Physical foundations of biological complexity. // *PNAS*, 2018, 115 (37) E8678-E8687
296. Wolf Y.I., Koonin E.V. Theory of prokaryotic genome evolution. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, V.113, P. 11399–11407
297. Wright S. Evolution in Mendelian populations. *Genetics*. 1931. T. 16. № 2. P. 97
298. Wu J., David J. L. A spatially explicit hierarchical approach to modeling complex ecological systems: theory and applications. Department of Plant Biology, Arizona State University, PO Box 871601, Tempe, AZ 85287 - 1601, USA. *Ecological Modeling*. 2002, №153, P. 7-26.
299. Xinmin Zhang. Urban Growth Modeling Using Neural Network Simulation: A Case Study of Dongguan City, China *Journal of Geographic Information System*, 2016, Vol.8, pp. 317-328
300. Xing J. et al. Mobile DNA elements in primate and human evolution // *Amer. J. Phys. Anthropol.* 2007, N. 45, P. 2-19.
301. Yaffe D., Cohen Y. Neural network based temperature-dependent quantitative structure property relations (QSPRs) for predicting vapor pressure of hydrocarbons. // *J. of chemical information and computer sciences*. 2001, V. 41, N. 2, P. 463 – 477

302. Yang S., Wang L., Huang J., Zhang X., Yuan Y., Chen J.Q., Hurst L.D., Tian D. Parent-progeny sequencing indicates higher mutation rates in heterozygotes. // *Nature*, 2015, V. 523(7561), P. 463-467.
303. Yang, G.; Bowling, L.C.; Cherkauer, K.A.; Pijanowski, B.C. The impact of urban development on hydrologic regime from catchment to basin scales. // *Landsc. Urban Plan.* 2011,103, p. 237-247
304. Yin Ch., Yu D., Zhang H., You Sh., Chen G. Simulation of urban growth using a cellular automata-based model in a developing nation's region. // *International Journal of Engineering Science and Advanced Technology*, 2012, V. 2, Issue 3, p.453
305. Yongjiu F., Miaolong L., Simulation of Dynamic Urban Growth with Partial Least Squares Regression-Based Cellular Automata in a GIS Environment. *ISPRS Int. //J. Geo-Inf.* 2016, V. 5, N. 12, P. 243
306. Yorgos Y. Papageorgiou. Population density in a central-place system. // *Journal of Regional Science.* 2014. V. 54. Iss. 3. P. 450–461.
307. Young J. R., Henriksen K. Biomineralization within vesicles: The calcite of coccoliths. // *Rev. Mineral. Geochem.*, 2003, V. 54, P. 189–215
308. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures // *Journal of the American Chemical Society.* 1992, V. 114, N. 20. P. 7843-7851
309. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures. 2. Symmetry groups and the tetrahedron. // *J. of the American Chemical Society.* 1993, V. 115, N. 18, P. 8278 -8289
310. Zaikin A., Zhabotinsky A. Concentration Wave Propagation in Two-dimensional Liquid-Phase Self-oscillating System. // *Nature.* 1970. 225. P. 5235.
311. Zhao Xiangkui. Mean square Hyers-Ulam stability of stochastic differential equations driven by Brownian motion. *Advances in Difference Equations.* 2016. 10.1186/s13662-016-1002.

312. Zeldovich Y.B., Frank-Kamenetsky D.A. A theory of thermal propagation of flame// Acta Physicochim. 1938, N.9, P. 341
313. Zhao T. et al. Graph theoretical representation of atomic asymmetry and molecular chirality of benzenoids in two-dimensional space // PLOS ONE. 2014, V. 9, N.7.
314. Zhu Y.O., Siegal M.L., Hall D.W., Petrov D.A. Precise estimates of mutation rate and spectrum in yeast. // Proc Natl Acad Sci U S A 2014, V. 111, N. 22:E2310-E2318.
315. Zuev K.A., Levashova N.T., Malyshko E.V., Sidorova A.E., Tverdislov V.A. A Model of a Protein α 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
316. <http://www.timetree.org/>
317. Growth of bacterial populations. Todar's Online Textbook of Bacteriology.
<https://yandex.ru/search/?text=Growth%20of%20bacterial%20populations.%20Todar%27s%20Online%20Textbook%20of%20Bacteriology&lr=213&clid=9582>
318. <http://petitjeanmichel.free>
319. The Protein Data Bank. URL: <http://www.rcsb.org/>
320. <http://www.wwpdb.org/documentation/file-format>
321. <https://www.youtube.com/watch?v=MosO2HpJkBo>
322. <https://bestmaps.ru>
323. <http://www.retromap.ru/m.hp#l=051946&z=14&y=55.743646&x=37.478585>
324. <https://stroi.mos.ru/infographics/novoi-moskvie-piat-liet-1>
325. <http://www.retromap.ru/m.php#l=051952&z=15&y=55.737463&x=37.475325>
326. <https://investmoscow.ru/city-projects/aip/>

327. <https://yandex.ru/maps/213/moscow/>
328. <http://p-marsel.ru/map/>
329. <http://zapad.aprigorod.ru/genplan/>
330. <http://www.chinapro.ru/rubrics/5/5140>

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 сотрудничество в области разработки 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 (Малышко), 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.