

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Якушкиной Татьяны Сергеевны
на тему: «Исследование математических
моделей эволюции, основанных на репликаторных системах»
по специальности 05.13.18 — «Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ»**

Актуальность диссертационной работы. В теории эволюции, как и во многих областях биологии, стремительно накапливаемые экспериментальные результаты сильно опережают существующие теоретические модели, выходя за рамки их предиктивных возможностей. Рассматриваемые в работе классические модели, описывающие поведение репликаторных систем, опираются на ряд упрощающих предположений. Адаптация таких моделей к требованиям практических приложений и исследование свойств полученных систем – актуальная задача. Кроме того, получение аналитических решений для этих моделей зачастую приводит к нетривиальным математическим задачам.

В последние десятилетия повышенный интерес вызывают варианты моделей квазивидов, применяемые для анализа эволюции вирусов, бактерий и раковых клеток, учитывающие не только влияние мутации и отбора, но и дополнительных факторов: рекомбинации, летальных мутаций, эпигенетических изменений, геномной нестабильности. Предложенные и исследованные автором модификации моделей Эйгена и Кроу-Кимуры для систем с геном-мутатором заполняют один из пробелов в этой области. Аналогичная задача была решена для теоретико-игровых моделей: в модели для игры в нормальной форме с конечным числом стратегий добавлены параметры реальных репликаторных систем. Отдельно рассмотрена возможность изменения внешней среды, что характерно для социально-экономической или популяционной интерпретации игр.

Новизна диссертационной работы заключается в следующем.

Предложены и исследованы математические модели эволюции ДНК с геном-мутатором, основанные на классических моделях Эйгена и Кроу—Кимуры. Построен

континуальный аналог модели, основанный на уравнениях Гамильтона—Якоби, для которого вычислены стационарные характеристики системы: средняя приспособленность в популяции и среднее состояние гена в популяции. Получен параметрический портрет эволюционирующей системы, показывающий наличие двух параметров порядка. С помощью метода характеристик была вычислена динамика среднего значения распределения в популяции.

В рамках теоретико-игрового подхода, сформулирована и исследована эволюционная модель с переменной матрицей выплат, для которой получены уравнения для динамики среднего значения распределения и дисперсии распределения в популяции. Кроме того, в случае асимметричных игр в нормальной форме исследована модель репликаторной системы с пространственной структурой и глобальным регулированием. Показано, что устойчивость пространственно однородного решения зависит от типа фазового портрета сосредоточенного аналога системы.

Практическая ценность. Разработка моделей первой главы диссертации опирается на серию экспериментальных работ Л. Леба и соавторов, предложивших концепцию летального мутагенеза как варианта терапии рака и вирусных инфекций. Предложенное автором решение может стать основой терапевтической стратегии, в которой управляющее воздействие переводит систему из неблагоприятной фазы в потенциально безопасную. Полученные во второй главе результаты могут быть использованы для прогнозирования поведения агентов и состояния репликаторной системы (например, при исследовании кооперации в социальных сетях) в случае изменчивой внешней среды. Пространственно однородные решения, рассмотренные в третьей главе, позволяют оценить характерные модели поведения в популяции с игровым взаимодействием. Возможность вычислить пространственно неоднородные решения позволяет исследовать эволюционное разнообразие, которому благоприятствует неоднородность популяции.

Достоверность результатов диссертации обеспечена использованием известных математических моделей, строгих аналитических и надежных численных методов, а также сопоставлением с гипотезами, основанными на экспериментальных данных. Следует отметить многократную апробацию результатов диссертации: они докладывались на

международных и российских конференциях и научных семинарах и опубликованы в 7 печатных работах, среди которых 5 статей – в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и РИНЦ.

Основное содержание диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, списка литературы и приложения. Полный объем диссертации составляет 149 страниц текста с 25 рисунками и 5 таблицами. Список литературы содержит 228 наименований.

Во введении указаны актуальность темы исследования, цель, научная и практическая ценность исследования, научная новизна диссертации, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, приводится список публикаций автора и список конференций, на которых работа проходила апробацию.

В обзоре литературы представлен обзор научных источников по теме исследования, обсуждаются подходы к описанию эволюционных процессов различной природы.

Описанию основных результатов исследования посвящены Главы 1-3.

Первая глава диссертации посвящена системам с геном-мутатором. В первой части главы приводится обзор основных результатов для классических моделей Эйгена и Кроу-Кимуры, а также работ по моделированию мутаторного эффекта. Во второй части формулируется математическая модель для микробиологической системы с геном-мутатором, строится ее континуальный аналог в рамках теории Гамильтона-Якоби, с помощью которого анализируются параметры эволюционного процесса, доказываются существование различных фаз в стационарном состоянии. В третьей части проводится анализ континуальной системы методом характеристик и вычисляются эволюционные траектории. В заключении к главе обсуждаются основные полученные результаты.

Во второй главе рассматривается модель эволюции в теоретико-игровой постановке с переменной матрицей выплат. В предложенной постановке задачи изменение матрицы выплат в игре в нормальной форме с конечным числом стратегий описывается системой дифференциальных уравнений, близкой к основным уравнениям химической кинетики. Осуществляется переход к уравнениям Гамильтона-Якоби, вычисляются значения среднего и дисперсии распределения стратегий в популяции. Отдельно рассматривается

классификация возможных фазовых портретов для двумерных игр и обсуждается, как дополнительная степень свободы в системе влияет на тип положения равновесия.

В третьей главе исследуются распределенные репликаторные системы в случае асимметричных игр. Приводятся основные результаты для сосредоточенной системы данного типа. Для задачи с явной пространственной структурой и глобальным регулированием записывается система дифференциальных уравнений в частных производных типа реакция-диффузия. Доказывается теорема устойчивости пространственно однородного решения, обсуждается возможность существования пространственно неоднородных решений. Отдельно исследуются двумерные случаи асимметричных игр и влияние на них пространственной распределенности.

Четвертая глава посвящена численным методам анализа репликаторных систем на примере пространственно распределенной задачи и модели квазивидов с геном-мутатором.

Недостатки работы.

По диссертации можно сделать следующие замечания.

Недостатки в оформлении работы, редакционные недостатки.

1. В списке литературы некоторые ссылки сделаны не очень аккуратно. Например, в названии журнала все слова обычно написаны с большой буквы (Physical Review Letters), а иногда только первое слово написано с большой буквы (Physical review letters), лучше было бы, если бы все ссылки были единообразными, а именно лучше сделать так, как это обычно делается в статьях: Physical Review Letters.

2. В тексте диссертации часть рисунков приведена прямо в тексте при первом упоминании, а часть рисунков представлена в конце главы. Также таблицы приводятся в конце главы. На мой взгляд, лучше было бы все рисунки и таблицы приводить непосредственно в тексте, при первом упоминании.

Недостатки по существу работы.

1. На мой взгляд, в тексте диссертации было бы полезно привести содержательную интерпретацию полученных результатов, то есть качественно изложить полученные математически результаты.

2. Также было бы полезно добавить сопоставление с интересными результатами других авторов. Например, в 1980-х годах были интересные результаты по генам-мутаторам, в которых интенсивность мутаций могла непрерывно варьироваться и передаваться по наследству. Тогда в процессе эволюции автоматически происходила подстройка интенсивности мутаций к изменениям внешней среды: в стабильной среде, когда поиск нового был практически не нужен, интенсивность мутаций падала, а при резком изменении среды, когда был нужен активный эволюционный поиск нового, происходило увеличение мутаций и соответствующая активизация эволюционного поиска. Думаю, что добавление сопоставления полученных результатов с такими работами улучшило бы диссертацию.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.13.18 — «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

Таким образом, соискатель Якушкина Татьяна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 — «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Официальный оппонент:

Редько Владимир Георгиевич _____

 «29» января 2018

доктор физико-математических наук,
главный научный сотрудник
Федерального государственного учреждения
«Федеральный научный центр Научно-исследовательский
институт системных исследований
Российской академии наук»
(ФГУ ФНЦ НИИСИ РАН)

Контактные данные:

Телефон: +7 (499) 124-80-42

E-mail: vgreedko@gmail.com

*Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:*

05.27.01 — Твердотельная электроника, микроэлектроника

Адрес места работы:

117218, Москва, Нахимовский просп., 36, к.1

