

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Федеральный исследовательский центр
информационных и вычислительных технологий»

д. ф.-м. н. С. Б. Медведев

« 13 » 03 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертации Мипушкиной Лилии Сергеевны
«Периодические траектории динамических систем, моделирующих функционирование
генных сетей», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук по специальности 1.1.2 — «Дифференциальные уравнения и
математическая физика»

Актуальность темы диссертации. Исследования в области организации и функционирования генных сетей являются одним из важнейших приоритетов мировой науки. Реальные генные сети состоят из сотен или тысяч генов, взаимодействующих друг с другом через РНК, белки и разнообразные вторичные продукты. Современное понимание генных сетей состоит в том, что они, действуя на разных уровнях организации живой системы — от клеток до целого организма — как хорошо скоординированные ансамбли, контролируют миллиарды молекулярно-генетических, биохимических, физиологических процессов и функций — от внутриклеточных до общеповеденческих — через систему положительных и отрицательных прямых и обратных связей. Множеством лабораторных и клинических исследований установлено, что нарушения в функционировании генных сетей или даже их отдельных звеньев являются первопричиной большинства заболеваний и патологических состояний человека. Поэтому предполагается, что достаточно глубокое и полное исследование генных сетей поможет сформировать представление о принципах функционирования организма в норме и патологии, откроет новые возможности для раннего обнаружения дефектов ДНК и связанных с этим заболеваний, поможет в создании новых пациент-ориентированных терапевтических стратегий, а в перспективе даст ключ к окончательному решению задачи обеспечения активного долголетия. Однако на современном этапе развития науки и технологий чрезвычайная сложность структуры и организации генных сетей делают эту задачу практически невыполнимой, несмотря на беспрецедентные усилия.

Метод математического моделирования, основанный на биокинетическом подходе, является одним из важных инструментов в решении данной проблемы. В общем случае системы дифференциальных уравнений, описывающие функционирование генных сетей как последовательность биохимических реакций, настолько сложны, что их полное изучение также вряд ли возможно. Поэтому специалисты в области теории генных сетей выделяют для изучения более узкие классы биологических (содержательных) моделей в виде так называемых гипотетических генных сетей или их функционально значимых звеньев. Для таких упрощенных конструкций создаются математические модели в виде

систем дифференциальных уравнений (динамических систем), которые доступны для решения и анализа качественных свойств, и это позволяет прогнозировать возможные динамические режимы и новые биологически значимые закономерности функционирования реального объекта.

Известно, что даже простейшие реальные генные сети характеризуются большим разнообразием режимов функционирования. При этом суть функционирования любой генной сети заключается в переходах между всего несколькими устойчивыми состояниями, из которых наиболее значимыми для практики представляются устойчивые стационарные состояния и циклы. Поэтому наибольший интерес представляют те математические модели генных сетей, решения которых обладают подобными свойствами. Тем более важным является изучение классов моделей достаточно общего вида, для которых указанные свойства могут быть предсказаны с теоретической строгостью.

Все перечисленное свидетельствует в пользу того, что тема диссертационной работы и полученные результаты являются актуальными, создающими теоретическую основу для построения математических моделей конкретных биологических систем рассматриваемого класса с заданными математическими свойствами.

Цели и задачи исследования сводятся к качественному исследованию свойств решений систем дифференциальных уравнений, которые рассматриваются в литературе как минимальные математические модели функционирования гипотетических генных сетей достаточно общего вида. Конкретные задачи исследования состоят в изучении вопросов существования, единственности и устойчивости циклов и их локализации для динамических систем кинетического типа с разрывными правыми частями, а также в анализе поведения траекторий в окрестности стационарных точек и построении инвариантных поверхностей для гладких динамических систем с нелинейной скоростью деградации.

Структура и основное содержание диссертационной работы. Диссертация изложена на 72 страницах и состоит из введения, трех глав и заключения. Список литературы составлен из 60-ти источников, включая работы соискателя.

Во *введении* представлен обзор литературы по теме диссертационного исследования и дано описание современного состояния исследуемой области математики. Здесь же обосновывается актуальность темы, формулируются цели, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, в краткой форме изложены методология и применяемые методы исследования, перечислены положения, выносимые на защиту. Объектом качественного теоретического исследования являются известные в системной компьютерной биологии гипотетические генные сети, состоящие из весьма ограниченного (3–6) числа элементов с несколькими петлями регуляторной связи.

Глава 1 посвящена исследованию поведения траекторий двух динамических систем малых размерностей (в фазовом пространстве состояний), главной особенностью которых является наличие разрывных функций в правых частях уравнений. Изучаются качественные свойства соответствующих гипотетических генных сетей, состоящих из трех и четырех элементов с несколькими петлями регуляторной связи. Для первой из них описано построение отображения Пуанкаре, выполнено исследование свойств этого отображения и доказана теорема о существовании цикла в инвариантной области. Для второй построена диаграмма переходов траектории по блокам разбиения в инвариантной подобласти,

доказаны вспомогательные утверждения о свойствах отображения Пуанкаре и теоремы о существовании, единственности и устойчивости цикла в инвариантной подобласти.

В главе 2 детально исследуются качественные свойства шестимерной динамической системы, моделирующей функционирование гипотетической генной сети с еще более сложным, чем в главе 1, набором положительных и отрицательных регуляторных связей. Как и в главе 1, предполагается наличие разрывных функций в правых частях дифференциальных уравнений. Для данной системы построен положительно инвариантный параллелепипед и описано его разбиение на подобласти, состоящие из более мелких параллелепипедов (блоков). Представлен алгоритм поиска блоков минимальной и максимальной валентности, построены диаграммы переходов траектории в подобластях, состоящих из таких блоков. С точки зрения возможных приложений интерес представляют результаты, связанные с доказательством существования, единственности и устойчивости цикла, содержащегося в объединении одновалентных блоков. Выполнен значительный цикл исследований, в том числе связанных с анализом динамических режимов функционирования рассматриваемой гипотетической генной сети. В случае шестимерной динамической системы специального вида показано, что в неинвариантной подобласти, содержащей блоки максимальной валентности, траектории такой системы кусочно-линейны. Для параметров, имеющих смысл скоростей синтеза, найдены условия, при которых данная подобласть не содержит циклов.

В Главе 3 изучаются свойства решений двух систем дифференциальных уравнений, которые представляются как трехмерная и шестимерная (в пространстве состояний системы) модели генных сетей. Основное предположение состоит в том, что процессы синтеза и деградации веществ в этих сетях могут быть описаны нелинейными гладкими функциями. Для таких систем уравнений построены инвариантные параллелепипеды, показана единственность стационарной точки и найдены условия, при которых в окрестности стационарной точки данные системы имеют циклы, построены двумерные инвариантные поверхности, образованные траекториями рассматриваемых систем.

В заключении сформулированы основные результаты работы.

Научная новизна результатов заключается в том, что в диссертации на новом более высоком уровне сложности сформулированы и обоснованы теоретически наиболее важные качественные свойства ряда нелинейных систем обыкновенных дифференциальных уравнений с разрывными и непрерывными нелинейными правыми частями, которые известны в математической биологии и биоинформатике в качестве моделей функционирования генных сетей. В работе получены следующие новые результаты:

- о для трехмерной модели генной сети со ступенчатыми правыми частями получены достаточные условия существования предельного цикла, а также получены достаточные условия существования, единственности и устойчивости цикла в инвариантной подобласти для четырехмерной модели генной сети с отрицательной и тремя положительными регуляторными связями, выраженными ступенчатыми функциями;

- о разработан и апробирован на шестимерной модели генной сети с положительными и отрицательными регуляторными связями алгоритм построения инвариантных областей для динамических систем;

- о получены достаточные условия существования, единственности и устойчивости цикла для шестимерной динамической системы со ступенчатыми убывающими и возрастающими функциями в правых частях;

- для шестимерной динамической системы специального «безразмерного» вида со ступенчатыми функциями выполнено исследование траекторий и найдены условия, при которых в неинвариантной подобласти система не имеет циклов;
- для модели трехкомпонентной геной сети с отрицательными связями и для модели шестикомпонентной геной сети с тремя положительными и тремя отрицательными связями, выраженными гладкими функциями, получены условия, при которых в инвариантной области существует единственная стационарная точка и предельный цикл;
- построены двумерные инвариантные поверхности в инвариантных подобластях для трехмерной и шестимерной динамической системы с гладкими правыми частями.

Научная и практическая значимость полученных результатов состоит в том, что проведенный комплекс исследований предоставляет инструментарий в виде класса систем ОДУ с заданными качественными свойствами, позволяющий существенно облегчить моделирование биокинетических процессов (в рамках рассматриваемого класса биологических геной сетей).

Достоверность результатов диссертации обеспечивается тем, что они приведены в виде строгих математических утверждений и их доказательств, основанных на классических результатах качественной теории дифференциальных уравнений и нелинейной динамики.

Апробация результатов исследования. Результаты, вошедшие в диссертационную работу, были представлены и обсуждались на объединенном научном семинаре ФИЦ ИВТ, кафедры математического моделирования НГУ, кафедры вычислительных технологий НГТУ «Информационно-вычислительные технологии (численные методы механики сплошной среды)» (рук. д. ф.-м. н. С. Б. Медведев, д. ф.-м. н. профессор В. М. Ковеня, д. т. н. доцент В. Б. Барахнин, 2024, 2025 гг.), на семинарах «Уравнения математической биологии» в Новосибирском государственном университете (рук. д. ф.-м. н. профессор В. П. Голубятников, к. ф.-м. н. доцент Э. А. Бибердорф, 2019–2024 гг.), «Обратные задачи математической физики» (рук. д. ф.-м. н. М. В. Нецадим, д. ф.-м. н. Д. С. Аниконов), «Избранные вопросы математического анализа» (рук. д. ф.-м. н. профессор Г. В. Демиденко), «Прикладная гидродинамика» (рук. чл.-корр. РАН В. В. Пухначев), а также на 15-ти конференциях высокого уровня.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 8 статей в журналах из списка ВАК, индексируемых в базах данных РИНЦ, WoS или Scopus.

Замечания по диссертации.

1. Использование в работе общепринятого в математической физике термина «безразмерная» для систем с единичным значением параметра удельной скорости деградации в каждом уравнении представляется крайне неудачным, поскольку в контексте моделирования геной сетей приводит к ситуации, эквивалентной введению одновременно нескольких (например, шести) характерных масштабов времени для процессов одной и той же физической природы. Возможно, целесообразно было бы использовать, например, термин «нормированная система».
2. В текстах диссертации и автореферата, а также в списке литературы искажено название монографии Б. Гудвина [19].

3. Содержащееся в текстах диссертации и автореферата (стр. 3) утверждение *«Качественный анализ решений динамических систем позволяет до проведения биологических экспериментов выявить стационарные состояния и циклы, а также решить вопросы (не)единственности и устойчивости этих циклов, которые соответствуют осциллирующим режимам функционирования биологических систем»* представляется излишне сильным. Подобие принятой математической модели реальному объекту должно быть подтверждено системой доказательств, включая доказательства подобия базовых качественных свойств. В соответствии с классической методологией математического моделирования главенствующая роль лабораторного или натурного эксперимента не подлежит обсуждению, и это приобретает особо важное практическое значение в случае биологических (живых) систем.
4. Представляет интерес рассмотрение результатов диссертации или проведение подобного рода исследований в контексте иерархического подхода, когда системы дифференциальных уравнений разной размерности и/или способа описания ключевых биохимических процессов, предположительно, являются математическими моделями одной и той же реальной генной сети.

Высказанные замечания, безусловно, не снижают достоинств работы, которая выполнена на высоком уровне и соответствует всем квалификационным требованиям.

Заключение.

Диссертационная работа Минушкиной Лилии Сергеевны носит теоретический характер. В ней выполнен значительный комплекс исследований, направленных на анализ качественных свойств ряда нелинейных систем обыкновенных уравнений, используемых в математической биологии и биоинформатике в качестве основы для моделей функционирования кольцевых и более сложных генных сетей. Полученные теоретические результаты имеют важное значение как в контексте изучения базовых конструкций, образующих ключевые звенья реальных генных сетей, для более глубокого понимания закономерностей и динамических режимов функционирования этих сетей, так и с точки зрения планирования новых вычислительных и лабораторных экспериментов.

Диссертационная работа Минушкиной Лилии Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, выполнена на высоком научном уровне, получены результаты, имеющие важное научное и практическое значение. Автореферат диссертации в достаточной степени отражает содержание и суть диссертационного исследования. Основные результаты диссертации отражены в публикациях различного уровня, в том числе в журналах из перечня ВАК, индексируемых в системах цитирования РИНЦ, SCOPUS и WoS. Личный вклад автора диссертации в совместных с другими исследователями работах выделен достаточно ясно. Работа соответствует паспорту заявленной специальности, требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.1.2 — «Дифференциальные уравнения и математическая физика».

Диссертационная работа Минушкиной Лилии Сергеевны на тему «Периодические траектории динамических систем, моделирующих функционирование генных сетей»

заслушана и обсуждена на объединенном научном семинаре ФИЦ ИВТ, кафедры математического моделирования НГУ и кафедры вычислительных технологий НГТУ «Информационно-вычислительные технологии (численные методы механики сплошной среды)» под руководством д. ф.-м. н. С. Б. Медведева, д. ф.-м. н. профессора В. М. Ковени, д. т. н. доцента В. Б. Барахнина 04 марта 2025 года. В работе семинара приняли участие 35 человек, в том числе 11 докторов наук, 9 кандидатов наук. Отзыв одобрен в качестве отзыва ведущей организации на заседании № 1572 семинара «Информационно-вычислительные технологии», протокол № 03/25; результаты голосования: «за» – 35, «против» – 0, воздержавшиеся – 0.

Отзыв подготовила доктор физико-математических наук Воропаева Ольга Фалалеевна, ведущий научный сотрудник лаборатории технологий анализа и обработки биомедицинских данных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий».

Я, Воропаева Ольга Фалалеевна, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Воропаева Ольга Фалалеевна
д. ф.-м. н. по специальности
1.2.2 – «Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ»,
ведущий научный сотрудник
лаборатории технологий анализа и обработки биомедицинских данных
тел. 8(383)330-85-70, e-mail: vorop@ict.nsc.ru
адрес 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 6.

13.03.2025

Подпись Воропаевой Ольги Фалалеевны заверяю
ученый секретарь ФИЦ ИВТ
к. ф.-м. н.
Киланова Наталья Владимировна



Сведения о ведущей организации:

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 6
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий»
Телефон: +7 (383) 330-61-50
Факс: +7 (383) 333-18-24
Эл. почта: ict@ict.nsc.ru, сайт ФИЦ ИВТ: www.ict.nsc.ru