

## Отзыв официального оппонента

на диссертацию Сенотрусовой Софьи Дмитриевны «Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертационная работа Сенотрусовой Софьи Дмитриевны посвящена математическому моделированию в области молекулярной биологии. Объектом моделирования являются сложная система взаимодействующих макромолекул, включающая в качестве основного компонента белок p53.

**Тема актуальна** для медицины, поскольку белок p53 связан с развитием тяжелых дегенеративных заболеваний и, в частности, является супрессором образования злокачественных опухолей. Он и связанные с ним молекулы (в частности, микроРНК) являются биомаркерами этих заболеваний, перспективными для разработки стратегий раннего обнаружения, прогноза и контроля эффективности лечения рака, деменций и других дегенеративных патологий, а также для разработки способов снижения негативных последствий ишемических инфарктов сердца и мозга, сердечной недостаточности, химио- и радиотерапии.

**Тема актуальна** для молекулярной биологии, поскольку математическое моделирование вместе с экспериментом представляется необходимым инструментом для изучения сложных биологических систем.

**Цели работы** кратко можно сформулировать как разработку новых математических моделей функционирования биологической системы p53–белок-ингибитор–микроРНК, описывающих широкий круг экспериментальных данных, численную реализацию моделей и проведении с их помощью исследований системы в норме и патологии.

**Задачи работы** сводятся к следующему:

- разработке и программной реализации численных алгоритмов решения прямых и обратных задач для нелинейных систем обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) двух типов: малоразмерных с запаздыванием и высоко-размерных без запаздывания;
- разработке базовой модели для системы p53–белок-ингибитор–микроРНК, тестированию ее по экспериментальным данным, оценке границ ее применимости;
- численному анализу связи моделей, основанных на системах ОДУ с запаздыванием и без;
- созданию более полных математических моделей для исследования функционирования рассматриваемой системы, изучению с их помощью роли микроРНК в патогенезе дегенеративных заболеваний и возможности использования его как диагностического биомаркера.

### Структура и основное содержание диссертации

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, авторского и общего списков литературы, приложения. Во Введении обосновывается актуальность темы, формулируются цели, задачи, научная новизна, научная и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту. Здесь представлен литературный обзор, достаточно полно описывающий современное состояние вопроса в области математических моделей биологических систем с белком p53.



В первой главе представлена модель, названная минимальной, для системы, включающей 3 компонента: белок p53, ингибирующий его белок и p53-зависимая микроРНК. Связь p53 – микроРНК рассматривается упрощенно: учитывается только прямое положительное действие p53 на микроРНК. Как и во всей работе, здесь используется точечная (гомогенная) химическая кинетика. Модель представляет собой систему из трех (по числу компонент) квазилинейных ОДУ первого порядка с запаздывающим аргументом. Взаимодействие p53-ингибитор описывается с помощью известной (редко применяемой) функции Гольдбетера–Кошланда.

Для компьютерной реализации этой модели разработаны алгоритмы и программы для решения как прямой, так и обратной задачи. В прямой задаче использован известный метод шагов (последовательного интегрирования), сводящий решение системы с запаздыванием к решению на каждом шаге задачи Коши (системы без запаздывания). Для решения последней применяются несколько методов различных порядков сходимости. Решение обратной задачи осуществлялось генетическим методом BGA.

Предложенные методы тестировались на модельной задаче. В частности, показаны преимущества методов типа предиктор-корректор Адамса для решения задачи Коши, и достаточно высокая эффективность алгоритма BGA. В главе также представлены результаты успешного численного моделирования нескольких реальных систем и проведен их анализ.

В главе 2 численно исследуется связь нелинейных систем ОДУ с запаздыванием типа минимальной модели со специальными системами ОДУ высокой размерности. Такого рода связь ранее теоретически исследовалась в известных предельных теоремах и численно на других системах. Смысл исследований заключается в разработке альтернативных моделей (без запаздывания), в которых реальная многостадийность процессов в системе отражена более адекватно.

В главе представлен ряд новых результатов в области численных методов: i) разработана и реализована в рамках комплекса программ оригинальная неявная схема 1-го порядка решения задачи Коши для системы ОДУ специального вида; ii) впервые детально изучены особенности реализации вычислительной схемы анализа предельного перехода от системы ОДУ к уравнению с запаздыванием в зависимости от принятого метода решения задач Коши и стратегии выбора шага расчетной сетки; iii) в численных экспериментах выявлены признаки нарушения процесса сходимости предельного перехода, приводящие к вычислительной неустойчивости, проанализированы источники возникающих погрешностей и для решения возникающих проблем предложено условие на шаг сетки, напоминающее условие курантовского типа. Методический интерес представляет вычислительный эксперимент, в котором алгоритм BGA с успехом применяется для решения задачи оптимального поиска не только параметров модели, но одновременно и размерности самой решаемой системы ОДУ. При этом решение задачи осуществляется на экспериментальных временных рядах, что существенно усложняет задачу.

Глава 3 посвящена разработке новой базовой математической модели функционирования системы p53–ингибитор–микроРНК с более реалистичным типом биологических связей. Представлены 4 близких минимальных моделей, проведена их калибровка, исследована чувствительность качественных свойств по отношению к вариации параметров. Среди прочего, выявлены диапазоны параметров, при которых в нелинейной системе из трех уравнений с тремя за-



поздывающими аргументами появляется новый динамический режим – квазипериодические колебания. Их появление автор рассматривает как сигнал о приближении модели к границе области ее биологической адекватности. В результате сравнительного анализа в качестве базовой выбрана самая сложная модель из четырех, максимально широко описывающая состояния системы р53–микроРНК.

Принятая базовая модель представлена без привязки к конкретному лабораторному эксперименту. Но для нее параметрически определено состояние условной нормы и произведено разделение фазового пространства на гипотетические области характерных состояний системы р53–ингибитор–микроРНК. Это позволило применить базовую модель для анализа общих закономерностей функционирования этой системы. Численно изучены воздействия на систему, интересные с точки зрения противораковой терапии. Среди них выделен гипотетически наиболее эффективный, связанный с гиперактивацией петли положительной обратной связи р53–микроРНК. Показано, что ключевую роль здесь играют микроРНК.

**Глава 4** посвящена приложениям базовой модели и разработанных программ к количественному описанию лабораторных экспериментов, исследующих совместную динамику уровней р53, его белков-ингибиторов Mdm2, Wip1, Sirt1 и различных микроРНК (miR-16, miR-34a, miR-192, miR-194, miR-215). Для описания конкретных биологических процессов базовая модель определенным образом модифицировалась. Перечень промоделированных процессов включает как варианты противораковых терапевтических стратегий, состоящих в принудительной активации пути р53 для запуска терминальных программ для дефектных клеток, в том числе путем облучения раковых клеток, так и механизмы регуляции пути р53 в дегенеративных процессах, в которых массовая гибель нормальных клеток вызвана оксидативным стрессом.

Все полученные результаты использованы для анализа роли р53-зависимых микроРНК в диагностике и терапии дегенеративных заболеваний. Выявлены свойства решений моделей, демонстрирующие сразу три фундаментальных свойства моделируемой большой системы – механизм бимодального переключения состояний системы, синергический и аддитивный эффекты. Отметим, что все эти механизмы обнаруживаются в других известных системах, но в рассматриваемой системе они обнаружены, видимо, впервые. В работе показана важнейшая роль в этих процессах р53-зависимых микроРНК, и в частности, продемонстрирована сложность и неоднозначность проблемы перехода от анализа уровня белка р53 к более доступному анализу уровня микроРНК при диагностике дегенеративных патологий.

**В заключении** работы сформулированы ее основные результаты. В приложении представлен скан свидетельства о государственной регистрации «программы для расчета динамики онкомаркеров р53 и Mdm2 и оценки реакции р53-зависимых микроРНК на стрессовые воздействия» (авторы Сенотрусова С.Д. и Воропаева О.Ф.).

#### **Научная новизна.**

*В области математического моделирования* новыми являются ряд предложенных математических моделей функционирования биологической системы р53–ингибитор–микроРНК и результаты исследований с их помощью механизмов функционирования данной биологической системы с привлечением широкого круга лабораторных экспериментов;



*В области численных методов и комплексов программ* разработаны и программно реализованы оригинальные алгоритмы численного решения прямых и обратных задач для специальной системы ОДУ высокой размерности и для систем дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами. Заслуживает особого упоминания применение в решении обратных задач стохастического генетического алгоритма BGA, впервые для такого типа систем.

**Научная и практическая значимость** работы несомненна. Разработанные модели, алгоритмы и программы могут служить полезным инструментом как для исследований в молекулярной биологии, так и для разработки новых методов диагностики и лечения тяжелых дегенеративных заболеваний.

**Достоверность результатов** базируется на проведении большого числа тестовых и методических расчетов на последовательности сеток, сопоставлении с аналитическим и численными решениями других авторов, сравнительных расчетах с использованием разных численных методов и иерархии математических моделей, оценкой статистической достоверности решения задачи оптимизации, анализом чувствительности моделей к малым вариациям значений параметров, привлечением большого набора экспериментальных данных, а также на согласованности отдельных выводов диссертации с результатами известных экспериментальных и теоретических работ, опубликованных другими авторами.

**Апробация результатов исследований** представляется вполне достаточной. Результаты обсуждались на 5 семинарах и 29 научных конференциях всероссийского и международного уровней.

**Публикации.** Результаты диссертации достаточно полно опубликованы в 40 печатных работах, включая 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 15 статей в трудах всероссийских и международных конференций, 1 свидетельство Роспатента о государственной регистрации программы для ЭВМ. Требования к публикациям «Положения о присуждении ученых степеней» (пункты 11, 13) соблюдены.

#### **Замечания по диссертации.**

1) В минимальной и базовой моделях взаимодействие белков р53-ингибитор описывается в рамках моделей Гольдбетера–Кошланда и Михаэлиса–Ментен, что обосновывается, фактически, апостериори из сопоставления модельных расчетов с экспериментом. Априорного обоснования такого выбора (вывода с формулами) в работе нет.

2) При описании в п.1.2.1 алгоритмов решения прямой задачи, для простоты, рассматривается одно общее уравнение, содержащее одно время запаздывания. Но далее алгоритмы применяются к системе из трех уравнений с двумя временами запаздывания. Это возможно, но требует пояснений.

3) В работе не приводится математическое выражение для погрешности численного моделирования, использованного при сравнении различных алгоритмов. Дано лишь словесное его описание: «матричная норма, согласованной с чебышёвской векторной нормой». Это описание неоднозначно. Видимо, имеется в виду максимум по времени сумм по компонентам. В такой норме полученный результат о низкой (по сравнению с теоретическим) порядке сходимости рассмотренных методов 4 порядка точности (Рунге-Кутты и АБМ) справедлив и объясняется

негладкостью решений в начальные моменты времени. Но эта норма во многих случаях является неоправданно «тяжелой». В других более «легких» и оправданных нормах сделанный вывод может оказаться несправедливым.

Указанные замечания не снижают значимости работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

### **Заключение**

Диссертационная работа Сенотрусовой Софьи Дмитриевны «Математическое моделирование функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний» является законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему. Ее результаты достаточно обоснованы, имеют научное и практическое значение, достаточно полно отражены в публикациях, в том числе в журналах из перечня ВАК и индексируемых в SCOPUS и WoS. Автореферат диссертации отражает содержание работы. Работа соответствует паспорту заявленной специальности, требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Считаю, что диссертация полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», а ее автор, Сенотрусова Софья Дмитриевна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени.

Я, Лаппа Александр Владимирович, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Лаппа Александр Владимирович,  
д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры общей и теоретической физики ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»  
04.04.2022.

Почтовый адрес:  
454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129,  
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»  
+7 912 895 8739, lappa@csu.ru

  
Подпись \_\_\_\_\_  
удостоверяю \_\_\_\_\_  
*Лаппа Александр Владимирович*  
*специалист по кафедре*  
*04.04.2022*