

«Утверждаю»

Директор Федерального государственного
учреждения «Федеральный исследовательский
центр Институт прикладной математики им. М.В.
Келдыша Российской академии наук», член-
корреспондент РАН, д.ф.-м.н., профессор



Аптекарев Александр Иванович

“ 10 ” сентября 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук» на диссертацию Никитюка Александра Сергеевича на тему «**Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики**», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Актуальность темы диссертации

Решение ряда актуальных проблем биофизики связано с необходимостью описания структурно-динамических и термодинамических свойств основной биологической макромолекулы - ДНК. Изучение основных функций, в которые вовлечена двойная спираль ДНК – комплексная задача, требующая как экспериментальных, так и теоретических исследований. Ввиду существенной нелинейности процессов, протекающих в полинуклеотидной цепи ДНК, и роли механобиологических факторов, в частности, формировании и коллективного взаимодействия разрывов водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями (или открытых комплексов), разработка и применение методов вычислительного эксперимента в сопоставлении с результатами лабораторных экспериментов является актуальной задачей в области фундаментальных и прикладных проблем математического моделирования динамики ДНК.

Таким образом, работа А.С. Никитюка посвященная разработке математической модели молекулы ДНК, позволяющей описать её термодинамические и кинетические свойства с учетом коллективного поведения ансамбля открытых комплексов, и применение результатов моделирования для интерпретации данных лазерной интерференционной микроскопии живых клеток является актуальной задачей.

Связь диссертации с планами отраслей науки

В диссертации А.С. Никитюка содержится решение задачи, которая вносит вклад в реализацию приоритетов Стратегии научно-технологического развития России, а именно, переходу к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных); а также переходу к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта.

Диссертация А.С. Никитюка выполнена в рамках ряда проектов Минобрнауки России, Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Пермского края и государственного контракта Российской Федерации.

Содержание диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех разделов и заключения. Исследование представлено на 110 страницах, содержит 31 рисунок, 5 таблиц и список литературы из 135 наименований.

Первый раздел посвящен обзору и обсуждению проблемы моделирования нелинейной кинетики молекулы ДНК, прямым экспериментальным методам исследования клеточных структур. Обосновано проведение комплексного исследования, включающего разработку статистико-термодинамической модели ДНК, учитывающей коллективное поведение ансамбля открытых комплексов (свободных объемов в цепи ДНК), а также обосновано преимущество метода лазерной интерференционной микроскопии по сравнению с другими экспериментальными методами применительно к решению задачи анализа динамики ДНК. Определены типы лабораторных экспериментов, которые могут быть интерпретированы на основе результатов вычислительного эксперимента.

Второй раздел посвящен разработке математической модели молекулы ДНК, основанной на статистической термодинамике и позволяющей описать

термодинамические и кинетические свойства ДНК с учетом коллективного поведения ансамбля открытых комплексов. Обсуждается понятие микроскопического открытого комплекса в цепи ДНК и, связанного с комплексом, вектора смещения азотистых оснований; вид термодинамической переменной, характеризующей ансамбль открытых комплексов, и структурный параметр «термализации» неравновесной механобиологической системы. Установлены закономерности «критичности» для различных диапазонов структурного параметра. Выполнено численное моделирование кинетики молекулы ДНК для различных диапазонов структурного параметра «термализации». Определены типы автомодельных решений и соответствующие им коллективные моды открытых комплексов. Показано, что последние имеют природу конечно-амплитудных флуктуаций в виде мод бризерного и автосолитонного типа, диссипативных структур обострения.

В третьем разделе проведено экспериментальное исследование морфологии и динамики раковых и нормальных клеток молочной железы человека методом лазерной микроскопии. Разработана оригинальная методика интерпретации результатов измерения прижизненной динамики клеток с помощью современных методов математического анализа. Сформулированы критерии идентификации раковых клеток на основе анализа их морфометрии и флуктуаций оптической толщины клеток. Обоснована возможность применения статистической модели молекулы ДНК для интерпретации процессов прижизненной динамики клеток.

В четвертом разделе выполнен мультифрактальный анализ данных численного моделирования нелинейной кинетики молекулы ДНК на основе метода максимумов модулей вейвлет-преобразования. Определена эффективность применения мультифрактального анализа для обработки сигналов биологического происхождения.

В заключении сформулированы научные результаты и выводы.

Основные результаты диссертации А.С. Никитюка отвечают заявленным целям диссертационного исследования.

В диссертации А.С. Никитюка получены следующие новые научные результаты:
-Предложена математическая модель молекулы ДНК, позволяющая описать ее термодинамические и кинетические свойства с учетом коллективного поведения ансамбля открытых комплексов.

-Развиты алгоритмы численной реализации разработанной модели, основанные на численных методах решения дифференциальных уравнений в частных производных, и созданный на их основе программный комплекс в пакете прикладных программ MathWorks Matlab, предназначенный для проведения вычислительного эксперимента.

-Обоснованы оригинальные критерии классификации раковых и нормальных клеток на основе анализа данных лазерной интерференционной микроскопии.

-Приведены результаты сравнительного анализа данных натурального эксперимента и результатов математического моделирования нелинейной кинетики молекулы ДНК.

Значимость диссертации для науки определяется тем, что полученные результаты объясняют ряд закономерностей о динамических процессах в полинуклеотидной цепи ДНК. Развитый подход моделирования расширяет возможности теоретического исследования влияния структуры ДНК на закономерности её функционирования с учетом роли открытых комплексов.

Значимость результатов диссертации для практики заключается в возможности использования разработанной модели и комплекса программ для анализа патологических процессов в клетках различной природы. Практическую значимость представляют установленные критерии выявления патологически измененных клеток, которые могут оказаться востребованными при разработке новых клинических методик дифференциации раковых и нормальных клеток.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы для развития численно-аналитического аппарата нелинейной физики ДНК и исследований динамического поведения двойных полинуклеотидных цепей. Разработанная математическая модель нелинейной кинетики ДНК, учитывающая коллективное поведение ансамбля открытых комплексов, имеет перспективу применения для анализа патологических процессов клеток различной природы, например, контрактуры Дюпюитрена, а также для изучения функций ДНК, таких как регуляция генной экспрессии, эффекты дальнего действия и интеркаляция. Кроме того, установленные критерии выявления патологически измененных клеток могут оказаться востребованными при разработке новых клинических методик дифференциации раковых и нормальных клеток. Результаты диссертации А.С. Никитюка могут представлять интерес для следующих учреждений РАН, вузов и Российских онкологических центров, таких как Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», «Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук», Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Образовательно-научного института наноструктур и биосистем Саратовского государственного университета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Достоверность теоретических результатов диссертации обеспечивается математической корректностью постановок задач, применением апробированных вычислительных методов, соответствием расчетных данных экспериментальным исследованиям, а также согласием полученных результатов с опубликованными данными, полученными другими исследователями.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, полученные в диссертации результаты.

Оценка полноты опубликования результатов диссертации

Результаты диссертации Никитюка А.С. являются новыми и опубликованы в 15 печатных работах, включая 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (в том числе 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК, 3 – в изданиях, входящих в базы цитирования Web of Science и Scopus).

Содержательная часть диссертации, основные результаты и выводы соответствуют специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Критические замечания по работе заключаются в следующем:

1. В диссертации отсутствует анализ ограничений существующих моделей, например, модель Пейрарда, Бишопа, Доксуа, которые могли бы быть использованы для изучения коллективного поведения ансамбля открытых комплексов и их влияния на процессы транскрипции, деления клеток.
2. В диссертации отсутствуют ссылки на недавние работы по денатурации ДНК, в частности:

I.V. Likhachev et.al., The direct investigation of DNA denaturation in Peyrard-Bishop-Dauhois model by molecular dynamics method, Chem. Phys.Lett., 727,55-58, 2019; EPJB, 92: 253, 2019

Сделанные замечания не снижают общую положительную оценку диссертационной работы А.С. Никитюка.

Диссертация А.С. Никитюка выполнена на высоком научном уровне. Язык и стиль диссертации свидетельствует об умении соискателя структурировать изложение результатов, содержательно сформулировать выводы, показать результативность проведенного исследования.

Заключение

Диссертация Никитюка А.С. на тему «Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики» является законченной научно-квалификационной работой, в которой обоснована роль структурных переходов, обусловленных коллективным поведением ансамбля открытых комплексов в молекуле ДНК; разработана математическая модель молекулы ДНК, основанная на

статистической термодинамике и позволяющая описать термодинамические и кинетические свойства ДНК с учетом коллективного поведения ансамбля открытых комплексов; развиты методики идентификации параметров модели по данным оригинальных лабораторных экспериментов; проведено сопоставление результатов моделирования с данными оригинальных экспериментов по лазерной микроскопии прижизненной динамики нормальных и раковых клеток.

Диссертация «Математическая модель нелинейной кинетики молекулы ДНК и ее применение для анализа клеточной динамики» по содержанию, объему выполненных исследований, новизне, научной и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям «Положения о диссертационных советах ПНИПУ», предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никитюк Александр Сергеевич, заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден и одобрен на заседании научного семинара Института математических проблем биологии – филиала Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук» (протокол № 1 от «3» сентября 2020г.).

Главный научный сотрудник ИПМ РАН,

д.ф.-м.н.

41

Змитренко Николай Васильевич

Организация – место работы: Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН

Должность: Главный научный сотрудник

Почтовый адрес: 125047, Москва, Миусская пл., д.4

Телефон: 8 (499) 978-13-14

Факс: 8 (499) 972-07-37

Адрес электронной почты: office@keldysh.ru

Подпись и сведения заверяю:

Ученый секретарь ИПМ РАН,

к.ф.-м.н.

1

Маслов Александр Иванович