

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М. В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Дрожжин Сергей Вячеславович

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ  
ЭВОЛЮЦИИ РЕПЛИКАТОРНЫХ СИСТЕМ**

Специальность 05.13.18—  
Математическое моделирование,  
численные методы и комплексы программ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Москва — 2022

Работа выполнена на кафедре системного анализа факультета вычислительной математики и кибернетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Научный руководитель: **Братусь Александр Сергеевич**,  
доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ризниченко Галина Юрьевна**,  
доктор физико-математических наук, профессор  
Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, кафедра биофизики  
биологического факультета, профессор

**Бочаров Геннадий Алесеевич**,  
доктор физико-математических наук, доцент  
ФГБУН Институт вычислительной математики  
им. Г. И. Марчука Российской академии  
наук, ведущий научный сотрудник

**Логофет Дмитрий Олегович**,  
доктор физико-математических наук, профессор  
ФГБУН Институт физики атмосферы  
им. А. М. Обухова Российской академии  
наук, лаборатория математической экологии,  
главный научный сотрудник

Защита диссертации состоится «29» июня 2022 г. в 17 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.01.09 Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 52, факультет ВМК, ауд. 685.

E-mail: [ilgova@cs.msu.ru](mailto:ilgova@cs.msu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ им. М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27). и на сайте ИАС «Истина»: <https://istina.msu.ru/dissertations/454255126/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета МГУ.01.09  
доктор физико-математических наук,  
член-корреспондент РАН

А. В. Ильин

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Репликаторные системы представляют математическую модель для описания процесса эволюции во многих биологических системах. В контексте эволюционной теории, впервые такие системы были рассмотрены в работах М. Эйгена и П. Шустера<sup>1,2,3</sup>, а также в работах В. А. Ратнера, Р. А. Полуэктова, Ю. А. Пыха, Ю. М. Свиричева и Д. О. Логофета<sup>4,5,6</sup>. Отметим, что М. Эйген и П. Шустер впервые рассмотрели репликаторные системы в рамках идей, так называемой, предбиологической эволюции, т.е. процесса эволюции макромолекул, который мог привести к образованию сложных самовоспроизводящихся макромолекул, подобных макромолекулам РНК. Эти работы вызвали большой интерес, как со стороны биологов<sup>7,8</sup>, так и со стороны математиков<sup>9,10</sup>.

Репликаторное уравнение может быть получено из общего уравнения естественного отбора А. Н. Колмогорова<sup>11</sup>

$$\frac{dN_i}{dt} = N_i g_i(\mathbf{N}), \quad i = 1, \dots, n, \quad \mathbf{N}(t) = (N_1(t), \dots, N_n(t)), \quad (1)$$

где  $g_i(\mathbf{N})$  — достаточно гладкие функции, описывающие взаимодействие видов,  $g_i : \mathbb{R}_+^n \rightarrow \mathbb{R}$ .

Если перейти от абсолютных численностей к относительным

$$u_i(t) = \frac{N_i(t)}{\sum_{k=1}^n N_k(t)}, \quad i = 1, \dots, n, \quad \sum_{k=1}^n u_k(t) = 1,$$

---

<sup>1</sup>Eigen M. Self-organization of matter and the evolution of biological macro-molecules. *Naturwissenschaften*. 1971. N 58. P. 465–532

<sup>2</sup>Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. Москва: Мир, 1973

<sup>3</sup>Эйген М., Шустер П. Гиперциклы, принципы самоорганизации макромолекул. Москва: Мир, 1982

<sup>4</sup>Полуэктов Р. А. Динамическая теория биологических популяций. Москва: Наука, 1974

<sup>5</sup>Пых Ю. А. Обобщённые системы Лотки - Вольтерра: теория и приложения. Санкт - Петербург: Санкт - Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 2017

<sup>6</sup>Свиричев Ю. М., Логофет Д. О. Устойчивость биологических сообществ. Москва: Наука, 1978

<sup>7</sup>Lincoln A., Joyce G. Self-Sustained Replication of an RNA Enzyme. *Science*. 2009. N 323. P. 1229–1232

<sup>8</sup>Vaidya N., Manapat M., Chen I., Xulvi-Brunet R., Hayden E., Lehman N. Spontaneous network formation among cooperative RNA replicators. *Nature*. 2012. N 491(7422). P. 72–77

<sup>9</sup>Hofbauer J., Mallet-Paret J. and Smith H. L. Stable periodic solutions for the hypercycle system. *J. of Dyn. and Diff. Eq.* 1991. N 3. P. 423–436

<sup>10</sup>Hofbauer J. Competitive Exclusion of Disjoint Hypercycles. *J. Phys. Chem.* 2002. N 216. P. 35–39

<sup>11</sup>Hofbauer J., Sigmund K. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge University Press. 2003

и предположить, что  $g_i(\mathbf{N})$  — однородные функции порядка  $s$ , т.е.

$$g_i(\xi\mathbf{N}) = \xi^s g_i(\mathbf{N}), \quad \xi \in \mathbb{R},$$

то система (1) может быть записана в виде

$$\frac{du_i}{dt} = \left( \sum_{k=1}^n N_k(t) \right)^s \left( u_i g_i(\mathbf{u}) - u_i \sum_{k=1}^n u_k g_k(\mathbf{u}) \right), \quad i = \overline{1, n}. \quad (2)$$

Так как  $\sum_{k=1}^n N_k(t) > 0$ , то система (2) орбитально топологически эквивалентна <sup>12</sup> системе

$$\frac{du_i}{dt} = u_i (g_i(\mathbf{u}) - f(t)), \quad f(t) = \sum_{k=1}^n g_k(\mathbf{u}(t)) u_k(t), \quad (3)$$

$$\sum_{k=1}^n u_k(t) = 1, \quad u_i(0) = u_i^0, \quad i = \overline{1, n}.$$

Эквивалентность систем (2) и (3), в частности, означает, что эти системы имеют одинаковое количество неподвижных точек одинакового характера, и каждой замкнутой траектории системы (2) соответствует замкнутая траектория системы (3), т.е. качественное поведение этих систем одинаково. Более того, эти системы имеют одинаковые фазовые портреты, отличающиеся лишь скоростями движения по фазовым траекториям.

Если в формуле (3) положить

$$g_i(\mathbf{u}) = (\mathbf{A}\mathbf{u})_i = \sum_{j=1}^n a_{ij} u_j, \quad \mathbf{A} = \|a_{ij}\|_{i,j=1,\dots,n},$$

то она примет вид

$$\frac{du_i}{dt} = u_i \left[ (\mathbf{A}\mathbf{u})_i - f(\mathbf{u}) \right], \quad f(\mathbf{u}) = (\mathbf{A}\mathbf{u}, \mathbf{u}), \quad u_i(0) = u_i^0, \quad i = \overline{1, n}, \quad (4)$$

и её решения разыскиваются на симплексе

$$S_n = \left\{ u_i(t) \geq 0, i = \overline{1, n}, \sum_{i=1}^n u_i(t) = 1 \right\}.$$

Величина  $(\mathbf{A}\mathbf{u})_i$  называется *приспособленностью (фитнесом)  $i$ -ого вида*, а функция  $f(t)$  определяет *среднюю приспособленность (фитнес)*

---

<sup>12</sup> Арнольд В. И. Дополнительные главы теории обыкновенных дифференциальных уравнений. Москва: Наука, 1978



популяции. Элемент  $a_{ij}$  матрицы  $\mathbf{A}$  определяет влияние  $j$ -ого вида на популяцию вида с номером  $i$ , а сама матрица  $\mathbf{A}$  определяет, так называемый, *ландшафт приспособленности* репликаторной системы. Систему (4) естественно интерпретировать в терминах удельного вклада каждого вида, который по определению равен с одной стороны величине  $\dot{u}_i/u_i$ , а с другой — разности между приспособленностью этого самого вида и средней приспособленностью всей популяции.

В 1930 году Р. Фишером<sup>13</sup> была сформулирована, так называемая основная теорема естественного отбора, положившая начало применению экстремальных принципов в теории биологической эволюции видов:

*“The rate of increase in fitness of any organism at any time is equal to its genetic variance in fitness at the time.”*

Следует отметить, что идея рассматривать величину средней приспособленности в качестве критерия эволюционной адаптации принадлежит С. Райту<sup>14,15</sup>.

Заметим, что Фишер не привязывал свою теорему к какой-либо определённой репликаторной системе, к тому же, прямо нигде им не конкретизировалось понятие “genetic variance in fitness”. Поэтому, несмотря на сложившийся в научной литературе термин “теорема”, утверждение Фишера не имеет строгого математического обоснования и, скорее, может рассматриваться в виде дополнительного постулата к общей теории эволюции. Тем не менее, теорема Р. Фишера широко используется как в исследованиях по теоретической биологии, так и в многочисленных исследованиях по математической биологии из которых отметим работы Д. Ф. Кроу<sup>16</sup> У. Д. Эванса<sup>17</sup>, У. Дикмана и др.<sup>18</sup> и А. Графена<sup>19</sup>.

Подробную историю развития принципа максимизации фитнеса в популяционной генетике можно найти в работе<sup>20</sup>.

---

<sup>13</sup>Fisher R. The Genetical Theory of Natural Selection. Oxford: At The Clarendon Press. 1930

<sup>14</sup>Wright S. The genetical theory of natural selection: a review. 1930. Journal of Heredity. N 21(8) P. 349–356

<sup>15</sup>Wright S. The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. 1932. Proc. Sixth Internat. Congress Genetics. P. 356–366

<sup>16</sup>Crow J. F. Here's to Fisher, additive genetic variance, and the fundamental theorem of natural selection. 2002. Evolution. N 56. P. 1313–1316

<sup>17</sup>Ewens W. J. Mathematical population genetics: I. Theoretical introduction. Berlin: Springer - Verlag. 2004

<sup>18</sup>Dieckmann U., Doebeli M., Metz J. A. J., Tautz D. Adaptive speciation. Cambridge University Press. 2004

<sup>19</sup>Grafen A. Fisher the evolutionary biologist. The statistician. 2003. N 52. P. 319–329

<sup>20</sup>Grodwihohl J. B. “The Theory was Beautiful Indeed”: Rise, Fall and Circulation of Maximizing Methods in Population Genetics (1930 – 1980). 2017. Journal of the History of Biology. N 50(3)

Обычно понятие “genetic variance in fitness” отождествляется с функцией среднего значения фитнеса (приспособленности). Заметим, что многие авторы считают, что в общем случае, эти понятия не тождественны<sup>21</sup>.

В теоретической биологии широко используется визуальное представление ландшафта средней приспособленности (фитнеса) в виде стационарного геометрического объекта, состоящего из возвышенностей и впадин, а сам процесс эволюции видов отмечается траекторией, которая, несмотря на временное снижение, через перевалы устремляется к одной из вершин этого ландшафта<sup>22</sup> (рис. 1). С позиции математики, теорема Фишера постулирует существование функции ляпуновского типа, которая монотонно возрастает на траекториях системы в процессе временной эволюционной адаптации. Однако, такую функцию удаётся построить лишь в отдельных частных случаях, например, когда репликаторная система имеет единственное глобально устойчивое положение равновесия. Вопрос о существовании и не существовании общих законов биологии, которые могут быть выражены в терминах “точных” естественных наук (математика, физика, химия) является центральным для многих выдающихся исследований<sup>23,24,25,26,27</sup>. Как правило, в этих исследованиях полагается, что ландшафт приспособленности фиксирован в течение эволюционного изменения системы во времени, вплоть до достижения предельного состояния.

Ситуация в корне меняется, если рассмотреть способность к адаптивному изменению самого ландшафта приспособленности<sup>28,29,30,31</sup> [1, 2, 3, 4], который может реализоваться из некоторого априорно заданного множества допустимых ландшафтов. При этом возникает естественный вопрос

---

<sup>21</sup>Do P. Laws in Darwinian evolutionary theory. 2005. Physics of Life Reviews 2. P. 117–156

<sup>22</sup>Poelwijk Frank J., et al. Empirical fitness landscapes reveal accessible evolutionary paths. 2007. Nature. N 445(7126) P. 383

<sup>23</sup>Burger R. The mathematical theory of selection, recombination and mutation. New - York: John Wiley. 2000

<sup>24</sup>Gavrilets S. Fitness landscape and the origin of species. Princeton Univ. Press. 2004

<sup>25</sup>Kimura M. The neutral theory of molecular evolution. Cambridge Univ. Press. 1983

<sup>26</sup>Rice S. H. Evolutionary theory: mathematical and conceptual foundations. Sinauer Associates. 2004

<sup>27</sup>Stewart I. Self - organization in evolution: a mathematical perspective. 2003. Phil. Trans. R Soc. London. N 361 P. 1101–1123

<sup>28</sup>Bratus A., Drozhzhin S., Yakushkina T. On the evolution of hypercycles. Mathematical Biosciences. 2018. N 306. P. 119–125

<sup>29</sup>Bratus A., Drozhzhin S., Yakushkina T. Evolutionary Adaptation of the Permanent Replicator System. Trends in Biomathematics, Modelling Cells, Flows, Epidemics and Environment. BIOMAT. Springer. 2019. P. 1–7

<sup>30</sup>Drozhzhin S., Bratus A., Yakushkina T. Fitness Optimization and Evolution of Permanent Replicator Systems. Journal of Mathematical Biology. 2021. N 3(82). P. 1–26

<sup>31</sup>Дрожжин С. В., Братусь А. С. Математическая модель эволюции репликаторных систем. Вестник Московского университета. Серия 15. Вычислительная математика и кибернетика. 2018. N 3. С. 36а–41

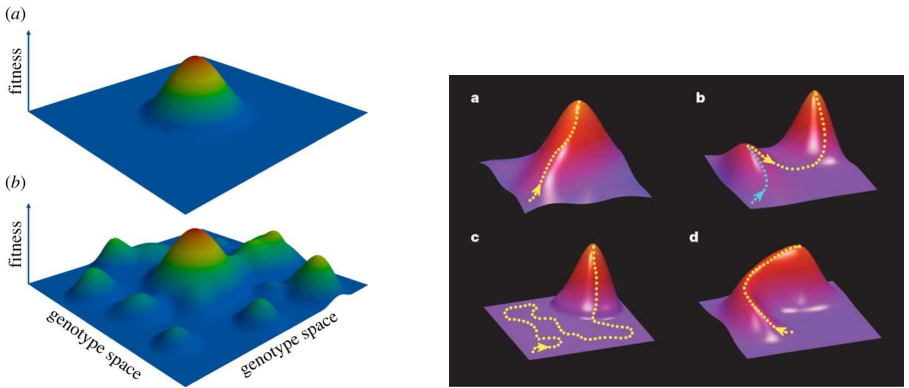


Рис. 1 — Визуальное представление ландшафта приспособленности.

о способе, которым может реализоваться этот процесс. Основной гипотезой построенной математической модели является предположение о том, что время, в течение которого происходит адаптация (изменение) ландшафта приспособленности должно быть во много раз более медленным, чем время, которое описывает активную динамику системы вплоть до момента её выхода в стационарное состояние. Другими словами, мы полагаем, что эволюция ландшафта приспособленности может происходить в специальном времени, которое не совпадает со временем активной динамики системы.

Из этого предположения следует, что процесс эволюционной адаптации может быть описан не только уравнениями динамики, но и с помощью уравнений стационарного состояния, все элементы которого зависят от некоторого параметра  $\tau$ , который будем называть *эволюционным параметром* или *эволюционным временем*.

Другой важной гипотезой предложенного процесса служит положение о том, что *изменения ландшафта приспособленности происходят на некотором допустимом множестве ландшафтов приспособленности*. Иными словами, ландшафт приспособленности в процессе изменения эволюционного времени не является фиксированным.

И, наконец, третьей важной гипотезой предложенного процесса является положение о том, что *критерием успеха эволюционной адаптации является рост функции средней приспособленности (фитнеса) в процессе изменения эволюционного времени*. Иначе говоря, при сделанных предположениях задача об эволюционной адаптации репликаторной системы сводится к применению основной теоремы Р. Фишера о естественном отборе в положении равновесия на множестве допустимых ландшафтов в процессе изменения эволюционного времени. Отметим, что подобный подход оправдан лишь в случае невырожденных (перманентных) репликаторных систем.

В случае репликаторной системы общего вида (4) допустимое множество ландшафтов приспособленности будем описывать с помощью совокупности матриц  $\mathbf{A}(\tau)$ , все элементы которых зависят гладким образом от значения эволюционного параметра  $\tau \geq 0$ , причём сферическая норма матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  остаётся ограниченной при всех  $\tau \geq 0$ :

$$\mathcal{M} = \left\{ \mathbf{A}(\tau) = (a_{ij})_{i,j=1}^n : \sum_{i,j=1}^n a_{ij}^2(\tau) \leq Q^2 = \text{const} > 0 \right\}. \quad (5)$$

Стационарное положение равновесия (не обязательно устойчивое) описывается системой линейных уравнений:

$$\begin{aligned} \mathbf{A}(\tau)\bar{\mathbf{u}}(\tau) &= \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(\tau))\mathbf{I}, & \mathbf{I} &= (1, 1, \dots, 1) \in \mathbb{R}^n, \\ \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(\tau)) &= (\mathbf{A}(\tau)\bar{\mathbf{u}}(\tau), \bar{\mathbf{u}}(\tau)), & \bar{\mathbf{u}}(\tau) &\in \text{int} S_n, \end{aligned} \quad (6)$$

которая отображает динамику изменения положения равновесия системы в эволюционном времени.

При сделанных предположениях задача о поиске эволюционного изменения системы на множестве допустимых ландшафтов приспособленности (5) сводится к поиску максимального значения функции средней приспособленности  $f(\mathbf{u}(\tau))$  на множестве решений уравнения (6), т.е. сводится к задаче математического программирования. *Иначе говоря, задача о эволюционной адаптации репликаторной системы сводится к применению основной теоремы Р. Фишера о естественном отборе в стационарном положении равновесия при изменении эволюционного времени.*

С позиции математики, гипотеза о медленном изменении ландшафта приспособленности означает, что элементы матрицы  $\mathbf{A}$  могут быть представлены в виде

$$a_{ij} = a_{ij}(\varepsilon t) = a_{ij}(\tau), \quad i, j = \overline{1, n},$$

где  $\tau = \varepsilon t$  — медленное эволюционное время,  $\varepsilon$  — достаточно малое число.

Общее уравнение репликаторной системы (4) принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{du_i(t, \tau)}{dt} &= u_i(t, \tau) \left[ (\mathbf{A}(\tau)\mathbf{u}(t, \tau))_i - f(\mathbf{u}(t, \tau)) \right], \\ & \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad \mathbf{u}(t, \tau) \in S_n, \\ \frac{da_{ij}(\tau)}{d\tau} &= v_{ij}, \quad i, j = 1, 2, \dots, n, \quad |v_{ij}| \leq \delta. \end{aligned} \quad (7)$$

Здесь  $\delta$  — положительное число,

$$f(\mathbf{u}(t, \tau)) = (\mathbf{A}(\tau)\mathbf{u}(t, \tau), \mathbf{u}(t, \tau)).$$

Если  $0 \leq t \leq T$ , то при достаточно малых значениях  $\varepsilon$  решение системы (7) практически совпадает с решением системы (4).

Если система не вырождается при изменении эволюционного времени  $\tau$ , то средние интегральные значения функций  $u_i(t, \tau), i = 1, 2, \dots, n$  и  $f(\mathbf{u}(t, \tau))$  совпадают со стационарным положением равновесия системы (7):

$$\begin{aligned}\bar{u}_i(\tau) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t u_i(t, \tau) dt, \quad i = \overline{1, n}, \\ \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(\tau)) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(\mathbf{u}(t, \tau)) dt.\end{aligned}\tag{8}$$

Переходя к медленному времени эволюции  $\tau = \varepsilon t, 0 \leq t \leq T$  получим систему

$$\begin{aligned}\varepsilon \frac{du_i(\tau/\varepsilon, \tau)}{d\tau} &= u_i(\tau/\varepsilon, \tau) \left[ \left( \mathbf{A}(\tau) \mathbf{u}(\tau/\varepsilon, \tau) \right)_i - f(\mathbf{u}(\tau/\varepsilon, \tau)) \right], \\ \frac{a_{ij}(\tau)}{d\tau} &= v_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad \mathbf{u}(\tau/\varepsilon, \tau) \in S_n.\end{aligned}$$

Если  $\varepsilon \rightarrow 0$ , то учитывая равенства (8) в пределе из этой системы получим систему

$$\begin{aligned}\mathbf{A}(\tau) \bar{\mathbf{u}}(\tau) &= \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(\tau)) \mathbf{I}, \quad \mathbf{I} = (1, 1, \dots, 1) \in \mathbb{R}^n, \\ \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(\tau)) &= \left( \mathbf{A}(\tau) \bar{\mathbf{u}}(\tau), \bar{\mathbf{u}}(\tau) \right), \quad \bar{\mathbf{u}} \in \text{int} S_n, \\ \frac{d\mathbf{A}(\tau)}{d\tau} &= \mathbf{V}, \quad \mathbf{V} = \left( v_{ij} \right)_{i,j=1}^n,\end{aligned}\tag{9}$$

где элементы матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  удовлетворяют условию (5), матрица  $\mathbf{V}$  описывает скорости изменения элементов ландшафта приспособленности в эволюционном времени и

$$\bar{\mathbf{u}}(\tau) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mathbf{u}(\tau/\varepsilon, \tau).$$

Отметим, что полученный результат является частным случаем теоремы А. Н. Тихонова<sup>32</sup>.

Важно отметить, что предложенный подход оправдан лишь в случае невырожденных (перманентных) репликаторных систем, для которых средние интегральные значения функций  $u_i(t)$  и среднее интегральное значение фитнеса совпадают со стационарным положением равновесия (8).

При выполнении этих условий можно восстановить активную динамику системы, которая могла реализоваться на этой стадии эволюционной

---

<sup>32</sup>Тихонов А. Н. О зависимости решений дифференциальных уравнений от малого параметра. 1948. Матем. сб. Том N 22(64). N 2. С. 193–204

адаптации системы. Пусть, например, поставленная задача максимизации фитнеса решена вплоть до некоторого значения эволюционного времени  $\tau^*$ . Это означает, что становится известной форма адаптации ландшафта приспособленности, заданная матрицей  $\mathbf{A}(\tau^*)$  из множества  $\mathcal{M}$ . Тогда соответствующая активная динамика на этой стадии эволюционного развития описывается системой уравнений

$$\frac{du_i(t)}{dt} = u_i(t) \left( \left( \mathbf{A}(\tau^*) \mathbf{u}(t) \right)_i - \left( \mathbf{A}(\tau^*) \mathbf{u}(t), \mathbf{u}(t) \right) \right),$$

$$u_i(0) = u_i^0, \quad i = \overline{1, n}, \quad \mathbf{u}(0) \in S_n.$$

**Целью** данной работы является:

- Построение математической модели эволюционной адаптации невырожденных (перманентных) репликаторных систем на основе модели гиперцикла М. Эйтгена и постулата фундаментальной теоремы естественного отбора Р. Фишера с целью максимизации величины средней приспособленности (фитнеса) системы на множестве допустимых ландшафтов приспособленности в процессе изменения эволюционного времени.
- Развитие и применение предложенного подхода к различным типам репликаторных систем: гиперциклу, двукратному гиперциклу, в котором репликация каждого вида происходит последовательно с помощью двух предыдущих видов в замкнутом цикле, а также к системе специального вида — сети РНК молекул.

Для достижения поставленной цели были решены следующие

**задачи:**

1. Построена математическая модель эволюционной адаптации ландшафта приспособленности невырожденных репликаторных систем, в результате применения которой, обеспечивается рост величины средней приспособленности (фитнеса) системы.
2. Построена математическая модель эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем в условиях присоединения к этому процессу новых видов в случайные моменты эволюционного времени.
3. Исследован процесс эволюционной адаптации различных типов репликаторных систем: гиперцикла, двукратного гиперцикла, а также системы специального вида — сети РНК молекул.
4. Разработан комплекс программ для численного моделирования, позволяющий эффективно реализовать процесс эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем.

### **Научная новизна:**

1. Для описания процесса эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем применена гипотеза о том, что время, в течение которого происходит адаптация является во много раз более медленным, чем время, которое описывает активную динамику системы вплоть до ее выхода в стационарное состояние.
2. Исследовано изменение ландшафта приспособленности в эволюционном времени на некотором допустимом множестве ландшафтов приспособленности.
3. Впервые рассмотрена задача эволюционной адаптации репликаторных систем в условиях присоединения к этому процессу новых видов в случайные моменты эволюционного времени.
4. Исследован процесс эволюционной адаптации, так называемых би-гиперциклических систем, в которых репликация каждого вида происходит с помощью двух предыдущих видов в замкнутой цепи.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Математическая модель эволюционной адаптации невырожденных (перманентных) репликаторных систем.
2. Математическая модель эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем в условиях присоединения к системе новых видов.
3. Результат реализации предложенного процесса эволюционной адаптации: возникновение репликаторных систем, устойчивых по отношению к воздействию паразитических видов, от воздействия которых эти системы погибали до начала процесса эволюционного изменения.
4. Численный метод, позволяющий эффективно исследовать процесс эволюционной адаптации невырожденных репликаторных систем, реализованный с помощью комплекса компьютерных программ, написанных на языке программирования C++.

**Теоретическая значимость.** Полученные результаты вносят вклад в развитие, так называемой теории предбиологической эволюции, предложенной М. Эйгеном. Эти результаты доказывают, что в результате предложенного эволюционного процесса репликаторная система становится резистентной к воздействию паразитических макромолекул. Ранее факт неустойчивости репликаторных систем к воздействию макромолекул - паразитов представлял основное препятствие в развитии этой теории.

**Практическая значимость.** Полученные результаты могут быть применены в изучении эволюционной адаптации сложных систем. Разработанная математическая модель и комплексы программ могут быть использованы в задачах прогнозирования эволюционного изменения вирусов и безвредных бактерий.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность проведенных исследований подтверждается внутренней проверкой полученных теоретических и численных результатов в соответствии с законами динамики функционирования репликаторных систем.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на:

- научной конференции “Тихоновские чтения 2017” (Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 23 - 27 октября 2017 г.)
- научной конференции “Ломоносовские чтения 2018” (Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 16 - 27 апреля 2018 г.)
- международной научной конференции “Математическая биология и биоинформатика” (Москва, Пушкино, 2018 г.)
- международной научной конференции “Evolving life: the evolution with trade-offs, frustration in selection and growing complexity” (Yerevan, Armenia, March 29 - April 3, 2019)
- научной конференции “Ломоносовские чтения 2019” (Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 15 - 25 апреля 2019 г.)
- научный семинар “Спектральная теория дифференциальных операторов” под руководством ректора МГУ им. М. В. Ломоносова, академика РАН, профессора В. А. Садовниченко (Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 24 апреля 2019 г.)
- международной научной конференции, посвященной 80-летию академика В. А. Садовниченко “Современные проблемы математики и механики” (Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 13 - 15 мая 2019 г.)
- международной научной конференции “Математическое моделирование в биомедицине” (Москва, РУДН, 30 сентября - 4 октября 2019 г.)
- 19th International Symposium on Mathematical and Computational Biology: BIOMAT 2019 (Szeged, Hungary, 21 - 25 october 2019)
- III International Seminar dedicated to the 75th anniversary of Academician A. I. Subbotin. “Control Theory and Theory of Generalized Solutions of Hamilton–Jacobi Equations” (Екатеринбург, 26 - 30 октября 2020 г.)
- общероссийском семинаре “Информатика, управление и системный анализ” (23 марта 2021 г.)
- научном интернет — семинаре “Актуальные проблемы прикладной математики” (Новосибирский университет, 17 сентября 2021 г.)

**Личный вклад** автора состоит в разработке, построении и исследовании математических моделей эволюции невырожденных репликаторных систем [1 — 4], представленных в первых четырех главах диссертации, разработке численного метода решения соответствующих систем уравнений и его программной реализации, описанной в приложении, а также в



развитии и применении предложенного подхода к различным типам репликаторных систем: гиперциклу [1, 4], двукратному гиперциклу [2, 3] и сети РНК молекул [3]. В работах [2, 3] автором проведено моделирование процесса эволюционной адаптации гиперциклической системы в условиях, когда в систему в случайные моменты времени могут быть добавлены новые элементы. Основные результаты по теме диссертации изложены в 4 печатных изданиях, индексируемых международными базами цитирования Web of Science, Scopus и RSCI.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и приложения. Полный объем диссертации 119 страниц текста с 37 рисунками. Список литературы содержит 51 наименование.

## Краткое содержание диссертации

Во введении даются основные определения и понятия, связанные с репликаторными системами, а также история исследования этих систем и обзор литературы. Проводится анализ биологического постулата, получившего название основной теоремы о естественном отборе Р. Фишера. Несмотря на то, что это утверждение не привязано к какой-либо математической модели и не имеет строгого математического обоснования, оно широко используется в исследованиях по математической и теоретической биологии. Центральное место в этом утверждении занимает понятие функции средней приспособленности (фитнеса). Приводится обоснование выбора в качестве модели эволюционной адаптации модели гиперциклической репликации.

В первой главе [1, 4] рассматривается математическая модель эволюции невырожденных репликаторных систем, основанная на трех гипотезах:

- время в течение которого происходит адаптация ландшафта приспособленности является во много раз более медленным, чем время, которое описывает активную динамику системы;
- изменения ландшафта приспособленности происходят на некотором допустимом множестве ландшафтов приспособленности;
- критерием успеха эволюционной адаптации является рост функции средней приспособленности на множестве допустимых ландшафтов приспособленности в процессе изменения эволюционного времени.

В первом параграфе данной главы вводится эволюционное время и показывается, что если это время во много раз медленнее времени активной динамики системы, то задача о поиске эволюционного изменения системы на множестве ландшафтов приспособленности (5) сводится к поиску максимального значения функции средней приспособленности  $f(\tau)$  на множестве решений уравнения стационарного состояния (9).

Во втором параграфе выводится формула для вычисления вариации среднего фитнеса. Для этой цели доказывается следующая теорема:

**Теорема 1.** Пусть элементы невырожденной матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  и компоненты вектора  $\bar{\mathbf{u}}(\tau)$  являются дифференцируемыми функциями эволюционного параметра  $\tau$ :

$$|a'_{ij}(\tau)| \leq k_1 \varepsilon, \quad k_1 = \text{const} > 0, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (10)$$

где  $\varepsilon$  - достаточно малое положительное число.

Тогда на достаточно малом интервале  $\Delta\tau$  изменения эволюционного параметра справедливо

$$\delta \bar{f}(\tau) = \bar{f}(\tau) \left( \mathbf{A}^{-1}(\tau) \delta \mathbf{A}(\tau) \bar{\mathbf{u}}(\tau), \mathbf{I} \right). \quad (11)$$

Здесь через  $\delta \bar{f}(\tau)$ ,  $\delta \mathbf{A}(\tau)$  обозначены главные части приращения функции  $\bar{f}(\tau)$  и элементов матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  при изменении параметра от  $\tau$  до  $\tau + \Delta\tau$ .

В третьем параграфе представлено следствие приведенной выше теоремы 1, в котором показано, что исходная задача математического программирования может быть сведена к последовательности решений задач линейного программирования:

**Следствие 1.** Задача о максимизации среднего значения фитнеса репликаторной системы на малом изменении интервала эволюционного параметра  $\Delta\tau$  сводится к задаче линейного программирования: среди всех возможных значений производных  $a'_{ij}(\tau)$ ,  $i, j = \overline{1, n}$  элементов матрицы  $\mathbf{A}(\tau) \in \mathcal{M}$  найти такие значения, которые удовлетворяют ограничениям

$$\begin{aligned} |a'_{ij}(\tau)| &\leq k_1 \varepsilon, \quad k_1 = \text{const} > 0, \quad i, j = \overline{1, n} \\ \sum_{i,j=1}^n a_{ij}(\tau) a'_{ij}(\tau) &\leq 0 \end{aligned} \quad (12)$$

при которых линейная функция  $\delta \bar{f}(\tau)$  от элементов матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  достигает максимального значения.

Далее выводятся дополнительные условия для решения задачи линейного программирования необходимые для сохранения невырожденности системы, а именно положительность компонент неподвижной точки:

$$\delta_i \left( 1 + \left( (\delta \mathbf{A}(\tau)) \bar{\mathbf{u}}(\tau), (\mathbf{A}^{-1}(\tau))^T \mathbf{I} \right) \right) > \left( \mathbf{A}^{-1}(\tau) (\delta \mathbf{A}(\tau)) \bar{\mathbf{u}}(\tau) \right)_i, \quad (13)$$

$$\delta_i \left( 1 + \left( (\delta \mathbf{A}(\tau)) \bar{\mathbf{u}}(\tau), (\mathbf{A}^{-1}(\tau))^T \mathbf{I} \right) \right) < 1 + \left( \mathbf{A}^{-1}(\tau) (\delta \mathbf{A}(\tau)) \bar{\mathbf{u}}(\tau) \right)_i. \quad (14)$$

Также в третьем параграфе представлена блок-схема (рис. 2) программного кода, которая описывает алгоритм реализации численного метода эволюционной адаптации невырожденной репликаторной системы.

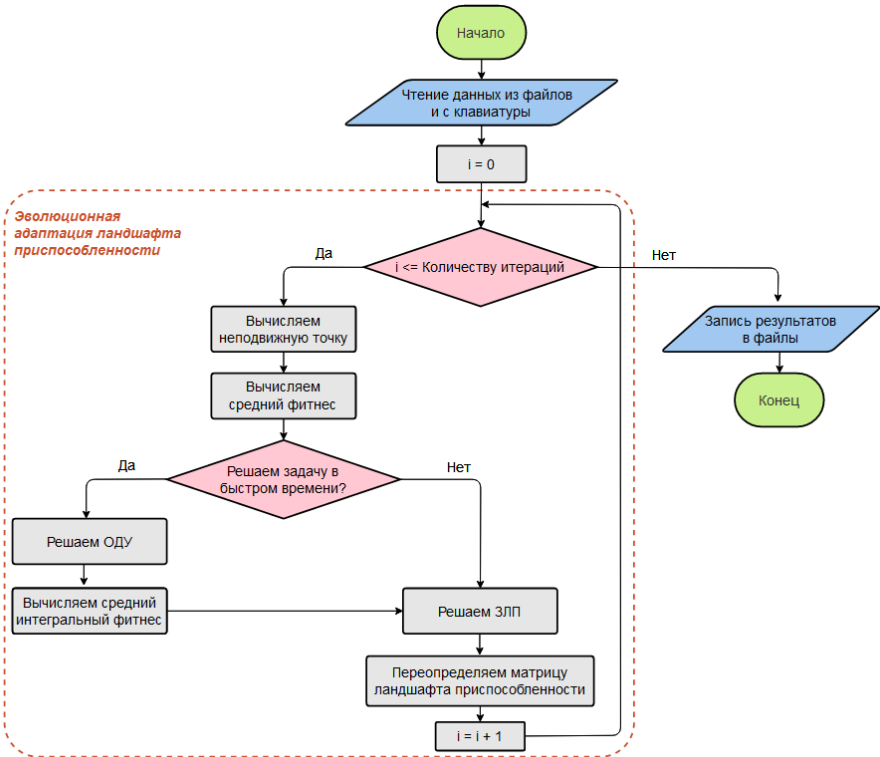


Рис. 2 — Блок – схема программного кода, реализующего процесс эволюционной адаптации невырожденной репликаторной системы.

В четвертом параграфе описываются необходимое и достаточное условия экстремума функции средней приспособленности. С этой целью доказывается ряд теорем, первая из которых показывает, что при фиксированном значении неподвижной точки, гарантируется достижение глобального максимума функцией средней приспособленности:

**Теорема 2.** При фиксированном значении  $\mathbf{u}^* \in S_n$  функционал

$$f(\mathbf{A}(\tau)) = (\mathbf{A}(\tau)\mathbf{u}^*, \mathbf{u}^*) \quad (15)$$

на множестве матриц  $\mathbf{A} \in \mathcal{M}(\tau)$ , заданном соотношением (5) достигает максимального значения на некотором элементе  $\mathbf{A}^* \in \mathcal{M}$ .

**Следствие 2.** Пусть в процессе предложенной выше эволюционной адаптации при изменении эволюционного параметра от  $0 \leq \tau \leq \tau^*$  компоненты вектора решения системы (9) остаются неизменными. Тогда при  $\tau \in [0, \tau^*]$  существует максимальное среднее значение фитнеса репликаторной системы, которое достигается на некотором элементе  $\mathbf{A}^* \in \mathcal{M}$ .

В работе показано, что ситуация описанная в следствии 2 является типичной в предложенном процессе эволюционной адаптации.

Сформулированные выше утверждения перестают быть справедливыми, если при изменении эволюционного параметра меняется компонента вектора решения системы (9). В работе доказываются необходимое и достаточное условия экстремума функции средней приспособленности в общем случае:

**Теорема 3 (Необходимое условие максимума).** Необходимое условие достижения локального максимума функцией средней приспособленности  $\bar{f}$  на допустимом множестве ландшафтов  $\mathcal{M}$ , заданным соотношением (5) в точке  $\tau^*$ , для которой  $\bar{\mathbf{u}}(\tau^*) \in \text{int}S_n$ , заключается в выполнении условий

$$\begin{aligned} \bar{u}_j(\tau^*)\bar{v}_i(\tau^*) &= \mu a_{ij}(\tau^*), \quad \mu = \text{const}, \quad i, j = \overline{1, n}, \\ \bar{v}_i(\tau^*) &= \left( \left( \mathbf{A}^T(\tau^*) \right)^{-1} \mathbf{I} \right)_i. \end{aligned} \quad (16)$$

**Теорема 4 (Достаточное условие максимума).** Достаточное условие достижения локального максимума функцией средней приспособленности  $\bar{f}$  на допустимом множестве ландшафтов  $\mathcal{M}$ , заданным соотношением (5) в точке  $\tau^*$ , для которой  $\bar{\mathbf{u}}(\tau^*) \in \text{int}S_n$ , заключается в выполнении условий

$$\sum_{i,j=1}^n \left( a''_{ij}(\tau^*) - 2b_{ij}(\tau^*) \right) a_{ij} \leq 0, \quad (17)$$

где  $b_{ij}(\tau^*), i, j = \overline{1, n}$  — элементы матрицы

$$\mathbf{B}(\tau^*) = \left( \delta \mathbf{A}(\tau^*) \right) \mathbf{A}^{-1}(\tau^*) \left( \delta \mathbf{A}(\tau^*) \right).$$

В пятом параграфе, на примере системы гиперцикла (18), демонстрируется эволюционная динамика предложенного процесса адаптации ландшафта приспособленности.

$$\frac{du_i}{dt} = u_i(t)(u_{i-1}(t) - f(t)), \quad i = \overline{1, n}, \quad (18)$$

где

$$\sum_{i=1}^n u_i(t) = 1, \quad u_0 = u_n$$

$$f(\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^n u_i(t)u_{i-1}(t)$$

и  $Q^2 = n$ .

На рис. 3 представлена динамика изменения координат неподвижной точки системы (18) в эволюционном времени  $\tau$  при  $n = 9$ . На первых 150-ти шагах эволюционной адаптации, координаты практически не изменяются ( $u_i = 1/9, i = \overline{1, 9}$ ). Начиная со 150-го шага происходит расщепление компонент неподвижной точки. После чего одна из компонент устремляется к единице, в то время как остальные стремятся к нулю. Затем наступает процесс стабилизации и координаты неподвижной точки перестают изменяться.

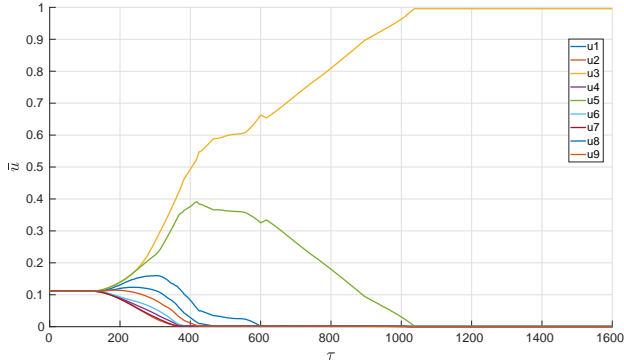


Рис. 3 — Динамика изменения положения равновесия  $\bar{\mathbf{u}}$  системы (18) в эволюционном времени  $\tau$  при  $n = 9$ .

На рис. 4 показана динамика изменения среднего фитнеса системы (18) при  $n = 9$ . Как видно из графика, фитнес является монотонно возрастающей функцией эволюционного времени  $\tau$ . Если сравнить этот график с предыдущим, то можно заметить, что система продолжает эволюционировать (фитнес растет) даже когда положение равновесия перестает

изменяться. Но со временем и фитнес выходит на плато и эволюционный процесс завершается.

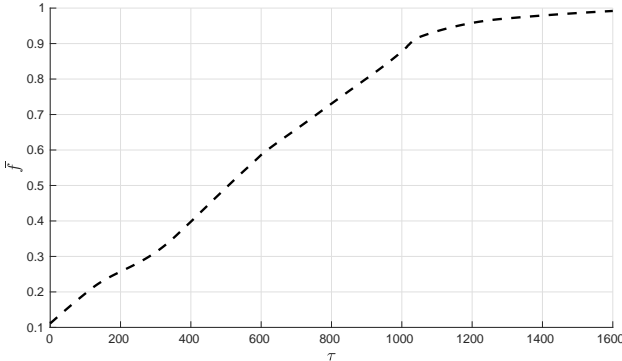


Рис. 4 — Динамика изменения среднего фитнеса  $\bar{f}$  системы (18) в эволюционном времени  $\tau$  при  $n = 9$ .

На рисунке 5 показано, как изменяется структура гиперциклической системы 5 - го порядка в результате эволюционного процесса. Как видно из графика, исходная система репликации гиперцикла, построенная на основе альтруистического поведения макромолекул, претерпевает качественные изменения. Наряду с прямым циклом возникает обратный цикл, а также двойные связи между всеми элементами системы. Кроме того, в этом случае в системе возникают автокаталитические процессы.

Важное свойство нового эволюционного гиперцикла составляет его резистентность (защищенность) по отношению к паразитическим видам, от воздействия которых система погибала до начала процесса эволюционного изменения.

Рассмотрим подробнее процесс взаимодействия гиперцикла 5-го порядка с паразитом. Соответствующая система имеет вид:

$$\begin{aligned} \dot{u}_i &= u_i(u_{i-1} - f(\mathbf{u})), \quad i = 1, 2 \dots 5, \\ \dot{u}_6 &= u_6(1.7u_5 - f(\mathbf{u})), \\ f(\mathbf{u}) &= \sum_{i=1}^5 u_i u_{i-1} + 1.7u_5 u_6, \quad \sum_{i=1}^6 u_i = 1, u_0 = u_5. \end{aligned} \tag{19}$$

Исходный гиперцикл погибает при взаимодействии с паразитом. Однако, если мы возьмем эволюционный гиперцикл, полученный на 200 - ом шаге и добавим к нему паразита, то увидим, что он устойчив и погибает

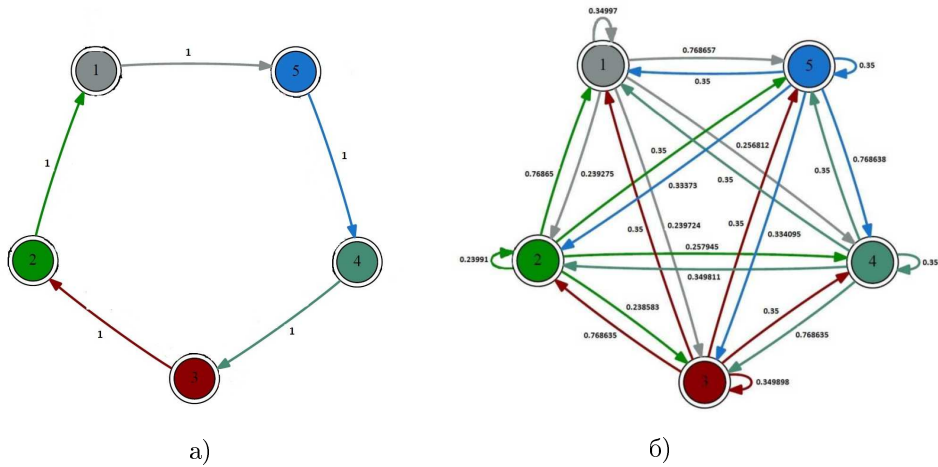


Рис. 5 — а) Граф взаимодействия исходного гиперцикла при  $n = 5$ . б) Граф взаимодействия эволюционного гиперцикла на 350 - ой итерации при  $n = 5$

уже паразит (рис.6). При этом количество эволюционных шагов, необходимых для получения эволюционно устойчивого по отношению к паразитам гиперцикла, сильно зависит от коэффициента приспособленности паразита.

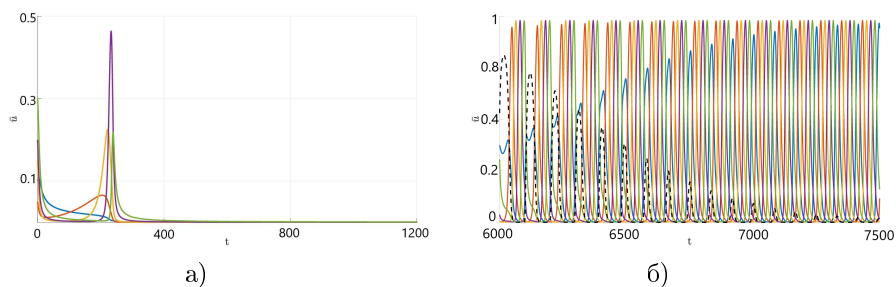


Рис. 6 — а) Динамика изменения частот элементов исходной системы (19) при взаимодействии с паразитом. б) Динамика изменения частот элементов эволюционной системы, полученной на 200 -ом шаге (паразит показан пунктирной линией)

Во **второй главе** [2, 3] рассматривается математическая модель эволюции в условиях присоединения новых видов. Изучение данного процесса является важным с позиции теории предбиологической эволюции, так как в процессе присоединения новых видов возникает более сложная система с лучшими характеристиками средней приспособленности.

**В первом параграфе** данной главы формулируются условия, при которых система остается перманентной после встраивания нового вида. Для этого, в предположении, что новый элемент будет добавлен в систему в случайный момент эволюционного времени  $\tau_k = k\Delta\tau$  и, что на данный момент в системе взаимодействуют  $n$  элементов, вводятся следующие гипотезы:

1. Среднее значение фитнеса  $\bar{f}(\tau_k)$  в положении равновесия на  $k$ -ой итерации такое же, каким оно было бы на этой итерации без появления нового вида:

$$\bar{f}(\tau_k) = \bar{f}_k.$$

2. Первые  $n$  строк и  $n$  столбцов матрицы ландшафта приспособленности, полученной в результате добавления нового элемента, совпадают с соответствующими строками и столбцами матрицы ландшафта приспособленности, полученной на предыдущем шаге:

$$a_{ij}^k = a_{ij}^{k-1}, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

3. Первые  $n$  элементов вектора  $\bar{u}$  на  $k$ -ой и  $(k-1)$ -ой итерациях удовлетворяют соотношениям:

$$\frac{u_i^k}{u_j^k} = \frac{u_i^{k-1}}{u_j^{k-1}}, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

4. Вклад существующих элементов в новый одинаков:

$$a_{n+1,j}^k u_j^k = a_{n+1,i}^k u_i^k, \quad i, j = \overline{1, n+1}.$$

В условиях этих предположений, при встраивании в систему нового элемента необходимо переопределить матрицу ландшафта приспособленности (а точнее только ее новую строку и столбец) и вектор неподвижной точки.

Выражения для их переопределения имеют вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} a_{i,n+1}^k = \frac{\bar{f}_k - \alpha_k \bar{f}_{k-1}}{1 - \alpha_k}, \quad i = \overline{1, n}, \\ a_{n+1,j}^k = \frac{f_k}{\alpha_k u_j^k (n+1)}, \quad j = \overline{1, n}, \\ a_{n+1,n+1}^k = \frac{f_k}{(1 - \alpha_k)(n+1)}, \\ u_{n+1}^k = 1 - \alpha_k, \quad 0 < \alpha_k < 1, \\ u_i^k = \alpha_k u_i^{k-1}, \quad i = \overline{1, n}. \end{array} \right. \quad (20)$$

Как видно из формулы (20), неизвестным является только параметр  $\alpha_k$ .

Численные эксперименты показали, что встраивание нового элемента не нарушает условия перманентности системы, если частота этого элемента



будет максимальной по отношению к частотам уже существующих на этот момент элементов сразу же после его появления. Это реализуется, если выполнено следующее условие:

$$\alpha_k < \frac{1}{\mathbf{u}_{max}^k}, \quad \mathbf{u}_{max}^k = \max(u_1^k, \dots, u_n^k).$$

Для определения шагов итерационного процесса, на которых в систему будут добавляться новые виды, используется процесс Пуассона. Кроме того, случайным образом выбирается и параметр  $\alpha_k$ :

$$\alpha_k = \beta_k \frac{1}{u_{max}^k + 1}, \quad \beta_k \sim \mathbb{U}(0, 1).$$

Отметим, что используемые условия выделяют сравнительно узкий сегмент систем, которые допускают встраивание нового вида. Поэтому вопрос об описании более общих условий сохранения невырожденности остается открытым.

Также в первом параграфе представлена блок-схема (рис. 7) программного кода, которая описывает алгоритм реализации численного метода эволюционной адаптации невырожденной репликаторной системы в условиях присоединения новых элементов в случайные моменты эволюционного времени.

Во **втором параграфе** приводятся графические результаты численного моделирования, которые показывают, что при присоединении нового вида средний фитнес системы продолжает расти, а частоты новых видов, встраиваясь в общую картину колебаний, локализуются в определенных зонах, которые являются более узкими по амплитуде колебаний, чем колебания исходной системы (рис. 8)

В **третьей главе** [2, 3] предложенный подход эволюционной адаптации применяется к более сложной бигиперциклической системе, когда репликация каждого вида происходит с помощью двух предыдущих в замкнутом цикле.

В **первом параграфе** формулируется система уравнений, описывающая бигиперциклическую систему:

$$\begin{aligned} \dot{u}_i(t) &= u_i(t) \left( \left( (\mathbf{A}\mathbf{U}(t))^2 \mathbf{I} \right)_i - f(t) \right), \quad i = \overline{1, n}, \\ f(t) &= \left( (\mathbf{A}\mathbf{U}(t))^2 \mathbf{I}, \mathbf{u}(t) \right), \quad (\mathbf{U}(t)\mathbf{I}, \mathbf{I}) = 1, \end{aligned}$$

где  $\mathbf{U}(t) = \text{diag}(u_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t))$ .

Также, аналогично случаю обычного гиперцикла, показывается, что если ввести эволюционное время, в течение которого будет происходить

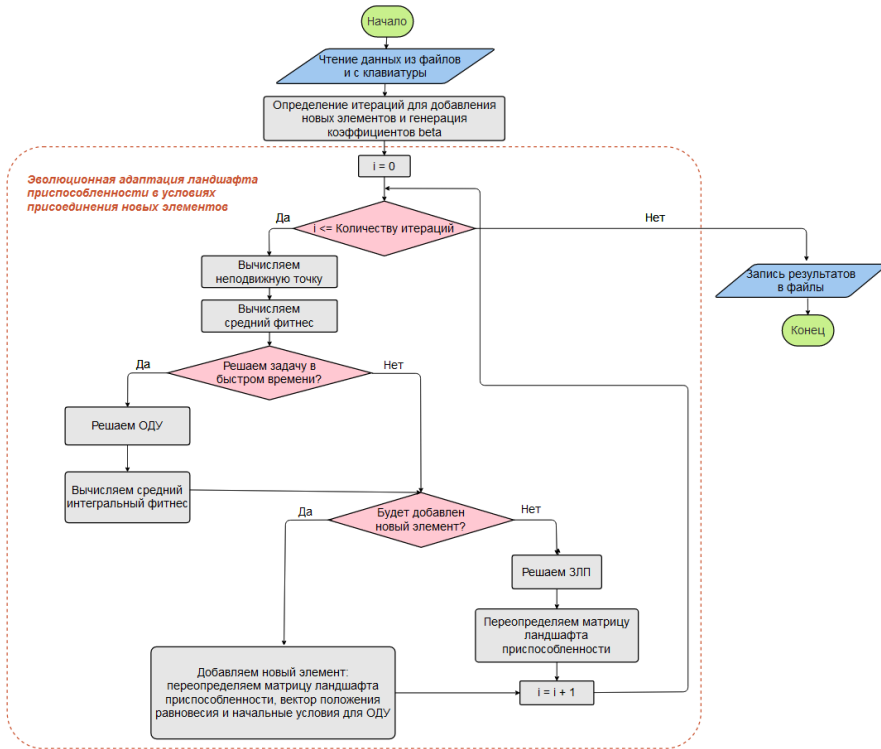


Рис. 7 — Блок – схема программного кода, реализующего процесс эволюционной адаптации невырожденной репликаторной системы в условиях присоединения новых элементов в случайные моменты эволюционного времени.

адаптация ландшафта приспособленности, которое во много раз медленнее времени активной динамики системы, то задача о поиске эволюционного изменения системы на множестве ландшафтов приспособленности (5) сводится к поиску максимального значения функции средней приспособленности  $f(\tau)$  на множестве решений уравнения стационарного состояния:

$$\begin{aligned}
 (\mathbf{A}(\tau)\bar{\mathbf{U}}(t, \tau))^2 \mathbf{I} &= \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(t, \tau)) \mathbf{I}, \\
 \bar{f}(\bar{\mathbf{u}}(t, \tau)) &= \left( (\mathbf{A}(\tau)\bar{\mathbf{U}}(t, \tau))^2 \mathbf{I}, \mathbf{u}(t, \tau) \right), \\
 (\bar{\mathbf{U}}(t, \tau) \mathbf{I}, \mathbf{I}) &= 1.
 \end{aligned} \tag{21}$$

Во **втором параграфе** выводится формула для вариации значения среднего фитнеса. Для этого доказывается теорема аналогичная теореме 1:

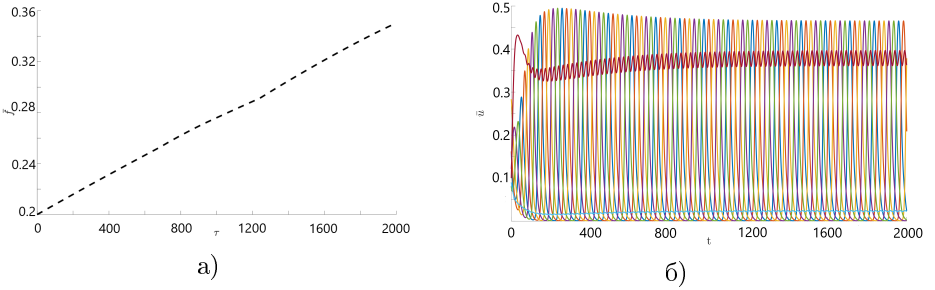


Рис. 8 — а) Средний фитнес гиперциклической репликаторной системы размерности  $n = 5$  при добавлении в систему двух новых элементов на 682-ой и 1240-ой итерациях б) Активная динамика системы на 1735-ой итерации

**Теорема 5.** Если выполняются предположения, указанные в теореме 1, то для вычисления вариации фитнеса справедлива следующая формула

$$\delta \bar{f} = \frac{\left( \left( \bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \mathbf{V} \right)^{-1} \left( \mathbf{A}^{-1}(\delta\mathbf{A})\bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \bar{\mathbf{U}}(\delta\mathbf{A}) \right) \bar{\mathbf{u}}, \bar{\mathbf{I}} \right)}{\left( \left( \bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \mathbf{V} \right)^{-1} \mathbf{A}^{-1}\mathbf{I}, \mathbf{I} \right)}, \quad (22)$$

где  $\mathbf{V} = \text{diag}(\bar{v}_1, \bar{v}_2, \dots, \bar{v}_n)$ ,  $\bar{\mathbf{v}} = (\bar{v}_1, \bar{v}_2, \dots, \bar{v}_n) = \mathbf{A}\bar{\mathbf{u}}$  и через  $\delta \bar{f}(\tau)$ ,  $\delta \mathbf{A}(\tau)$  обозначены главные части приращения функции  $\bar{f}(\tau)$  и элементов матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  при изменении параметра от  $\tau$  до  $\tau + \Delta\tau$ .

Аналогично случаю гиперциклической репликации, задача также сводится к серии задач линейного программирования.

В **третьем параграфе** представлено следствие приведенной выше теоремы 5, в котором показано, что исходная задача о максимизации фитнеса сводится к задаче линейного программирования:

**Следствие 3.** Задача о максимизации среднего значения фитнеса системы (21) на малом изменении интервала эволюционного параметра  $\Delta\tau$  сводится к задаче линейного программирования: среди всех возможных значений производных  $a'_{ij}(\tau)$ ,  $i, j = \overline{1, n}$  элементов матрицы  $\mathbf{A}(\tau) \in \mathcal{M}$  найти такие значения, которые удовлетворяют ограничениям (12), при которых линейная функция  $\delta \bar{f}(\tau)$  от элементов матрицы  $\mathbf{A}(\tau)$  достигает максимального значения.

Описываются дополнительные условия, позволяющие держать значения компонент неподвижной точки в интервале  $(0, 1)$ :

$$\delta \bar{f} \left( \left( \bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \mathbf{V} \right)^{-1} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{I} \right)_i > \left( \left( \bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \mathbf{V} \right)^{-1} \mathbf{A}^{-1} \left( \mathbf{A} \bar{\mathbf{U}} (\delta \mathbf{A}) + (\delta \mathbf{A}) \bar{\mathbf{U}} \mathbf{A} \right) \bar{\mathbf{u}} \right)_i - \delta_i \quad (23)$$

в случае, если соответствующая компонента стремится к 0 и

$$\delta \bar{f} \left( \left( \bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \mathbf{V} \right)^{-1} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{I} \right)_i < 1 + \left( \left( \bar{\mathbf{U}}\mathbf{A} + \mathbf{V} \right)^{-1} \mathbf{A}^{-1} \left( \mathbf{A} \bar{\mathbf{U}} (\delta \mathbf{A}) + (\delta \mathbf{A}) \bar{\mathbf{U}} \mathbf{A} \right) \bar{\mathbf{u}} \right)_i - \delta_i \quad (24)$$

в случае, если соответствующая компонента стремится к 1.

**Четвертый параграф** содержит рассуждения о необходимом и достаточном условиях экстремума функции средней приспособленности в случае бигиперциклической системы, которые аналогичны условиям первой главы.

В **пятом параграфе** приводятся графические результаты численного моделирования, которые аналогичны результатам для системы обычного гиперцикла: эволюционная динамика приводит к возникновению системы с более сложной структурой, которая резистентна по отношению к паразитическим видам, от которых система погибала до начала процесса эволюционного изменения.

В **четвертой главе** [3, 4] исследованы случаи двух частных репликаторных систем (рис. 9). Первая из них напоминает структуру биологического сообщества, управление которым происходит из одного центрального элемента (“муравейник”). Вторая система построена на основании результатов конкретной системы, полученной биохимическим путем и задающей репликацию реальных объектов.

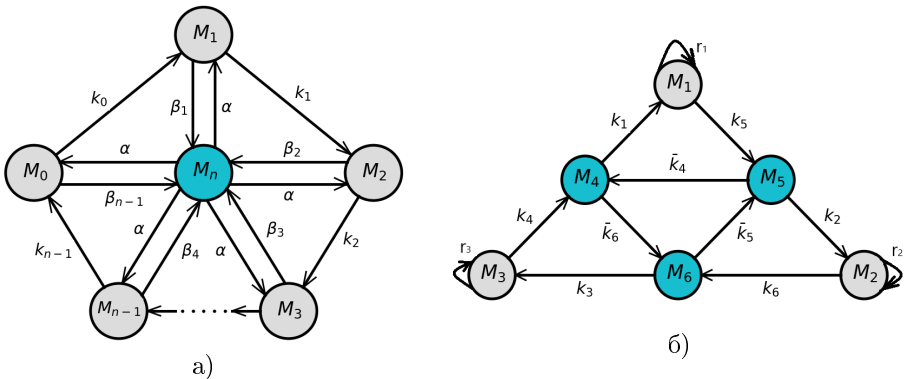


Рис. 9 — а) Граф, описывающий репликаторную систему “муравейник” б) Граф, описывающий взаимодействие шести различных РНК-молекул

В **первом параграфе** рассматривается репликаторная система, получившая название “муравейник” в соответствии с характером взаимодействия видов в этой системе (рис. 9). Уравнения состояния данной системы имеют вид:

$$\begin{aligned} \dot{u}_i &= u_i \left( \alpha u_n + k_i u_{i-1} - f(t) \right), \quad i = \overline{0, n-1}, \\ \dot{u}_n &= u_n \left( \sum_{i=0}^{n-1} \beta_i u_i - f(t) \right), \quad \mathbf{u} \in S_{n+1}, \\ f(t) &= \alpha u_n \sum_{i=0}^{n-1} u_i + \sum_{i=0}^{n-1} k_i u_i u_{i-1} + u_n \sum_{i=0}^{n-1} \beta_i u_i, \\ \alpha, \beta_i, k_i &> 0, \quad i = \overline{0, n-1}, \quad u_{-1} = u_{n-1}. \end{aligned} \tag{25}$$

Доказывается утверждение о достаточном условии невырожденности рассматриваемой системы.

**Утверждение 1.** Пусть

$$\begin{aligned} k_m &= \min\{k_0, k_1, \dots, k_{n-1}\}, & k_M &= \max\{k_0, k_1, \dots, k_{n-1}\}, \\ \beta_m &= \min\{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_{n-1}\}, & \beta_M &= \max\{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_{n-1}\}. \end{aligned}$$

Если выполняются условия

$$k_M < \beta_m, \quad \alpha + \beta_m > \frac{k_m}{n} > \beta_M, \quad n = 3, 4, \dots, N,$$

то система (25) невырождена.

Приводятся графические иллюстрации результатов (рис. 10), полученных для системы (25) при  $\alpha = 0.1, \beta_i = 0.8, k_i = 1, n = 5$ . Данные результаты свидетельствуют о том, что влияние доминирующей макромолекулы — “матки” (пунктирная линия) с каждым шагом итерационного процесса снижается, в то время как амплитуда остальных макромолекул возрастает.

Во **втором параграфе** описывается система катализа молекул РНК (26). Система описывает взаимодействие 6 различных макромолекул РНК и была предложена и реализована экспериментально в работе<sup>33</sup>

$$\begin{aligned} \dot{u}_1 &= u_1(r_1 u_1 + k_1 u_4 - f(t)), \\ \dot{u}_2 &= u_2(r_2 u_2 + k_2 u_5 - f(t)), \\ \dot{u}_3 &= u_3(r_3 u_3 + k_3 u_6 - f(t)), \\ \dot{u}_4 &= u_4(k_4 u_3 + \bar{k}_4 u_5 - f(t)), \\ \dot{u}_5 &= u_5(k_5 u_1 + \bar{k}_5 u_6 - f(t)), \\ \dot{u}_6 &= u_6(k_6 u_2 + \bar{k}_6 u_4 - f(t)), \\ \mathbf{u} &\in S_6, \quad k_i, \bar{k}_i > 0. \end{aligned} \tag{26}$$

<sup>33</sup>Vaidya N., Manapat M., Chen I., Xulvi-Brunet R., Hayden E., Lehman N. Spontaneous network formation among cooperative RNA replicators. Nature. 2012. N 491(7422). P. 72–77

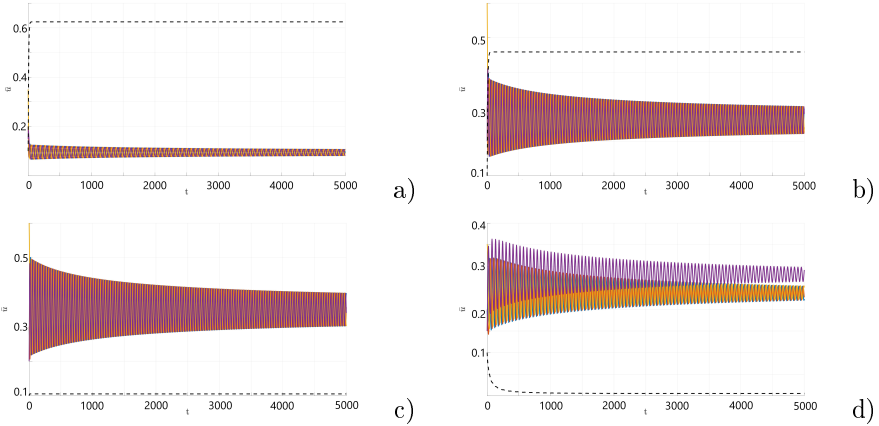


Рис. 10 — Фазовые траектории системы (25) на шаге эволюции  $N$ : (a)  $N = 50$  (b)  $N = 175$  (c)  $N = 250$  (d)  $N = 400$ .

Средний фитнес системы определяется следующим образом

$$f(t) = \sum_{i=1}^3 r_i u_i^2 + k_1 u_1 u_4 + k_2 u_2 u_5 + k_3 u_3 u_6 + \bar{k}_4 u_4 u_5 + \bar{k}_5 u_5 u_6 + \bar{k}_6 u_6 u_4.$$

Каждый вид представляется макромолекулой, имеющей определённые биохимические свойства. Макромолекулы можно разделить на 2 группы: элементы 4-5-6 образуют гиперцикл, а элементы 1-2-3, наряду с участием в гиперцикле, обладают также свойствами автокаталитической репликации, т.е. имеют двойственную природу. Реальные опыты подтверждают, что динамика системы аналогична динамике невырожденной репликаторной системы.

На рис. 11 представлена активная динамика системы (26) до начала процесса эволюции, а также на 125, 175 и 200-ом шагах эволюционной адаптации. Данные результаты получены при следующих значениях параметров:

$$\begin{aligned} r_1 &= r_2 = r_3 = -0.3, \\ k_1 &= k_2 = k_3 = 0.4, \\ k_4 &= k_5 = k_6 = 0.1, \\ \bar{k}_4 &= \bar{k}_5 = \bar{k}_6 = 0.05. \end{aligned}$$

Отметим, что на первых итерациях процесса происходит увеличение частот молекул группы 4 – 5 – 6, затем же динамика траекторий характеризуется циклическими скачками, амплитуда которых у молекул группы 1 – 2 – 3 значительно ниже.

В приложении приведены детали реализации и отрывки из исходного кода программ, использовавшихся для численного моделирования

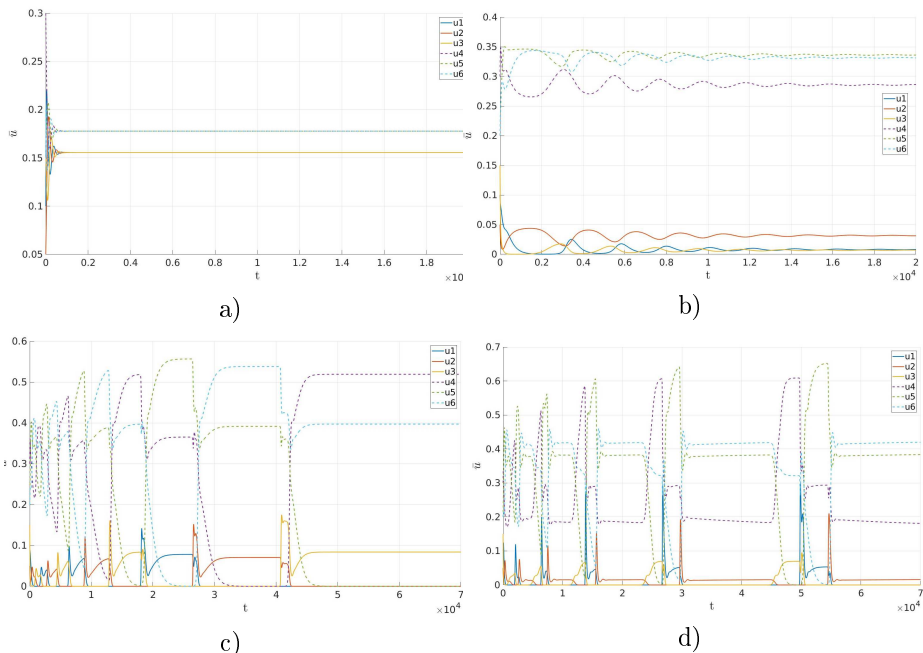


Рис. 11 — Фазовые траектории системы (26) на шаге эволюции  $N$ : (a)  $N = 0$  (b)  $N = 125$  (c)  $N = 175$  (d)  $N = 200$ .

процесса эволюционной адаптации ландшафта приспособленности невырожденной репликаторной системы, системы бигиперциклической репликации, а также гиперциклической системы в условиях присоединения новых видов. Реализация всех численных методов выполнена на языке программирования C++, для визуализации полученных результатов использовались специализированные комплексы программ Matlab.

Для решения задачи использовались библиотеки численных вычислений [GNU Scientific Library](#) и [GNU Linear Programming Kit](#).

Полный исходный код размещен в сети интернет и доступен по ссылке <https://github.com/DrozzhinSV>.

В **заключении** подведены итоги проведенных исследований и кратко изложены основные выводы.

Основные результаты диссертации состоят в следующем:

В работе предложен алгоритм эволюции ландшафта приспособленности невырожденной репликаторной системы, основанный на трех основных гипотезах:

1. время в течение которого происходит адаптация ландшафта приспособленности является во много раз более медленным, чем время, которое описывает активную динамику системы;

2. изменения ландшафта приспособленности происходят на некотором допустимом множестве ландшафтов приспособленности;
3. критерием успеха эволюционной адаптации является рост функции средней приспособленности на множестве допустимых ландшафтов приспособленности в процессе изменения эволюционного времени.

В результате исходная задача о максимизации средней приспособленности системы сводится к задаче о максимизации средней приспособленности в стационарном положении равновесия путем варьирования параметров системы в условиях ограниченности значений этих параметров. Задача сводится к последовательному решению серии задач линейного программирования, которые решаются в предположении, что сферическая норма матрицы ландшафта приспособленности ограничена. Результаты численного моделирования показывают, что процесс максимизации средней приспособленности для системы бигиперцикла качественно схож с аналогичным процессом для системы обычного гиперцикла: в начале процесса адаптации стационарное состояние остается неизменным в течение длительного времени. Тем не менее, значительно изменяется структура матрицы ландшафта приспособленности: помимо исходных связей, появляются новые типы взаимодействия, такие как автокатализ, обратный цикл, а также двойные связи между всеми элементами системы. Такое поведение системы можно интерпретировать как более разнообразное и устойчивое эволюционное состояние. После некоторого количества итераций, координаты положения равновесия делятся на две части: один из элементов начинает доминировать, а соответствующая ему компонента положения равновесия устремляется к единице. Этот процесс характеризуется значительным увеличением автокаталитического коэффициента для данного элемента. В то же время, частоты остальных элементов сходятся к минимальному значению. Выбор доминирующего элемента осуществляется случайно и варьируется от эксперимента к эксперименту. Автор предполагает, что этот выбор зависит от вычислительных ошибок. На заключительном этапе эволюционного процесса происходит стабилизация средней приспособленности. Этот процесс аналогичен явлению “порога катастроф” в модели квазивидов Эйгена.

Из численных экспериментов следует, что чем больше ресурс матрицы  $\mathbf{A}$ , определенный постоянной  $Q^2$  в соотношении (5), тем позднее наступает процесс стабилизации и тем выше предельное значение фитнеса.

Существенной характеристикой предложенного процесса эволюционной адаптации является тот факт, что система приобретает свойство резистентности (защищенности) от паразитических видов, от воздействия которых эта же система погибала до начала этого процесса. Причем чем больше ресурс матрицы  $\mathbf{A}$ , тем больше потенциальная защищенность системы от воздействия паразитических видов.



Если сравнивать предложенный процесс с широко распространенными моделями эволюции, основанными на использовании теоретико-игрового подхода<sup>34,35</sup>, то можно заключить следующее. Условия равновесия по Нэшу, так же как и условие эволюционно устойчивого состояния приводят к условиям устойчивости (и даже глобальной устойчивости) этого состояния в смысле Ляпунова, что фактически означает полное доминирование одной группы стратегий над другими. При этом сама система, находясь в устойчивом положении равновесия, застывает в своем развитии.

С этих позиций предложенный процесс эволюционной адаптации оказывается более адекватным в случае невырожденных (перманентных) систем, поскольку не требует от системы выполнения условий устойчивости. При этом сам процесс максимизации среднего значения величины фитнеса можно трактовать как максимизацию “общественной пользы” всего сообщества видов в целом и не сводится к доминированию какой-то одной группы видов.

Численные эксперименты показывают, что в случае, когда к системе присоединяются новые элементы, возможны три варианта: успешное присоединение нового элемента к системе, аннигиляция самого присоединяемого элемента, аннигиляция всей системы в целом. Найдены условия, гарантирующие встраивание нового элемента в уже существующую систему. При этом приспособленность системы продолжает расти, а структура матрицы ландшафта приспособленности значительно изменяется.

В заключение автор выражает благодарность доктору физико-математических наук, профессору А. С. Братусю и кандидату физико-математических наук Т. С. Якушкиной, а также всем сотрудникам кафедры системного анализа ВМК МГУ за помощь и поддержку.

---

<sup>34</sup>Hofbauer J., Sigmund K. Evolutionary Games and Population Dynamics. Cambridge University Press. 2003

<sup>35</sup>Maynard Smith J. Evolution and the Theory of Games. Cambridge Univ. Press. 1982

## Публикации по теме диссертации

*Научные статьи, опубликованные в журналах Scopus, WoS, RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности:*

1. Bratus A., Drozhzhin S., Yakushkina T. On the evolution of hypercycles. *Mathematical Biosciences*. 2018. N 306. P. 119–125. [Импакт-фактор WoS: 2.144]  
<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2018.09.001>
2. Bratus A., Drozhzhin S., Yakushkina T. Evolutionary Adaptation of the Permanent Replicator System. *Trends in Biomathematics, Modelling Cells, Flows, Epidemics and Environment*. BIOMAT. Springer. 2019. P. 1–7.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-46306-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-46306-9_1)
3. Drozhzhin S., Bratus A., Yakushkina T. Fitness Optimization and Evolution of Permanent Replicator Systems. *Journal of Mathematical Biology*. 2021. N 3(82). P. 1–26. [Импакт-фактор WoS: 2.259]  
<https://doi.org/10.1007/s00285-021-01548-8>  
Работа поддержана грантом РНФ 19-11-00008 и Министерством науки и высшего образования РФ 075-15-2019-1621.
4. Дрожжин С. В., Братусь А. С. Математическая модель эволюции репликаторных систем. *Вестник Московского университета. Серия 15. Вычислительная математика и кибернетика*. 2018. N 3. С. 36а–41.