# БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

## Самоорганизованная критичность в автоволновой модели видообразования

А.Я. Гараева,<sup>1</sup> А.Э. Сидорова,<sup>1, а</sup> Н.Т. Левашова,<sup>2</sup> В.А. Твердислов<sup>1</sup>

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, <sup>1</sup> кафедра биофизики; <sup>2</sup> кафедра математики. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

Поступила в редакцию 06.07.2020, после доработки 17.07.2020, принята к публикации 20.07.2020.

Самоорганизованная критичность рассмотрена как пороговый этап автоволновой самоорганизации в эволюционном процессе. В предложенной модели самоорганизованная критичность определяется как набор пороговых параметров автоволновой системы уравнений и, следовательно, связана с формированием качественно новой биологической структуры — нового вида. Для построения автоволновой модели видообразования на популяционном уровне использованы опубликованные в научной литературе экспериментальные данные оценки скорости мутаций для групп мышей и одноклеточных эукариотов. Данный модельный подход демонстрирует соответствие имеющимся экспериментальным данным в процессе фиксации рецессивных мутаций: наличие трех этапов фиксации мутаций (накопление фенотипических отличий, пороговый уровень скорости мутаций и элиминация носителей мутаций) и максимальную скорость мутаций при отключении комплекса MMR и корректирующей активности полимеразы  $\delta$ . Для анализа динамики численности мутаций. Полученные результаты демонстрируют точное соответствие применения автоволновой и перколяционной моделей фиксации мутаций для расчета и анализа динамики скорости мутационных процессов и численности носителей мутаций.

*Ключевые слова*: самоорганизованная критичность, автоволновая самоорганизация, скорость мутации, комплекс MMR, корректирующая активность полимеразы δ. УДК: 577.3. PACS: 87.10.+e.

### введение

Критические состояния динамических систем возникают в процессе взаимодействия элементов, при этом подобные системы демонстрируют масштабноинвариантные флуктуации (переменные, такие как продолжительность процесса или время ожидания между событиями, распределены в соответствии со степенным законом [1]). В экспериментах критические состояния обычно достигаются путем подстройки регулирующего параметра (например, температуры) к определенному критическому значению (например, критическая точка жидкость-пар). Поведение системы описывается в качественно различающихся фазах, и для выделения фаз рассматриваются параметры порядка — макроскопические свойства системы, которые могут изменяться в результате варьирования внешних условий — параметров контроля (температура, давление, внешнее поле) [2]. Резкое изменение значения параметров порядка соответствует фазовому переходу: первого рода — при резком скачке параметров порядка и второго рода при их непрерывном изменении.

Для природных систем критическое состояние определенный этап процесса самоорганизации при отсутствии подстройки регулирующего параметра (например, мозг млекопитающих [3–5]), который отделяет упорядоченное состояние системы от менее упорядоченного (лед/вода). В процессе самоорганизации системы, состоящие из множества скооперированных когерентно взаимодействующих компонентов, при определенных условиях спонтанно переходят в состояние непрерывного накопления малых флуктуаций. Но эволюция природных систем, находящихся в состоянии термодинамического неравновесия, определяется флуктуационнобифуркационной траекторией, где даже незначительные флуктуации могут привести к формированию качественно новой структуры, то есть фазовому переходу — «лавинам» [1] любых масштабов. С точки зрения теории самоорганизованной критичности эволюционному процессу в полной мере присущи наличие активных центов децентрализации [1], фликкер-шум, распределение событий по степенному закону [6] и качественное изменение параметров порядка — «катастрофы» [7].

Общая идея самоорганизованной критичности обнаруживается во многих сложных системах — от лавин и землетрясений до мозговой активности и процессов видообразования [8–11]. В работе самоорганизованная критичность рассматривается как пороговое состояние автоволновой самоорганизации в процессе видообразования на популяционном уровне.

## 1. МОДЕЛИ САМООРГАНИЗОВАННОЙ КРИТИЧНОСТИ

Большинство моделей самоорганизованной критичности рассматриваются как взаимодействие между узлами решетки: изначально система находится в устойчивом состоянии и в результате нарастающего взаимодействия между соседними узлами система переходит в критическое состояние неустойчивости.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> E-mail: sky314bone@mail.ru

Модели, описывающие самоорганизованную критичность, построены по общей схеме [12]: увеличение количества элементов (ресурс системы), автокаталитический процесс взаимодействия элементов-соседей и переход системы в критической точке в качественно новое состояние — система приобретает новые целостные свойства. Классическим примером самоорганизованной критичности является модель кучи песка [1, 13, 14]: в результате кооперативного поведения песчинок (элементов системы) при критическом наклоне кучи песка (tg угла наклона) на склонах начинают образовываться песчаные лавины.

Применение моделей, описывающих процесс самоорганизованной критичности, очень широко. Так, модель Олами-Федер-Кристенсена [15, 16], часто используемая для изучения динамики землетрясений [17-19], представляет собой преобразованную пружинно-блочную модель клеточного автомата, где динамическое поведение определяется только локальными силами сопротивления [20]. Для модели лесного пожара [21-23] было показано, что при определенных значениях параметра, определяющего вероятность появления дерева в пустом узле (p)[23, 24], модель Бака-Чена-Танга [22] становится детерминистической и в ней развиваются регулярные спиралевидные огненные фронты с постоянным периодом, пропорциональным 1/р [23, 24]. Модель становится критической при введении механизма, который способен обеспечить загорание малых кластеров: живое дерево, не имеющее горящего соседа, с определенной вероятностью может загореться за один временной шаг [23, 24].

Объектом микроэволюции является популяция с определенным генотипом, определяющим ее приспособленность на разных временных интервалах непрерывно в зависимости от внутренних и внешних факторов (мутаций, популяционных взаимодействий, внешних условий). Модель эволюции для N видов Бака-Снеппена [25] построена на основе представления о ландшафтах приспособленности [26]: каждому виду соответствует приспособленность — случайные числа, равномерно распределенные на интервале [-1; 1]. На каждом временном шаге определяется вид (узел в решетке) с наименьшим значением приспособленности, далее этот узел и его ближайшие соседи «мутируют» путем присвоения новых случайных значений приспособленности. В результате вид с минимальной приспособленностью вымирает (как и топологически связанные с ним виды) и заменяется видом с новым значением приспособленности, а при сохранении только видов с минимальной приспособленностью возникает вероятность возникновения лавины вымирания [8]. Одной из теорий, лежащей в основе сложной динамики коэволюции топологически связанных видов, является теория прерывистого равновесия [26]. В критическом состоянии все виды связаны и могут рассматриваться как единая система, а механизм эволюции видообразования направлен на поиск локально наиболее приспособленных вариантов [25]. При этом необходимым условием эволюции является наличие критических параметров [27]. Коэволюция биоценозов (как процесс самоорганизации) на определенном этапе развития может привести к самоорганизованному критическому поведению элементов системы [28], при котором случайная мутация одного вида может вызвать «лавину» видообразования.

### 2. АВТОВОЛНОВАЯ МОДЕЛЬ ФИКСАЦИИ МУТАЦИЙ

Для построения автоволновой модели видообразования на популяционном уровне использованы экспериментальные данные оценки скорости мутаций двух групп мышей [29] и одноклеточных эукариотов (Saccharomyces cerevisiae) [30, 31].

В общем виде модель динамики скорости мутационных процессов представим в виде системы автоволновых уравнений активатор-ингибитор:

$$\frac{du}{dt} = D_u (u - v(t - \tau) - u_0) (u - \alpha + (1 - \beta)v(t - \tau)),$$

$$\frac{dv}{dt} = D_v (-v + \alpha), \quad 0 \le t \le T,$$
(1)

с начальными условиями  $u(0) = u_0, v(0) = 0.$ Здесь и — функция изменения скорости мутаций по поколениям — активатор (в условных единицах);  $\alpha > 0$  — пороговое значение скорости активатора (в условных единицах); v — функция ингибитора (в условных единицах),  $D_{\mu}$  — коэффициент диффузии активатора,  $D_v$  — коэффициент диффузии ингибитора. Для адекватного описания нелинейности взаимодействия между активатором и ингибитором в модель вводится произведение  $u\beta v$ , где  $\beta > 0$  кинетический коэффициент взаимодействия активатора и ингибитора:  $\beta = D_v/D_u$ ,  $u_0$  — скорость мутации генома дикого типа (на геном за поколение),  $\tau$  — временная задержка — количество поколений, в течение которых скорость мутаций не меняется и происходит медленное накопление мутаций  $v(t) = 0, -\tau \leq t \leq 0.$ 

При  $0 \leq t \leq \tau$  точки покоя первого уравнения определяются равенством  $D_u(u - u_0)(u - \alpha) = 0$ . Согласно теореме об устойчивости по первому приближению устойчивой является точка с меньшим по величине значением u. Так как  $\alpha$  — пороговая скорость мутаций при отключенной корректирующей активности, а  $u_0$  — скорость мутаций дикого типа, то  $u_0 < \alpha$ , и поскольку начальное задание функции u отвечает устойчивому положению равновесия, то при  $0 \leq t \leq \tau$  оно сохраняется:  $u = u_0$ . При этом, как следует из второго уравнения системы (1), величина v изменяется по закону  $v(t) = \alpha(1 - e^{-D_v t})$ .

Ввиду того, что  $D_v < D_u$  [32] ( $\beta < 1$ ), активатор является быстро меняющейся функцией, в то время как ингибитор изменяется медленно. Поэтому можно считать, что меньший из корней уравнения  $D_u(u-v(t-\tau)-u_0)(u-\alpha+(1-\beta)v(t-\tau)) = 0$  является устойчивым положением равновесия функции u. При  $t > \tau$  и малых значениях  $v(t-\tau)$  выполняется неравенство  $v(t-\tau) + u_0 < \alpha - (1-\beta)v(t-\tau)$  и быстро изменяющаяся функция u притягивается к устойчивому значению  $u = v(t-\tau) + u_0$ . Если  $\beta$  достаточно мало ( $\beta \ll 1$ ), то, начиная с некоторого момента времени  $t_0 > \tau$ , выполняется неравенство  $v(t-\tau) + u_0 > \alpha - (1-\beta)v(t-\tau)$ , и поскольку при достаточно больших t функция v принимает значения, близкие к  $\alpha$ , то значение выражения

 $\alpha-(1-\beta)v(t-\tau)$  с течением времени становится близким к нулю, а функция u стремится к этому значению.

Рассмотрим эту модель применительно к популяциям мышей и дрожжей.

# 3. АВТОВОЛНОВАЯ МОДЕЛЬ МУТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ МЫШЕЙ

Модель (1) рассмотрена при условии отключения корректирующей активности полимеразы  $\delta$  — фермента, способствующего точному синтезу ДНК [33–35]. Из по меньшей мере пятнадцати видов ДНК-полимераз [36] полимераза  $\delta$  относится к основным ДНК-полимеразам в группе восстановительных полимераз (осуществляет синтез ведущей цепи дочерней ДНК), отличительной особенностью которых является большая точность репликации [37].

В работе [29] было показано, что отключение корректирующей активности полимеразы  $\delta$  в ходе экспериментов с мышами привело к увеличению в 17 раз скорости негативных мутаций для трех групп мутантного типа мышей относительно дикого типа, и далее, в зависимости от генотипа исходной пары, происходила элиминация трех линий мутантов (с 12 по 20 поколение). А увеличение частоты мутаций в 10 раз может приводить к резкому росту различных изменений соматических клеток [32]. Поэтому скорость мутаций при отключенной корректирующей активности полимеразы  $\delta$  является пороговой скоростью мутаций, препятствующей выживанию популяции [29].

Условия модели:

- начальные условия  $u = u_0, v = 0$ : в 1 поколении скорость мутаций для мышей дикого типа  $u_0 = 5.71 \cdot 10^{-9}$  мутаций на нуклеотид за поколение [29];
- и функция изменения скорости мутаций по поколениям — активатор (мутации на нуклеотид за поколение);
- v функция корректирующей активности полимеразы δ — ингибитор (мутации на нуклеотид за поколение);
- $\alpha$  пороговое значение скорости мутаций для группы мышей-мутантов с отключенной корректирующей активностью полимеразы  $\delta$ , приводящее к элиминации ее носителей;  $\alpha = 9.67 \cdot 10^{-8}$  (мутации на нуклеотид за поколение) [29];
- $D_u$  коэффициент диффузии активатора вероятность ошибки полимеразы  $\delta$  в отсутствии экзонуклеазной активности, но с учетом влияния комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Принимаем  $D_u = 10^{-8}$  [32];
- $D_v$  коэффициент диффузии ингибитора вероятность ошибки полимеразы  $\delta$  при наличии экзонуклеазной активности и комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Точность синтеза ДНК обеспечивается избирательностью самой полимеразы (вероятность ошибки 10<sup>-5</sup>), экзонуклеазной активностью полимеразы (снижает вероятность ошибки в 100 раз) и комплексом репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (снижает вероятность ошибки в 1000 раз). Таким образом, итоговая вероятность ошибки синтеза ДНК

составляет  $10^{-10}$  [32]. Принимаем  $D_v = 10^{-10}$  мутаций на нуклеотид [32];

—  $\beta$  — кинетический коэффициент взаимодействия активатора и ингибитора определяется отношением вероятности ошибки полимеразы  $\delta$  без отключения корректирующей активности к вероятности ошибки полимеразы  $\delta$  с отключенной корректирующей активностью,  $\beta = D_v/D_u$ ,  $\beta = 0.01$  [32];

– n = 20 — количество поколений [29].

Для нормирования параметров уравнения использован размер генома мыши — 2717 000 000 bp [38] (табл. 1).

Таблица 1. Нормирование параметров модели мутационных процессов для популяции мышей

Параметры модели	Значение	
Данные нормирования: размер генома	2717000000	
мыши, bp		
$D_u$ — мутации генома при отключенной	27.17	
корректирующей активности полимеразы		
$D_v$ — мутации генома при включенной	0.2717	
корректирующей активности полимеразы		
$\alpha$ — скорость мутации генома при от-	262.73	
ключенной корректирующей активности		
(на геном за поколение)		
$u_0$ — скорость мутации генома дикого	15.51	
типа (на геном за поколение)		

Получен график изменения скорости негативных мутаций по поколениям для мутантной группы мышей в соответствие с уравнением (1) (рис. 1, *a*). Для анализа соответствия данных, полученных с помощью математической модели (1), на рис. 1,6 представлен график функции накопления фенотипических отличий мышами дикого типа (WT) и мышами, гомозиготными по отсутствию корректирующей активности полимеразы  $\delta$  (М1, М2, М3) согласно эксперименту [29]. Каждая родословная начинается с пары мышей от исходной пары Adam/Eve Pold1<sup>exo/exo</sup>. В эксперименте мыши дикого типа приобретают новые фенотипические признаки (мутации) постепенно, и накопленные мутации не снижают их выживаемость. Мыши, дефектные по корректирующей активности полимеразы б, имеют высокий уровень ошибки репликации ДНК. Отключение в трех мутантных группах корректирующей активности полимеразы б проводит к накоплению негативных мутаций до порогового уровня и вымиранию мутантов в интервале с 12 по 20 поколение [29]. Согласно эксперименту, задержка скорости мутаций, связанная с накоплением фенотипических отличий для трех мутантных групп мышей, составляет 1-5 поколений (рис.  $1, \delta$ ). В модели (1) принята задержка в течение первых 5 поколений (рис. 1, *a*).

Приведенные графики демонстрируют соответствие модели рассматриваемым экспериментальным данным в процессе 3 этапов накопления мутаций в мутантных группах мышей:

 В течение ряда начальных поколений (5 поколений в модели, 1–5 поколений в эксперименте) происходит медленное накопление негативных мутаций с постоянной скоростью (U) (рис. 1, a).



Рис. 1. Графики динамики мутаций для популяции мышей: *a* — изменение скорости мутаций мутантной группы мышей (*U*) по поколениям (*n*) (в безрахмерных единицах, табл. 1) согласно уравнению (1); *б* — накопление фенотипических отличий для дикого типа и трех мутантных групп мышей (*F*) по поколениям — (*n*) (по данным [29]), WT — группа дикого типа, M1, M2, M3 — мутантные группы, гомозиготные по отсутствию корректирующей активности полимеразы *δ*. Первые 5 поколений скорость постоянна

Накопление фенотипических отличий (F) для трех мутантных групп мышей также постоянно (2–5 поколений в эксперименте) (рис. 1,  $\delta$ ).

- 2. Скорость мутационных процессов увеличивается до порогового уровня (7 поколений в модели) (рис. 1, *a*). Накопление фенотипических отличий для трех мутантных групп мышей также увеличивается до порогового уровня (10–15 поколений в эксперименте) (рис. 1, *б*).
- Резкое снижение скорости мутаций, связанное с элиминацией ее носителей (с 7 поколения в модели) (рис. 1, *a*). Элиминация носителей мутаций (с 12–16 поколения в эксперименте) (рис. 1, *б*).

# 4. АВТОВОЛНОВАЯ МОДЕЛЬ МУТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ ГАПЛОИДНЫХ И ДИПЛОИДНЫХ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ЭУКАРИОТОВ SACCHAROMYCES CEREVISIAE

Модель построена на основании данных оценки скорости мутаций двух групп одноклеточных эукариотов *Saccharomyces cerevisiae* (дикой и мутантной) — диплоидных [31] и гаплоидных [30].

Для гаплоидных и диплоидных дрожжей, аналогично модели для популяции мышей параметры модели (1) определяются следующим образом:

- и функция изменения скорости мутаций по поколениям — активатор (мутации на нуклеотид за поколение);
- а пороговое значение скорости мутаций;
- v функция репарационного процесса ингибитор (мутации на нуклеотид за поколение);
- $D_u$  коэффициент диффузии активатора вероятность ошибки системы репарации (полимеразы  $\delta$  в отсутствии экзонуклеазной активности, но с учетом влияния комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов; полимеразы  $\delta$  в отсутствии влияния комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, но с учетом экзонуклеазной активности; полимеразы  $\delta$  в отсутствии экзонуклеазной активности и комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов);
- D<sub>v</sub> коэффициент диффузии ингибитора вероятность ошибки полимеразы δ при наличии

экзонуклеазной активности и комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR).  $D_v = 0.00125$  /genome /generation — скорость мутации генома при включенных системах полимеразы с корректирующей активностью и комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов [32];

- $\beta$  кинетический коэффициент взаимодействия активатора и ингибитора определяется отношением вероятности ошибки полимеразы  $\delta$  без дефектов в репарационном процессе к вероятности ошибки полимеразы  $\delta$  с дефектами в репарационном процессе,  $\beta = D_v/D_u$  [32];
- -n количество поколений, n = 1000 [30].

Для нормирования параметров уравнения использован размер генома дрожжей — 12463000 bp [38].

А) Гаплоидные дрожжи Saccharomyces cerevisiae

Начальные условия —  $u = u_0$ , v = 0: в 1 поколении скорость мутаций на геном за поколение при отключенном комплексе репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и корректирующей активности полимеразы для гаплоидных дрожжей,  $u_0 = 0.00533$  — скорость мутаций на геном за поколение для дикого типа [30].

Параметры модели (экспериментальные, литературные, расчетные и данные нормирования на размер генома дрожжей) представлены в табл. 2.

Обработка полученных данных (табл. 2) и моделирование было произведено с использованием языка программирования Python 3.7, библиотек NumPy и Matplotlib. Результаты моделирования представлены на рис. 2.

Для гаплоидных дрожжей наибольшая скорость мутаций отмечается при отключении комплекса MMR и корректирующей активности полимеразы  $\delta$ , что примерно в 60 раз больше скорости при отключении только корректирующей активности полимеразы  $\delta$  и в 260 раз больше при отключении только комплекса MMR. Во всех трех случаях пороговое значение скорости мутаций достигается в интервале 550–650 поколений.

Б) Диплоидные дрожжи Saccharomyces cerevisiae Начальные условия — u = u<sub>0</sub>, v = 0: в первом поколении скорость мутаций на геном за поколение

Условия эксперимента	Пороговые значения скорости мутаций, $\alpha$		скорости активатора, D <sub>u</sub>		Данные расчета
	Данные эксперимента [30]/ bp/ generation	Нормирование/ genome/ generation	Литературные данные [32]/bp/ generation	Нормирование/ genome/ generation	$\beta = D_v/D_u$
Отключены комплекс (MMR) и корректирующая активность полимеразы б	$\alpha_{1h} = 6.5 \cdot 10^{-7}$	$\alpha_{1h} = 8.10$	$D_{u1} = 1.0 \cdot 10^{-5}$	$D_{u1} = 125$	0.00001
Отключена корректирующая активность полимеразы $\delta$	$\alpha_{2h}=1.2\cdot10^{-8}$	$\alpha_{2h} = 0.15$	$D_{u2} = 1.0 \cdot 10^{-8}$	$D_{u2} = 0.125$	0.01
Отключен комплекс MMR	$\alpha_{3h} = 2.1 \cdot 10^{-9}$	$lpha_{3h}=0.027$	$D_{u3} = 1.0 \cdot 10^{-7}$	$D_{u3} = 1.25$	0.001

Таблица 2. Параметры модели мутационных процессов для популяций гаплоидных дрожжей Saccharomyces cerevisiae



Рис. 2. Графики динамики мутаций для популяций гаплоидных дрожжей Saccharomyces cerevisiae согласно уравнению (1): а — отключены комплекс MMR и корректирующая активность полимеразы б; б — отключена корректирующая активность полимеразы б; в — отключен комплекс MMR

при отключенном комплексе репарации и корректирующей активности полимеразы для диплоидных дрожжей,  $u_0 = 0.0039$  — скорость мутаций на геном за поколения дикий тип [31];  $D_v$  — коэффициент диффузии ингибитора,  $D_v = 0.00125/$  genome/generation — скорость мутации генома при включенных системах полимеразы с корректирующей активностью и комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) [32]. Параметры модели представлены в табл. 3.

Согласно уравнению (1), для диплоидных дрожжей наибольшая скорость мутаций отмечается при отключении комплекса MMR и корректирующей активности полимеразы  $\delta$ , что примерно в 50 раз больше скорости при отключении корректирующей активности полимеразы  $\delta$  и в 60 раз больше при отключении комплекса MMR. Во всех трех случаях пороговое значение скорости мутаций достигается в интервале 550–650 поколений, что аналогично модельным данным для гаплоидных дрожжей. Однако максимальные значения скорости мутаций при аналогичных параметрах комплексов репарации отличаются:

при отключении комплекса MMR и корректирующей активности полимеразы δ для популяций гаплоидных дрожжей Saccharomyces cerevisiae скорость мутаций составляет 4 (в безразмерных

единицах) (рис. 2, *a*), а для популяций диплоидных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* — 30 (в безразмерных единицах) (рис. 3, *a*);

- при отключении корректирующей активности полимеразы δ для популяций гаплоидных дрожжей скорость мутаций составляет 0.06 (в безразмерных единицах) (рис. 2, б), а для популяций диплоидных дрожжей — 0.4 (в безразмерных единицах) (рис. 3, б);
- при отключении комплекса MMR для популяций гаплоидных дрожжей скорость мутаций составляет 0.015 (в безразмерных единицах) (рис. 2, в), а для популяций диплоидных дрожжей — 0.3 (в безразмерных единицах) (рис. 3, в).

Полученные результаты подтверждаются многочисленными исследованиями, согласно которым наблюдалось синергетическое увеличение частоты мутаций у двойных мутантов с дефицитом полимеразной корректуры и MMR [30, 39, 40] или точность полимеразы и MMR [41, 42]. При условии отключения комплекса репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и корректирующей активности полимеразы  $\delta$ пороговое значение скорости мутаций для гаплоидных дрожжей и бактерий *E. coli* больше естественного в 1000 раз (или 10<sup>-3</sup> мутаций на клеточное деление, что составляет примерно 6 мутирующих генов на цикл репликации) [30, 31]. Если диплоидные

#### БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Условия эксперимента	Пороговые значения скорости мутаций, $\alpha$		скорости активатора, <i>D</i> <sub>u</sub>		Данные расчета
	Данные эксперимента [31]/ bp/ generation	Нормирование/ genome/ generation	Литературные данные [32]/bp/ generation	Нормирование/ genome/ generation	$\beta = D_v/D_u$
Отключены комплекс (MMR) и корректирующая активность полимеразы б	$\alpha_{1d} = 3.0 \cdot 10^{-6}$	$\alpha_{1d} = 37.39$	$D_{u1} = 1.0 \cdot 10^{-5}$	$D_{u1} = 125$	0.00001
Отключена корректирующая активность полимеразы $\delta$	$lpha_{2d} = 6.0 \cdot 10^{-8}$	$lpha_{2d}=0.75$	$D_{u2} = 1.0 \cdot 10^{-8}$	$D_{u2} = 0.125$	0.01
Отключен комплекс MMR	$\alpha_{3d} = 5.1 \cdot 10^{-8}$	$\alpha_{3d} = 0.64$	$D_{u3} = 1.0 \cdot 10^{-7}$	$D_{u3} = 1.25$	0.001

Таблица 3. Параметры модели мутационных процессов для популяций диплоидных дрожжей Saccharomyces cerevisiae



Рис. 3. Графики динамики мутаций для популяций диплоидных дрожжей Saccharomyces cerevisiae согласно уравнению (1): *a* — отключены комплекс MMR и корректирующая активность полимеразы *б*; *б* — отключена корректирующая активность полимеразы *б*; *в* — отключен комплекс MMR

дрожжи гомозиготны по отсутствию корректирующей активности полимеразы и комплексу репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, то скорость мутации в них увеличивается в 10000 раз по сравнению с диким типом [39, 43, 44]. Генетические дефекты точности ДНК-полимеразы и отключение комплекса MMR вызывают фенотип мутатора, а наличие определенных комбинаций мутаторных аллелей синергетически увеличивают частоту мутаций до уровней вымирания гаплоидных клеток [31].

Активное воздействие мутаций происходит в пределах нескольких клеточных делений для гаплоидных и диплоидных дрожжей, в которых отсутствуют как корректура по ДНК-полимеразе, так и система исправления несоответствия (MMR), поскольку частоты мутаций превышают порог ошибки (одной инактивирующей мутации на один существенный ген на деление клетки) [30, 39, 45, 46]. В то же время, в отличие от гаплоидных мутаторов, диплоидные мутаторы защищены от воздействия рецессивных вредных мутаций [39], поскольку мутации, которые оказывают антимутаторный эффект на мутаторные аллели, нивелируют летальные исходы для диплоидов [31]. В результате диплоидия обеспечивает дополнительную защиту путем буферизации клеток от рецессивных мутаций [47]. Таким образом, результаты модели (рис. 2, 3) подтверждают экспериментальные данные, согласно которым накопление мутаций диплоидными организмами происходит более медленными темпами, чем гаплоидными. Это связано с ограничением количества случайных мутаций, способных зафиксироваться диплоидными организмами: комбинированные дефекты в корректировании и точности полимеразой смертельны для диплоидов, но подавляются аллелями антимутатора.

Порог летальной «ошибки» у диплоидов в 10 раз выше, чем у гаплоидов, что, вероятно, определяется гомозиготной инактивацией необходимых генов, а выраженная потеря приспособленности организмов происходит при частоте мутаций значительно ниже летального порога [30, 31]. Суть существенно различающегося значения пороговой скорости для гаплоидов и диплоидов связана с особенностями полового и бесполого размножения. При бесполом размножении отбор воздействует на целые геномы, а не отдельные гены, в результате чего слабовредные мутации способны распространяются вместе с полезными («генетический автостоп»), а полезные мутации, возникшие в разных геномах, конкурируют друг с другом посредством клональной интерференции. При половом размножении сводится к минимуму генетический автостоп и клональная интерференция [48, 49]. Половой процесс у дрожжей состоит из двух этапов (слияние двух гаплоидных клеток,

относящихся к разным «полам», и мейоз диплоидной клетки, в результате которого формируется четыре гаплоидных споры), поэтому бесполые диплоидные популяции способны фиксировать мутации, полезные только в гетерозиготном состоянии, но бесполезные или вредные в гомозиготном («сверхдоминирование»). В работе [48] показали, что, во-первых, у диплоидных и гаплоидных дрожжей половой процесс защищает популяцию от вредных последствий генетического автостопа и клональной интерференции и, во-вторых, диплоидность позволяет бесполым популяциям адаптироваться за счет мутаций, полезных только в гетерозиготном состоянии. Поэтому диплоидные дрожжи переносят мутационные нагрузки, которые являются летальными для их гаплоидного потомства [47], и такая толерантность к рецессивным мутациям позволяет диплоидам оставаться конкурентоспособными после приобретения адаптивных мутаций [50].

# 5. ПЕРКОЛЯЦИОННАЯ МОДЕЛЬ РЕЦЕССИВНЫХ МУТАЦИЙ С ЗАДЕРЖКОЙ СКОРОСТИ МУТАЦИЙ ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ МЫШЕЙ

Ранее нами [51, 52] были рассмотрены условия прохождения и фиксации мутаций через перколяционную решетку естественного отбора, где скорость мутаций определяется по формуле:

$$\frac{dM_C}{dt} = -\ln M_C \cdot p_C (M_R - M_B) N_e + kW, \qquad (2)$$

где

- -t поколения (*n*);
- N<sub>e</sub> доля особей-носителей мутаций от общей численности популяции, 0.3 < N<sub>e</sub> < 0.8 [53];</li>
- *M<sub>C</sub>* доля новых мутаций от общего количества мутаций (нормированы на 1);
- *M<sub>R</sub>* доля ранее закрепившихся в популяции разрешающих мутаций (нормированы на 1);
- М<sub>В</sub> доля закрепившихся ранее в популяции запрещающих мутаций (нормированы на 1);
- *p<sub>C</sub>* вероятность фиксации новых мутаций при отсутствии дрейфа определяется по формуле [54]

$$p_C \approx \frac{N_e \cdot s}{1 - \exp(-2N_e s)};$$

- s коэффициент отбора (определяет скорость уменьшения частоты генотипа: с уменьшением коэффициента отбора уменьшается приспособленность генотипов и увеличивается давление отбора), для природных популяций принимаем 0.1 ≤ s ≤ 0.2 [55];
- kW слагаемое, описывающее дрейф, где k коэффициент дрейфа (определяет случайные изменения частот аллелей и генотипов в популяции), W — случайная величина, равномерно распределенная на отрезке [-1, 1].

Необходимое условие закрепления мутации — наличие преобладающей доли поддерживающих мутаций. При  $M_R = 0.51$  и  $(M_R - M_B) = 0.02$ 

уравнение (2) принимает вид:

$$\frac{dM_C}{dt} = -0.02 \cdot \ln M_C \cdot p_C N_e + kW. \tag{3}$$

Для рассмотрения динамики численности мутантов в поколениях  $(N_e)$  (в соответствии с рассмотренным выше данными экспериментов [29]) в уравнении (3) принимаем следующие условия: исключаем слагаемое, ответственное за влияние дрейфа (kW), а  $p_C$ будем считать постоянной величиной, не зависящей от времени. В этом случае уравнение (3) запишется  $dM_C$ 

как  $rac{dM_C}{dt} = -0.02 \cdot \ln M_C \cdot p_C N_e$ . Откуда

$$N_e = -\frac{dM_C}{dt} \cdot \frac{C}{\ln M_C} = \frac{dM_C}{dt} \cdot \frac{C}{\ln \left(\frac{1}{M_C}\right)}, \quad (4)$$

где C — константа,  $p_C = 0.54$ ,  $(p_R M_R - p_B M_B) = 0.02$  и, следовательно,  $C \approx 94.3$ .  $M_C$  — доля новых мутаций от общего количества мутаций — интеграл по времени от скорости мутаций U, нормированный на общее количество мутаций. В качестве общего количества мутаций возьмем произведение максимальной скорости мутаций ( $U_{\rm max} = 139$ , в одном поколении скорость мутаций равна количеству мутаций в этом поколении) на минимальное количество поколений, необходимое для закрепления мутации n = 10 [56, 57]. Откуда

$$M_c = \frac{\int_0^t U dt + U_0}{n \cdot U_{\max}}, \quad \frac{dM_c}{dt} = \frac{U}{n \cdot U_{\max}}$$

 $U_0 = 15.51$  — постоянная интегрирования (скорость мутаций для дикого типа на геном за поколение) и, следовательно, уравнение (4) принимает вид:

$$N_e = \frac{\frac{U}{n \cdot U_{\text{max}}}}{\ln\left(\frac{n \cdot U_{\text{max}}}{\int_0^t U dt + U_0}\right)} \cdot C.$$
 (5)

В уравнении (5) принимаем  $N_e = N$ , поскольку численность группы мутантов мышей являлась общей численностью группы в вышеизложенном эксперименте [29].

Рассмотрены два варианта задержки численности мутантной группы мышей  $(N_e)$  и изменения скорости мутаций (U): в течение первых 5 поколений и 1-го поколения (рис. 4).

Анализ графика динамики численности мышеймутантов в соответствие с моделью (4) показывает, что в процессе фиксации негативных мутаций имеются три этапа: медленное увеличение численности в течение первых 5 поколений (за счет постоянства скорости мутаций на этом временном периоде), резкий рост численности до порогового уровня накопления мутаций и элиминация носителей. Полученные результаты (рис. 4, *a*, *б*) согласуются с анализом скорости мутаций по поколениям (рис. 1, *a*), согласно уравнению (1), и задержкой (5 поколений) накопления фенотипических отличий для трех мутантных групп мышей по поколениям (рис. 1, *б*)



Рис. 4. Графики динамики численности мутантной группы мышей  $(N_e)$  по поколениям (n) согласно уравнению (4) и изменения скорости мутаций мутантной группы мышей (U) по поколениям (n) согласно уравнению (1): a — изменение численности мутантной группы мышей  $(N_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение скорости мутаций мутантной группы мышей  $(n_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение скорости мутаций мутантной группы мышей  $(N_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение первых 5 поколениям (n) при условии задержки изменения ( $N_e$ ) по поколениям (n) при условии задержки изменение численности мутаций в течение первых 5 поколения  $(N_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение  $(N_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение первых 5 поколениям (n) при условии задержки изменение скорости мутаций в течение первых 5 поколения  $(N_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение первых 5 поколения  $(N_e)$  по поколениям (n) при условии задержки изменения скорости мутаций в течение 1 поколения; r — изменение скорости мутаций мутантной группы мышей по поколениям при условии задержки изменения скорости мутаций в течении первого поколения

(по данным [58]). В этом случае мы не учитывали элиминацию носителей рецессивной летальной мутации в течение первых 8 недель жизни.

Согласно описанию динамики мутантных типов мышей [29] в ходе экспериментов происходила цепная реакция фиксации мутаций от первоначальных носителей (1 поколение) к изменению коллективного состояния кластера носителей мутаций (п поколение), где способность особей к изменению генотипа связана с генотипом в исходном поколении каждой линии и особенностями размножения. Для описания зависимости числа живого потомства на спаривание от числа поколений авторы эксперимента [29] использовали модель, учитывающую рецессивные летальные мутации [59] при инбридинге (full-sib matings). Для описания полученных данных динамики потомства с генотипом  $Aa \times Aa$  (a — рецессивная летальная мутация, А — аллель дикого типа в любом локусе) авторами [29] была введена задержка во влиянии мутации на воспроизведение живого потомтсва (т. е. в 0 и в 1 поколении количество живого потомства на спаривание одинаково).

Применение в модели (4) условия задержки в 1 поколении показали результаты, аналогичные задержке в течение 5 поколений: наличие трех этапов фиксации мутаций (рис. 4, *e*) и элиминацию всех носителей мутаций к 20 поколению (рис. 4, *e*).

При сравнении полученных результатов для двух вариантов задержки численности мутантной группы мышей  $(N_e)$  и изменения скорости мутаций (U) мож-

но отметить следующие аналогии. Во-первых, наличие трех этапов фиксации мутаций и элиминацию всех носителей мутаций к 20 поколению (рис. 4, а, в). Во-вторых, достижение порогового уровня скорости рецессивных мутаций (U<sub>max</sub> = 139 мутаций на геном за поколение) и порогового уровня численности мутантов ( $Ne_{\max} = 5$  при задержке в 1 поколение,  $Ne_{\text{max}} = 6$  при задержке в 5 поколений). При задержке численности мутантной группы мышей (N<sub>e</sub>) и изменения скорости мутаций (U) в первом поколении максимальные значения Nemax и Umax наблюдаются в 4 поколении, что соответствует рассмотренному в эксперименте [29]. А при задержке в течении первых 5 поколений, что соответствует условию модели (1), — в 8 поколении. Очевидно, что условия задержки привязывают значения  $Ne_{\max}$ и U<sub>max</sub> к определенному поколению, но при этом сохраняется общая динамика численности мутантов и скорости мутаций. Полученные результаты демонстрируют полное соответствие применения автоволновой (1) и перколяционной (4) моделей фиксации мутаций для расчета и анализа динамики скорости мутационных процессов и численности носителей мутаций.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе автоволновой самоорганизации в физических и, как мы теперь предполагаем, биологических системах происходит накопление малых флуктуаций — количественные изменения параметров системы, которые при определенных условиях способны перерасти в гигантские [51]. В этом случае система претерпевает качественные изменения, связанные с формированием новой структуры — нового устойчивого состояния системы после преодоления точки бифуркации — порога. Прослеживается аналогия процессов, характерных для самоорганизованной критичности и автоволновой самоорганизации в активных средах. Во-первых, и самоорганизованная критичность, и активные среды характеризуются наличием распределенных ресурсов, способных обеспечивать идущие в системе процессы самоорганизации в каждой точке пространства и сопрягать процессы соизмеримого временного и пространственного масштабов в процессе самоорганизации. Во-вторых, наличие кооперативного взаимодействия элементов системы: самоорганизованная критичность - результат активного взаимодействия неустойчивых элементов, а в активных средах распространение возбуждения — результат взаимодействия между сцепленными системной общностью элементами и конкуренции между пейсмекерами. В-третьих, критическим параметром в том и другом случаях является наличие порогового состояния системы: в допороговом состоянии развитие системы определяется параметрами самоорганизации, а после преодоления порога система переходит в новое качественное состояние регулярную в пространстве и времени структуру с новыми параметрами или разрушение. И, поскольку самоорганизованная критичность является пороговым этапом автоволновой самоорганизации в эволюционном процессе, можно сделать вывод о сопряжении процессов автоволновой самоорганизации и самоорганизованной критичности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-01-00327).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bak P., Tang C., Wiesenfeld K. // Phys. Rev. A. 1988.
   N 1. P. 364.
- Tamura R., Tanaka S., Kawashima N. // Interface Between Quantum Information and Statistical Physics. 2012. 7. P. 215.
- Hesse J., Gross T. // Frontiers in Systems Neuroscience. 2014. 8. P. 166.
- Meisel C., Storch A., Hallmeyer-Elgner S. et al. // PLoS Computational Biology. 2012. 8, N 1. P. e1002312.
- 5. Bédard C., Kröger H., Destexhe A. // Phys. Rev. Lett. 2006. 97, N 11.
- Jensen H.J. // Self-Organized Criticality. Cambridge University Press. 1998.
- 7. Sornette D., Johansen A., Dornic I. // Journal de Physique I. 1995. 5, N 3. P. 325.
- Bak P. // How Nature Works. New York, NY: Springer New York. 1996.
- 9. Bartolozzi M., Leinweber D.B., Thomas A.W. // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 2005. 350, N 2-4. P. 451.
- Cocchi L., Gollo L. L., Zalesky A., Breakspear M. // Progress in Neurobiology. 2017. 158. P. 132.
- Beggs J. M., Plenz D. // The Journal of Neuroscience. 2003. 23, N 35. P. 11167.
- Marković D., Gros C. // Phys. Rep. 2014. 536, N 2. P. 41.

- Bak P., Tang C., Wiesenfeld K. // Phys. Rev. Lett. 1987.
   59, N 4. P. 381.
- 14. Bak P. // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 1990. 163, N 1. P. 403.
- Olami Z., Feder H.J.S., Christensen K. // Phys. Rev. Lett. 1992. 68, N 8. P. 1244.
- Burridge R., Knopoff L. // Bulletin of the Seismological Society of America. 1967. 57, N 3. P. 341.
- Hergarten S., Neugebauer H. J. // Phys. Rev. Lett. 2002.
   88, N 23.
- 18. Lise S., Paczuski M. // Phys. Rev. E. 2001. 63, N 3.
- 19. Lise S., Paczuski M. // Phys. Rev. E. 2001. 64, N 4.
- de Arcangelis L., Godano C., Grasso J. R., Lippiello E. // Phys. Rep. 2016. 628. P. 1.
- Drossel B., Schwabl F. // Phys. Rev. Lett. 1992. 69, N 11. P. 1629.
- 22. Bak P., Chen K., Tang C. // Phys. Lett. A. 1990. 147, N 5-6. P. 297.
- Grassberger P., Kantz H. // Journal of Statistical Physics. 1991. 63, N 3-4. P. 685.
- Moßner W.K., Drossel B., Schwabl F. // Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. 1992. 190, N 3-4. P. 205.
- Bak P., Sneppen K. // Phys. Rev. Lett. 1993. 71, N 24. P. 4083.
- Gould S.J., Eldredge N. // Paleobiology. 1977. 3, N 2. P. 115.
- 27. Подлазов А. В. // М.: Эдиториал УРСС. 2005. С. 404.
- Bak P., Paczuski M. // Physics of Biological Systems. 1997. P. 341.
- Uchimura A., Higuchi M., Minakuchi Y. et. al // Genome Research. 2015. 25, N 8. P. 1125.
- Herr A.J., Ogawa M., Lawrence N.A. et al. // PLoS Genetics. 2011. 7, N 10. P. e1002282.
- Herr A. J., Kennedy S. R., Knowels G. M. et al. // Genetics. 2014. 196, N 3. P. 677.
- 32. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. // Molecular Biology of the Cell. Garland Science. 2017.
- Burgers P. M. J. // Journal of Biological Chemistry. 2008.
   284, N 7. P. 4041.
- Prindle M. J., Loeb L. A. // Environmental and Molecular Mutagenesis. 2012. 53, N 9. P. 666.
- Johnson R. E., Klassen R., Prakash L., Prakash S. // Molecular Cell. 2015. 59, N 2. P. 163.
- Hübscher U., Maga G., Spadari S. // Annual Review of Biochemistry. 2002. 71, N 1. P. 133.
- Banach-Orlowska M., Fijalkowska I.J., Schaaper R.M., Jonczyk P. // Molecular Microbiology. 2005. 58, N 1. P. 61.
- Lynch M., Ackerman M. S., Gout J.-F. et al. // Nature Reviews Genetics. 2016. 17, N 11. P. 704.
- Morrison A., Johnson A. L., Johnston L. H., Sugino A. // The EMBO Journal. 1993. 12, N 4. P. 1467.
- Albertson T. M., Ogawa M., Bugni J. M. et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009. 106, N 40. P. 17101.
- 41. Li L., Murphy K. M., Kanevets U., Reha-Krantz L. J. // Genetics. 2005. 170, N 2. P. 569.
- 42. Nick McElhinny S.A., Gordenin D.A., Stith C.M. et al. // Molecular Cell. 2008. **30**, N 2. P. 137.
- Greene C. N., Jinks-Robertson S. // Genetics. 2001. 159, N 1. P. 65.
- 44. Tran H. T., Gordenin D. A., Resnick M. A. // Molecular and Cellular Biology. 1999. 19, N 3. P. 2000.
- 45. Fijalkowska I.J., Schaapert R. M. // Genetics. 1996. 93, N 7. P. 2856.
- 46. Williams L.N., Herr A.J., Preston B.D. // Genetics. 2013. 193, N 3. P. 751.

- 47. Wloch D. M., Szafraniec K., Borts R. H., Korona R. // Genetics. 2001. 159, N 2. P. 441.
- 48. *Leu J.-Y., Chang S.-L., Chao J.-C.* et al. // Nature Ecology & Evolution. 2020. **4**, N 3. P. 453.
- Pouchkina-Stantcheva N. N., McGee B. M., Boschetti C. et al. // Science. 2007. 318, N 5848. P. 268.
- Thompson D. A., Desai M. M., Murray A. W. // Current Biology. 2006. 16, N 16. P. 1581.
- Sidorova A., Levashova N., Garaeva A., Tverdislov V. // Biosystems. 2020. 193–194. P. 104120.
- 52. Гараева А.Я., Сидорова А.Э., Левашова Н.Т., Твердислов В.А. // Биофизика. 2020. **65**, № 3. С. 614.
- 53. Nei M., Imaizumi Y. // Heredity. 1966. 21, N 2. P. 183.

- 54. *Charlesworth B.* // Nature Reviews Genetics. 2009. **10**, N 3. P. 195.
- 55. *Grant V.* Organismic evolution. San Francisco: W. H. Freeman & Co., 1977.
- 56. Ebeling W., Engel A., Feistel R. Physik der Evolutionsprozesse. 2nd ed. Berlin: Akademie-Verlag, 1992.
- 57. *Feistel R., Ebeling W.* Physics of Self-Organization and Evolution. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.
- 58. Uchimura A., Hidaka Y., Hirabayashi T. et al. // PLoS ONE. 2009. **4**, N 1. P. e4184.
- 59. Lyon M. F. // Heredity. 1959. 13, N 3. P. 341.

### Self-Organized Criticality in the Autowave Model of Speciation

A. Y. Garaeva<sup>1</sup>, A. E. Sidorova<sup>1,a</sup>, N. T. Levashova<sup>2</sup>, V. A. Tverdislov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biophysics; <sup>2</sup>Department of Mathematics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia E-mail: <sup>a</sup>sky314bone@mail.ru.

Self-organized criticality is considered as a threshold stage of autowave self-organization in the evolutionary process. The proposed model defines self-organized criticality as a set of threshold parameters of the autowave system of equations. Consequently, it is associated with the formation of a qualitatively new biological structure (a new species). Experimental data on the mutation rate for groups of mice and unicellular eukaryotes that are published in the scientific literature are used to construct an autowave model of speciation at the population level. This model approach demonstrates compliance with the available experimental data in the process of fixing recessive mutations: there are three stages of fixation of mutations (accumulation of phenotypic differences, the threshold level of the mutation rate, and elimination of mutation carriers) and the maximum mutation rate when the mismatch repair system and the DNA polymerase  $\delta$  proofreading activity are disabled. The percolation model of mutations with a delayed mutation rate is used to analyze the dynamics of the number of mutants in generations. The results demonstrate exact correspondence between the use of autowave model and percolation model of mutation fixation for calculating and analyzing the dynamics of the mutation rate and the number of mutation carriers.

*Keywords*: self-organized criticality, auto-wave self-organization, mutation rate, mismatch repair system, DNA polymerase  $\delta$  proofreading activity. PACS: 87.10.+e.

Received 06 July 2020.

English version: Moscow University Physics Bulletin. 2020. 75, No. 5. Pp. 398-408.

#### Сведения об авторах

1. Гараева Анастасия Ядыкеровна — аспирант; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: garaeva.anastasija@physics.msu.ru.

- 2. Сидорова Алла Эдуардовна канд. тех. наук, ст. науч сотрудник, доцент; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: sky314bone@mail.ru.
- 3. Левашова Наталия Тимуровна канд. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-10-33, e-mail: natasha@npanalytica.ru.
- 4. Твердислов Всеволод Александрович профессор, зав. кафедрой; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: tverdislov@mail.ru.