

## УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ФБН ГНЦ ВБ «Вектор»

Роспотребнадзора,

доктор биологических наук

Р.А. Максютов



« 06 » марта 2018 г.

## Отзыв

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации

Клименко Александры Игоревны

на тему «Компьютерное моделирование генетической изменчивости в пространственно-распределённых микробных сообществах» на соискание

ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 03.01.09 – математическая биология,  
биоинформатика

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа Клименко А.И. посвящена теоретическому исследованию процессов генетической изменчивости в пространственно-распределённых микробных сообществах. Данные сообщества характеризуются сложным таксономическим составом, включающим различные группы прокариот, одноклеточных эукариот, а также вирусов. Гетерогенная природа микробных сообществ значительно осложняет анализ их структуры и функции, что актуализирует многоуровневые методы моделирования, применяющиеся, в том числе и в рамках данной работы. Пространственная организация микробных сообществ является важным фактором, обуславливающим особенности эволюции входящих в сообщество популяций и функционирования таких сообществ в целом. Поэтому изучение влияния пространственных факторов на направление и характер

генетической изменчивости микроорганизмов является актуальной задачей современной экологии микробных сообществ.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Тема диссертационной работы тесно связана как с фундаментальными вопросами эволюции, популяционной генетики, экологии микробных сообществ, так и с такими важными практическими задачами, как задачи биотехнологии, например, расчет динамики сложносоставных биореакторов, задачи экологического моделирования и рационального природопользования. Кроме того, разработанная система может быть использована в образовательных целях для преподавания теории эволюции и генетики популяций.

Результаты исследования могут быть использованы в Институте цитологии и генетики СО РАН, Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Институте микробиологии РАН, Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Институте экологии растений и животных УрО РАН, Институте комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН, на факультете естественных наук НГУ и в других профильных научных и производственных организациях.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые разработана методика моделирования и программные средства, позволяющие моделировать эволюцию бактериальных сообществ, принимая во внимание различные уровни биологической организации от генетического до экологического уровня, направление и интенсивность отбора, влияние структурированности среды обитания, различных градиентов экологических факторов и подвижности клеток на функционирование и развитие сообществ.

Автором была предложена оригинальная классификация экологических групп микроорганизмов, учитывающая роль организмов в их взаимоотношениях друг с другом и в структурировании сообщества через оценку сложности организации их метаболизма.

В рамках данной работы впервые было показано, что при наличии в одномерной среде градиентов субстратов и при условии неподвижности клеток возможные типы усложнения или упрощения метаболизма распределяются в пространстве по ячейкам системы, а также выявлено соответствие между этим распределением с пространственным распределением экологических функциональных групп.

Изучено влияние горизонтального переноса и потери генов в сообществах подвижных и неподвижных прокариот на биомассу и видовое разнообразие сообществ с различной пространственной организацией. Показано, что способность к хемотаксису у клеток популяций в эволюционирующем сообществе может приводить к снижению как числа видов в системе, так и суммарной биомассы сообщества. Показано, что умеренный бактериофаг играет стабилизирующую и сдерживающую роль, замедляя видообразование, обусловленное перестройкой геномов.

Важным наблюдением является, что в модели симбиотических сообществ с компенсаторным типом питания горизонтальный перенос генов лишь в ресурсно-богатых ячейках оказывает влияние на сценарий развития сообщества, а в некомпенсаторных системах сочетание хемотаксиса и горизонтального переноса может приводить к дестабилизации системы и перестройке её экологической структуры.

### **Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов**

Автором убедительно обоснована актуальность теоретических исследований структурно-динамических свойств микробных сообществ и необходимость создания комплексных моделей, позволяющих оценить влияние пространственных факторов среды на эволюцию микробных

сообществ. Цели и задачи исследования сформулированы корректно и соответствуют теме диссертационной работы.

Соискателем разработана методика многоуровневого моделирования эволюции микробных сообществ и создан программный комплекс Гаплоидный эволюционный конструктор 3D, реализующий данную методику. В основе компьютерных методов моделирования эволюции микробных сообществ, реализованных автором в разработанном программном комплексе ГЭК 3D, лежит созданный ранее сотрудниками ИЦиГ СО РАН комплекс программ ГЭК, позволяющий учитывать при моделировании микробных сообществ такие уровни организации как генетический, метаболический, популяционный и экологический. Существенным дополнением, предложенным автором, стала возможность учета влияния факторов пространственного распределения микроорганизмов, структурированности окружающей среды, различных градиентов экологических факторов и подвижности клеток, что позволило получить ряд принципиально новых результатов.

Приведено подробное описание моделирования различных факторов пространственного распределения клеток и веществ, таких как проток, диффузия и движение клеток в результате хемотаксиса. Отдельно хочется отметить оригинальный подход автора к описанию миграционных процессов на популяционном уровне, включающий учёт энергетических бюджетов клеток и их расходования на миграцию в результате хемотаксиса. Помимо использованной методики моделирования приведена оригинальная классификация экологических групп, использованная автором в качестве инструмента анализа результатов вычислительных экспериментов, и описана реализация предложенной методики моделирования в виде программного комплекса ГЭК 3D.

Приводятся результаты моделирования с помощью разработанного программного комплекса эволюции системы «отравитель-жертва» в пространственно-распределённой среде. Автором были проведены



исследования по изменениям динамики численности особей и частот аллелей в зависимости от пространственного распределения и особенностей протока. Приведены результаты моделирования трендов усложнения и упрощения метаболизма прокариот в пространственно-гетерогенных местообитаниях. Было проведено моделирование горизонтального переноса генов в пространственно-распределённой системе с изменяющимися условиями среды. Приводятся результаты моделирования действия отбора в сообществе с полным набором комбинаций метаболических систем в пространственно-гетерогенной среде, результаты анализа моделей усложнения и упрощения метаболизма прокариот. Проведено моделирование влияния фаговой инфекции на эволюцию бактериального сообщества.

Автором впервые было показано, что при наличии в одномерной среде градиентов субстратов и при условии неподвижности клеток возможные типы усложнения или упрощения метаболизма распределяются в пространстве; выявлено соответствие этого распределения с пространственным распределением экологических функциональных групп. Показано, что способность к хемотаксису может приводить к снижению как числа видов в системе, так и суммарной биомассы сообщества. Показано, что умеренный бактериофаг играет стабилизирующую и сдерживающую роль, замедляя видообразование в системе.

Полученные в работе результаты представляют как фундаментальный научный интерес для решения вопросов эволюции, популяционной генетики, экологии микробных сообществ, так и для решения практических задач в области биотехнологии, задач экологического моделирования и рационального природопользования. Кроме того, разработанная система может быть использована в образовательных целях для преподавания теории эволюции и генетики популяций.

Диссертация представляет собой завершённое исследование, основные результаты которого представлены в 4 статьях, опубликованных как в

русских, так и в зарубежных журналах, входящих в список журналов ВАК, и одной коллективной монографии.

Вместе с тем, следует отметить и недостатки, допущенные автором при оформлении диссертации.

В качестве замечания к данной части (гл. 2) диссертационной работы можно отметить недостаточно подробное описание оригинального программного комплекса ГЭК и математических моделей, которые он реализует. Конечно, раздел содержит ссылки на публикации, раскрывающие эти вопросы, но включение этого материала в текст диссертации способствовало бы лучшему восприятию. С другой стороны, все дополнения, реализованные автором, существенно расширяющие возможности оригинальных моделей, изложены достаточно подробно.

В третьей главе автором не приводятся результаты для моделирования 2- и 3-мерных сред, результаты, полученные для большего числа единичных объемов, хотя такие эксперименты проводились (рассматривалось до 1000 ячеек), указано только, что результаты полностью соответствуют с точностью до масштабирования. Интересно, что во всех рассмотренных в данной главе модельных системах наблюдалась тенденция к снижению генетического разнообразия сообщества, но это наблюдение в главе не обсуждается.

К сожалению, автором не приводится оценка вычислительных ресурсов и машинного времени при выполнении различных сценариев моделирования эволюции микробных сообществ с помощью разработанного программного комплекса, и не приводится оценка эффективности распараллеливания, реализованной с помощью модуля MPI 3D. В ряде случаев при описании результатов статистических сравнений приводится только р-значение, без указания средних значений и доверительных интервалов. Из остальных замечаний можно отметить некоторые недостатки верстки текста диссертации – перед рисунками часто остается много свободного места. На

некоторых рисунках плохо читаются подписи и обозначения (в частности, на рисунках 4.12 и 4.13).

Однако все указанные выше замечания носят рекомендательный или дискуссионный характер и нисколько не умаляют научной значимости представляемой работы и полученных результатов.

### **Заключение**

Диссертационная работа Клименко А.И. апробирована на многих российских и международных научных конференциях, материалы опубликованы в четырёх статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК, и одной коллективной монографии. Работа посвящена решению важных задач, связанных с моделированием эволюции микробных сообществ, и реализует наиболее полный и многофакторный подход. Научная новизна положений, выносимых на защиту не вызывает сомнений. Работа имеет несомненную научную и практическую значимость. Содержание диссертации должным образом отражено в автореферате и в опубликованных работах. Выводы диссертации носят конкретный характер и адекватно отражают полученные результаты. Структура представленной диссертационной работы всесторонне и в логической последовательности позволяет соискателю изложить свои научные взгляды, сформулировать цели работы и описать методы и результаты исследований. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, двух глав с описанием результатов моделирования, заключения, выводов, списка литературы и четырёх приложений; содержит 53 рисунка и 5 таблиц. Список цитированной литературы содержит 244 источника. Отдельно стоит отметить ясный научный стиль изложения работы и грамотный русский язык.

Можно заключить, что диссертационная работа Клименко А.И. «Компьютерное моделирование генетической изменчивости в пространственно-распределённых микробных сообществах» удовлетворяет

всем требованиям и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени – кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертацию и автореферат Клименко Александры Игоревны обсужден и принят на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Протокол № 3 от 06.03. 2018 г.).

Кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник  
теоретического отдела,  
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора



Д.В. Антонец

Подпись Д.В. Антонца заверяю  
Ученый секретарь  
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора  
кандидат биологических наук, доцент



О.А. Плясунова

Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  
630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово,  
+7(383)336-60-10  
[antonec@yandex.ru](mailto:antonec@yandex.ru)