

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО  
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Дата защиты 21 марта 2018 г. протокол № 9

О присуждении Клименко Александре Игоревне  
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Клименко А. И. «Компьютерное моделирование генетической изменчивости в пространственно-распределённых микробных сообществах» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 17.01.2018 г, протокол № 1, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

**Соискатель:** Клименко Александра Игоревна, 1990 года рождения. В 2014 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

С 01.10.2014 г. по настоящее время Клименко А. И. обучается в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает младшим научным сотрудником в научно-образовательном отделе Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в секторе компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Лашин Сергей Александрович** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующий сектором компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Щербаков Дмитрий Юрьевич** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией геносистематики, ФГБУН Лимнологический институт СО РАН, г. Иркутск.
2. **Макеев Всеволод Юрьевич** – член-корреспондент РАН, доктор физико-математических наук, заведующий отделом вычислительной системной биологии, ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Кольцово, Новосибирская область. В своём положительном заключении, подписанном старшим научным сотрудником теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, к.б.н. Антоном Д.В. и утверждённом, д.б.н. генеральным

директором ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора Р.А. Максютковым, указало, что «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... 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.).»

Соискатель имеет всего 23 публикации, из них 20 - по теме диссертации, общим объёмом 82 страницы, в том числе 4 статьи, опубликованных в научных рецензируемых изданиях, (Scopus, WoS), 1 глава в коллективной монографии, 1 авторское свидетельство и 14 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Klimenko A.I., Matushkin Yu.G., Lashin S.A. Bacteriophages affect evolution of bacterial communities in spatially distributed habitats: a simulation study. // BMC microbiology. – 2016. – Т. 16. – №. Suppl 1. – С. S10. IF–2.644. Индексируется в базах данных Web of Science, Scopus.
2. Клименко А.И., Мустафин З.С., Чеканцев А.Д., Зудин Р.К. Матушкин Ю.Г., Лашин С.А. Современные подходы к математическому и компьютерному моделированию в микробиологии. // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2015. – Т.19. – №.6. – С. 745-752. Индексируется в базах данных Scopus, РИНЦ.
3. Klimenko A.I., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A., Lashin S.A. MODELING EVOLUTION OF SPATIALLY DISTRIBUTED BACTERIAL COMMUNITIES: A SIMULATION WITH THE HAPLOID EVOLUTIONARY CONSTRUCTOR // BMC Evol Biol. – 2015. – Т.15. – №. Suppl 1. – С. S3. IF–3.221. Индексируется в базах данных Web of Science, Scopus.
4. Lashin S.A., Klimenko A.I., Mustafin Z.S., Kolchanov N.A., Matushkin Yu.G. NEC 2.0: IMPROVED SIMULATION OF THE EVOLUTION OF PROKARYOTIC COMMUNITIES // Math. Biology & Bioinformatics. – 2014. – Т.9. – №. 2. – С. 585-596. Индексируется в базах данных Scopus, РИНЦ.

На диссертацию и автореферат поступило 8 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Розанов А. С. – к.б.н, научный сотрудник лаборатории молекулярных биотехнологий ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).
2. Букин Ю.С. – к.б.н, старший научный сотрудник лаборатории геносистематики ФГБУН Лимнологического института СО РАН (г. Иркутск). «В названии работы и тексте автореферата применяется термин «изменчивость», который в генетике имеет два значения: 1) разнообразие признаков среди представителей данного вида

(популяции) – синоним генетическое разнообразие или генетическая вариабельность; 2) свойство потомков приобретать отличия от родительских форм. При прочтении автореферата интуитивно понятно, что автор работает в рамках первого определения. С другой стороны, в тексте на странице 5 в четвертом абзаце используется словосочетание «генетическое разнообразие и изменчивость», где изменчивость противопоставляется разнообразию. Это позволяет неоднозначно трактовать значение термина читателям автореферата».

3. Воропаева О.Ф. – д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования Института вычислительных технологий СО РАН (г. Новосибирск).
4. Козлов К.Н. – к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Математическая биология и биоинформатика» Института прикладной математики и механики, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (г. Санкт-Петербург). «Из текста реферата непонятно, что означает фраза «цепным снижением числа доступных лицензий в процессе упрощения экологической структуры сообщества» на стр.5. На стр. 8 предложена нетривиальная классификация экологических функциональных групп, однако автор умалчивает, существовали ли подобные классификации ранее и если да, то в чём их недостатки. На стр. 13 указано, что процессы переноса и потери генов моделировались с вероятностью  $10^{-7}$  на поколение на клетку, но не объясняется откуда выведено данное значение и устойчивы ли результаты к его изменению».
5. Штокало Д.Н. – к.ф.-м.н., научный сотрудник Института систем информатики им. А.П. Ершова СО РАН (г. Новосибирск). «Поскольку в работе речь идёт именно о математическом моделировании, то стоило бы привести в автореферате математическую постановку модели в виде

системы уравнений. Это позволило бы в большей мере оценить качество работы и полученных выводов. Также в автореферате справедливо указывается на наличие большого числа экспериментальных данных по теме диссертации. при этом, к сожалению, не раскрыто влияние этих данных ни на процесс моделирования, ни на валидацию полученных выводов».

6. Кребс О. – к.б.н., Гейдельбергский институт теоретических исследований (г. Гейдельберг, Германия).
7. Афанасьев И.В. – к.ф.-м.н., разработчик ООО «Яндекс.Технологии» (г. Москва). «К недостаткам автореферата стоит отнести тот факт, что не объяснена методика анализа результатов. В диссертации описание методики присутствует. Также в работе опущено сравнение результатов моделирования с натурными экспериментами».
8. Сорокин А.А. – к.ф.-м.н., и.о. зав. Лаборатории механизмов функционирования клеточного генома Института биофизики клетки РАН (г. Пущино).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области математической биологии и биоинформатики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институты в нашей стране по бактериологии и вирусологии.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны методика моделирования пространственно-распределённых микробных сообществ и реализующий её программный комплекс «Гаплоидный эволюционный конструктор 3D», учитывающие как факторы пространственного распределения, так и генетической изменчивости микроорганизмов.**

**Разработаны** оригинальные модели функционирования и эволюции пространственно-распределённых микробных сообществ, с помощью которых выявлены закономерности процессов формирования устойчивых экологических структур в микробных сообществах с различной генетической структурой.

**Предложена** классификация микробных популяций на экологические функциональные группы, учитывающая сложность их метаболизма и роль в микробном сообществе.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем,** что впервые с помощью методов компьютерного моделирования **изучены** эволюционные механизмы формирования устойчивых экологических структур в пространственно-распределённых микробных сообществах высокой численности с различной генетической структурой и в зависимости от направления и интенсивности отбора, структурированности среды обитания, градиентов экологических факторов и подвижности клеток.

**Теоретически доказано,** что эволюционный успех микроорганизмов, получивших преимущество в результате горизонтального переноса генов, у мобильных организмов зависит от их способности к адаптивным миграциям, тогда как для немобильных микроорганизмов определяющими являются параметры экосистемы, связанные с конкуренцией за источники питания и интенсивностью отбора под влиянием абиогенных факторов.

**Доказано,** что адаптивные миграции бактерий на уровне микробного сообщества приводят к снижению числа видов в экосистеме и суммарной биомассы сообщества из-за быстрой экспансии мобильных видов.

**Доказано,** что в сообществах неподвижных микроорганизмов различные эволюционные тренды на усложнение или упрощение метаболизма проявляются локально и в средах с выраженными градиентами субстратов зависят от их доступности – в близких к источнику неспецифического субстрата биотопах наблюдается тренд на усложнение метаболизма, а в далёких – на упрощение.

**Доказано**, что в популяциях подвижных микроорганизмов, связанных трофическими отношениями типа «отравитель-жертва», сохраняется устойчивый тренд в направлении фиксации адаптивных аллелей, при этом скорость фиксации зависит от близости популяции к источнику неспецифического субстрата. Показано, что характер этой зависимости различен в популяциях «отравителя» и «жертвы».

**Показано**, что давление фаговой инфекции на бактериальное сообщество приводит к замедлению видообразования, обусловленного перестройкой геномов в ходе горизонтального переноса генов и потери генетического материала.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны** технологии, позволяющие производить оценку популяционных характеристик видов, входящих в микробное сообщество, и решать задачи экологического моделирования.

**Созданы** модели, позволяющие исследовать закономерности эволюции микробных сообществ в зависимости от структуры среды и действующих факторов эволюции, а также предсказывать экологическую структуру, которая сформируется в заданных условиях в сообществе, состоящем из определённого набора видов. Разработанные модели могут быть использованы экологами при решении задач экологического проектирования и микробиологами при построении синтетических микробных экосистем, моделирующих природные экосистемы.

Полученные новые знания об эволюционных механизмах формирования экологически устойчивых микробных сообществ представляют интерес для научных организаций биологического профиля, занимающихся как фундаментальными проблемами теории эволюции и генетики популяций, так и прикладными исследованиями природных микробиологических экосистем.

Результаты диссертационной работы используются в образовательном процессе при подготовке специалистов в рамках учебного плана курсов «Введение в информационную биологию» кафедры информационной



биологии факультета естественных наук Новосибирского Государственного Университета и «Математическая биология» научно-образовательного отдела Института цитологии и генетики СО РАН по специальности «Математическая биология и биоинформатика».

**Применительно к проблематике диссертации результативно использованы** как стандартные методы статистического анализа, включая метод главных компонент, так и оригинальные методы компьютерного моделирования микробных сообществ, разработанные автором на основе индивидуально-ориентированного и агентного подходов к моделированию. С их помощью исследована роль пространственной организации среды обитания микробных сообществ в процессах самоорганизации устойчивых экологических структур.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила,** что в работе использованы современные теоретические методы, позволяющие адекватно решать поставленные задачи. Результаты о влиянии фаговой инфекции на микробное сообщество хорошо согласуются с существующими представлениями о механизмах коэволюционных процессов у бактерий и бактериофагов, а полученные новые данные расширяют их и вносят уточняющие корректировки. Интерпретация результатов о роли горизонтального переноса генов и экосистемных ограничений в эволюционном успехе микроорганизмов, учитывает данные, полученные ранее в этой области исследований.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном выполнении всех вычислительных экспериментов, разработке оригинальных компьютерных алгоритмов для моделирования пространственно-распределённых микробных сообществ и их программной реализации, обработке и интерпретации полученных данных с последующей подготовкой их публикации.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 1. «Математическое и компьютерное моделирование живых систем:

субклеточных структур, клеток, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов», п. 2. «Математическое и компьютерное моделирование эволюционных процессов в живой природе» и п. 4. «Математическое и компьютерное моделирование экологических систем» паспорта специальностей 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Клименко А.И. представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу и соответствует критериям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 28.08.2017) "О порядке присуждения ученых степеней".

На заседании 21 марта 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Клименко Александре Игоревне учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 6 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета,  
академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова  
21.03.2018 г.