

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена-корреспондента РАН, доктора биологических наук, профессора

Фрисмана Ефима Яковлевича

на диссертацию Лашина Сергея Александровича

«Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов»,
представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика

Актуальность.

В настоящее время в математической биологии и биоинформатике на передний план выходят крайне трудоемкие задачи анализа и количественного описания процессов функционирования и эволюции сложноорганизованных биологических систем на молекулярно генетическом, клеточном, организменном и популяционном уровнях их организации. Дальнейшее принципиальное продвижение в этой области, безусловно, должно опираться на глубокое теоретическое обобщение имеющейся здесь колоссальной информации и создание экспериментально-компьютерных технологий анализа живых систем. Диссертационное исследование Сергея Александровича Лашина - один из основополагающих шагов в этом направлении. Актуальность и своевременность работы несомненны.

Цель исследования.

Соискатель сформулировал достойную и весьма трудоемкую цель работы: теоретическое исследование генетических, эволюционных и экосистемных процессов в популяциях с использованием компьютерного моделирования биологических систем с учётом их структурно-функциональной организации. Эта цель была им достигнута, а в процессе выполнения работы был получен богатый набор ярких впечатляющих научных результатов.

Научная новизна.

В работе впервые в столь полном объеме представлены методы моделирования функционирования и эволюции комплексных биологических систем, учитывающие в одной модели максимально широкий спектр уровней биологической организации (молекулярно-генетический, метаболический, клеточный, популяционный и экологический уровни). Методы реализованы в программных комплексах «Гаплоидный Эволюционный конструктор 3D» (ГЭК 3D) и «Диплоидный Эволюционный Конструктор» (ДЭК). Разработанные программные комплексы позволяют исследовать различные аспекты эволюционного процесса в рамках одного программного средства. Предложенная архитектура построения моделей эволюционных и популяционно-генетических процессов являлась полностью оригинальной.

С помощью разработанных программных комплексов были получены новые интересные биологически содержательные результаты, касающиеся:

- эволюции пространственно-гетерогенных микробных сообществ и сообществ вида фаг-бактерия
- влияния социальных факторов на распространение генетической глухоты в популяциях человека
- популяционно-генетических и миграционных процессов в популяциях древних людей. В частности, на основе полученных оценок популяционно-генетических параметров были построены модели эволюции предков современных людей на территории Евразии
- эволюции генных сетей (ГС) с регуляторными контурами, работающими по принципу отрицательной обратной связи. В частности, показано, что в популяциях носителей ГС с обратной связью существенно дольше сохраняется биоразнообразие, что при меняющихся условиях среды может играть существенную роль в сохранении популяции.

Совокупность теоретических положений, разработанных соискателем, безусловно, можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии методологии моделирования функционирования и эволюции

комплексных биологических систем. Предлагаемые автором комплексы частных моделей, сами по себе, являются и концентрированным формализованным обобщением имеющихся знаний о рассматриваемых системах, и развитым инструментарием, обеспечивающий адекватный анализ динамики этих систем.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования С.А. Лашина не вызывает сомнения. Это обусловлено ключевой особенностью предложенных методов моделирования, заключающейся в том, что конструируемые модели обладают многослойной архитектурой адекватной рассматриваемым многоуровневым биологическим системам. При этом каждый слой представляет собой подмодель, ответственную за описание определённого уровня биологической организации: генетического, метаболического, популяционного и, наконец, экологического уровней. Такая архитектура позволяет разрабатывать множество разных адекватных подмоделей для одного слоя, фактически создавая библиотеки подмоделей. При этом, поскольку интерфейсы взаимодействия между подмоделями разных слоёв (в частности, входные и выходные данные) чётко специфицированы, при построении общей модели появляется возможность комбинирования различных сочетаний подмоделей разных слоёв, не накладывая жёстких ограничений на формализм, в котором записываются эти подмодели.

Структура и объем диссертации.

Работа изложена на 330 страницах, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, библиографии и 5 приложений. Библиография включает 349 наименования цитируемой литературы.

Основные научные результаты.

В *первой главе* диссертационной работе приводится обстоятельный обзор литературы, позволяющий получить исчерпывающее представление о современном понимании проблем и перспектив моделирования эволюционно-биологических процессов. Здесь соискателю пришлось решать проблему полноты, ясности и краткости изложения в бурно развивающихся областях, богатых идеями и результатами. Он успешно справился с этой задачей и сумел кратко и одновременно глубоко отразить в обзоре все основные принципы и большинство важных тонкостей, определяющих рассматриваемые процессы.

В результате обзора делается обоснованное заключение, что современные методы моделирования биологических систем на разных иерархических уровнях организации базируются как на традиционных подходах (дифференциальные, алгебраические и стохастические уравнения, теория графов, клеточные автоматы и т.д.), так и на гибридных техниках, сочетающих объектно-ориентированный и агентно-ориентированный (индивидуально-ориентированный) подходы с традиционными. Хотя в совокупности они охватывают практически все аспекты экологических и эволюционных процессов, сочетание экологической и эволюционной составляющих в рамках одной модели по-прежнему встречается достаточно редко.

В заключение обзора делается обоснованный вывод о том, что разработка методов моделирования сложных иерархически организованных биологических систем, с учётом разномасштабных процессов, протекающих в этих системах, а также с учётом их эволюции остается принципиально важной задачей современной математической биологии. Не менее важной является и задача разработки программных комплексов, позволяющих эффективно решать содержательные задачи биологии с помощью математического и компьютерного моделирования.

Наиболее интересной, на мой взгляд, является *вторая глава* работы, посвященная моделированию микробных сообществ. В этой главе описаны результаты работ по разработке методов моделирования функционирования и эволюции сложноорганизованных микробных сообществ, их эволюции с учётом пространственной организации и гетерогенности сред обитания таких сообществ, а также реализации разработанных методов моделирования в виде программных комплексов «Гаплоидный эволюционный конструктор» (ГЭК) и «Microbial community simulator» (Microcosm).

С помощью разработанных программных комплексов получены очень интересные содержательные биологические результаты, опубликованные в большом количестве научных статей. В частности, были исследованы эволюционные ландшафты приспособленности бактерий. Показано, что успех в преодолении «долин приспособленности» определяется как различной приспособленностью разных аллельных комбинаций, так и частотой мутаций. Для каждого ландшафта приспособленности существует своя оптимальная частота мутаций. Более того, в зависимости от характера ландшафта приспособленности оптимальными для достижения пика оказываются либо градуальный (постепенная дивергенция между родственными таксонами путём равномерного накопления небольших изменений), либо сальтационный (быстрые и значительные преобразования предковых форм) эволюционные режимы. Были построены и исследованы модели конкуренции «оседлой» и «кочевой» популяции в среде обитания с периодическим во времени и пространстве субстратом, а также модель формирования популяций подвижных микроорганизмов с различными адаптационными стратегиями в периодически изменяющейся среде. Показано, что даже при 5% увеличении доли активно мигрирующей субпопуляции (0.0105 у кочевника против 0.01 у оседлого) наблюдается преобладание численности кочевника и постепенное вымирание оседлого. Однако этот процесс идёт значительно медленнее в том случае, если оседлый эффективнее утилизирует субстрат, чем кочевник. Преимущество кочевой

популяции выше в условиях ограниченности субстрата, в то время как преимущество эффективной утилизации субстрата, которым обладают клетки оседлой популяции, более явно проявляет себя в условиях обилия субстрата.

В условиях высоко изменчивой в смысле доступности субстрата среды обитания и однородного начального распределения клеток действует дизруптивный отбор по признаку энергетической стоимости миграции.

Проведено моделирование влияния фаговой инфекции на эволюцию микробных сообществ при различных экологических условиях. В результате моделирования показано, что фаговая инфекция влияет на эволюцию микробного сообщества, замедляя видообразование и стабилизируя систему в целом. Это влияние отличается по своей эффективности в зависимости от пространственно-экологических факторов, а также от состояния сообщества на момент инвазии фага.

Третья глава диссертационной работы посвящена моделированию популяций диплоидных организмов. В этой главе описаны результаты, полученные при разработке методов моделирования функционирования и эволюции сложноорганизованных диплоидных организмов с половым размножением, а также при реализации и применении этих методов в виде программного комплекса «Диплоидный эволюционный конструктор» (ДЭК).

Верификация программного комплекса ДЭК проведена на классических задачах генетики популяций, в частности, смоделирована теорема Фишера. Кроме того, с помощью программного комплекса были исследованы различные сценарии популяционно-генетических и миграционных процессов в популяциях древних людей. Наконец, была исследована эволюция генных сетей с отрицательными обратными связями под действием разных типов отбора. В частности, установлено, что наличие регуляторных отрицательных обратных связей в генных сетях способствует сохранению биоразнообразия популяции и формированию пула скрытой

изменчивости – одного из важных факторов эволюции в изменяющихся условиях внешней среды.

Четвертая глава работы посвящена моделированию эволюции популяций с учётом социальных факторов. В этой главе описаны разработанные методы моделирования биологических систем с учётом социальных факторов, а также результаты исследования моделей социобиологических систем «Агрессор-Защитник» и её расширенной версии, модели распространения генетической глухоты в популяциях человека. Приведено описание программного комплекса Population Genetics of Deafness – Simulator (PGD-S), который является расширением программного комплекса ДЭК, описанного в третьей главе диссертации. С использованием комплекса ДЭК получены контринтуитивные данные, отличающиеся от данных, приведённых в литературе. Эти результаты, расширяющие понимание популяционной генетики глухоты, получены главным образом именно благодаря введению в модель PGD-S таких дополнительных параметров, как владение жестовым языком и др. (т.е. «социально-ориентированных» параметров).

Приведенное в конце работы общее *Заключение* свидетельствует о том, что цель проведенного исследования достигнута, сформулированные задачи – решены. Основные результаты и выводы диссертации сформулированы ясно и убедительно, логически подводят итог проведенного исследования.

Содержание **автореферата** *полностью соответствует* содержанию диссертационной работы.

Замечания.

1. Автор пишет, что при сравнении традиционных подходов построения математических моделей (основанных на построении и анализе

динамических уравнений) с имитационным моделированием обнаруживается, что и в том, и в другом случае присутствуют определённые ограничения, существенные для такого объекта моделирования, как сложно организованная биологическая система, такая, например, как микробное сообщество. В первом случае в качестве ограничения выступает статичная структура модели: число уравнений, переменных и параметров модели в процессе расчёта не меняется. В случае имитационного моделирования проблема статичности структуры модели решается, так как имитационные модели могут содержать переменное количество объектов (например, особей). Однако имитационные модели эволюции и динамики популяций весьма требовательны к размеру оперативной памяти, а также имеют большую вычислительную сложность.

Вообще-то, мне представляется, что основная проблема несколько в другом. При традиционных подходах, несмотря на их ограничения, хорошо подмеченные в диссертационной работе, зачастую удается провести подробное качественное исследование моделей: построить фазовые и подробные параметрические портреты, провести на них линии бифуркаций и т.п. Имитационные модели, в свою очередь, позволяют много чего учесть, но провести глубокий параметрический анализ для них оказывается очень сложно. В результате часто оказывается весьма трудно понять причины и механизмы многих ярких интересных и неожиданных эффектов, наблюдаемых в этих моделях.

2. Автора мало интересуют нестационарные асимптотические режимы (устойчивые колебания, предельные циклы, хаотическая динамика и т.п.). Возможно, это действительно не очень важно при рассматриваемых автором постановках задач, однако при анализе широкого круга популяционных, экосистемных и эволюционных проблем наличие периодических и хаотических асимптотических процессов оказывается весьма интересным. Такие режимы, как мне кажется, возможно, могут быть

выявлены и описаны, по крайней мере, для моделей, рассматриваемых во второй и третьей главах диссертации.

Ясно, что высказанные замечания носят частный характер, отражают пристрастия оппонента и ни в коей мере не препятствуют положительному заключению.

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения учёных
степеней.**

Диссертация С.А. Лашина выполнена на высоком научном уровне, по своему содержанию, предмету и методам соответствует специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, является актуальным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием. В ходе выполнения диссертационного исследования фактически проведено глубокое теоретическое обобщение и развитие методологии моделирования процессов функционирования и эволюции комплексных биологических систем, позволяющей учитывать в одной модели максимально широкий спектр уровней биологической организации (молекулярно-генетический, метаболический, клеточный, популяционный и экологический уровни). Методология была практически реализована в разработанных программных комплексах, с помощью которых был получен большой набор интересных, оригинальных, биологически содержательных результатов.

Основные результаты проведенного исследования отражены в 106 научных работах, в том числе в 27 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, индексируемых в международных базах данных Web of Science и SCOPUS, 4-х главах в монографиях, в 5 РИД.

Диссертационная работа Лашина Сергея Александровича «Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор – Лашин Сергей Александрович – заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика

Официальный оппонент, член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук,
профессор

Е.Я. Фрисман

Подпись Е.Я. Фрисмана заверяю.

Ученый секретарь Института комплексного
анализа региональных проблем ДВО РАН,
кандидат социологических наук

С.А. Соловченков

Отзыв представил официальный оппонент:

Фрисман Ефим Яковлевич, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института комплексного анализа региональных проблем Дальневосточного отделения Российской академии наук (ИКАРП ДВО РАН).

Адрес места работы: 679016, Еврейская автономная область, город Биробиджан, улица Шолом-Алейхема, дом 4.

Телефон: (42622) 4-16-71, 8-924-644-2545

e-mail: frisman@mail.ru