

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
ЛАШИНА СЕРГЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА

на тему

«Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика»

Современный этап развития биологии характеризуется изучением динамики во времени и пространстве процессов разнообразной природы на различных уровнях детализации от молекулярно-генетического до биосферного. Одной из фундаментальных проблем биологии, является описание, анализ и предсказание изменчивости биологических систем различного масштаба вследствие взаимодействий их компонент и внешнего форсинга. Эмпирические данные, которые генерируются в результате генетических, популяционных, экологических и социальных исследований динамики процессов в биологии, ставят задачу разработки эффективных методов их усвоения. Для интеграции эмпирических сведений о функционировании биологических систем в единое количественное описание иерархически организованных и нелинейно регулируемых процессов необходимы содержательные математические модели и эффективные компьютерные технологии их реализации. Целью диссертационной работы является разработка объектно-ориентированных методов математического моделирования для исследования закономерностей и механизмов эволюционного развития сложных биологических систем.

Задачи исследования включали широкий спектр вопросов: 1) разработка математических моделей биологических сообществ, интегрирующих молекулярно-генетический, популяционный и экосистемный уровни детализации, 2) программная реализация комплексов моделирования на основе как персональных компьютеров, так и высокопроизводительных вычислительных систем, и 3) приложение разработанных моделей и компьютерных инструментов для анализа закономерностей и контрольных параметров изменчивости в задачах популяционной динамики микробных сообществ и человека.

В автореферате диссертации информативно представлено состояние современных исследований в области разработки математических и компьютерных технологий для моделирования эволюционной динамики иерархически организованных биологических сообществ и обоснована необходимость их дальнейшего развития для реализации интегративного подхода.

Представлено детальное описание всех компонентов принципиально новой методологии моделирования адаптивной динамики микробных сообществ. Впервые удалось объединить математически представление

различных уровней регуляции процессов, от молекулярно-генетического до системного, что в течение длительного времени оставалось одной из ключевых задач системной биологии. Особенно впечатляет конструктивный подход и средства математического описания генетически-контролируемых процессов метаболизма, режимов изменения ансамбля генов, подвижной активности клеток и влияния факторов окружения микробных сообществ. В дополнение к молекулярно-генетическим процессам, следует отметить средства моделирования физических процессов (перенос, диффузия, хемотаксис) в одно- двух- и трехмерных пространственных постановках. При этом, разработанный модульный принцип организации интегративного подхода к построению моделей эволюционной динамики сложных биологических систем, как систем с распределенными параметрами, позволяет использовать различные способы описания на основе реакционно-диффузионных уравнений, клеточно-автоматных представлений и уравнений биохимической кинетики. При построении интегративных моделей в качестве «элементарных» модулей могут использоваться математические описания различной природы, включая континуальное и дискретное представление систем, стохастическое и детерминистическое рассмотрение. Эффективно решена задача визуализации и анализа результатов исследований и суперкомпьютерная реализации библиотек моделей и методов

Органичным является введение понятия приспособленности микробных сообществ и адаптивного ландшафта приспособленности. Следует также отметить, что выполнена интеграция разработанного программного комплекса с существующими средствами моделирования генных сетей и базами генетических данных и химических веществ. Разработанная технология многослойного моделирования использована для исследования закономерностей эволюционной динамики гаплоидных микробных сообществ, а также, популяций диплоидных сложноорганизованных организмов. Соискателю удалось провести координатизацию таких понятий биологии как фенотип, генотип, состояние здоровья, и реализовать концепцию стратегий в виде модельных параметризаций законов изменения слоев и их взаимодействия, что является фундаментальным вкладом в развитие методологии математического моделирования, отвечающей глубине постановок задач системной биологии. Плодотворность, гибкость и практическая значимость разработанной методологии моделирования подтверждена результатами моделирования генетической эволюции определённых популяций человека с учетом социальных факторов.

Разработанный комплекс компьютерного моделирования и практика его применения имеют несомненную перспективу для приложений в задачах системной иммунологии, в частности, для исследования закономерностей ко-эволюции патогенов и клонального репертуара иммунной системы в ходе инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ-1, вирусный гепатит и др.

Результаты, представленные в автореферате Лашина С.А., широко опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах

WoS, Scopus, RSCI, и активно цитируются. В их числе - 27 статей (включая высокорейтинговые журналы первого/второго квартиля), а также 5 авторских свидетельств. По существу, разработанные программные комплексы стали принципиально новым аналитическим инструментом для моделирования и анализа структуры, функционирования и эволюции биотехнологически значимых штаммов микроорганизмов. В диссертационной работе создана оригинальная методология многомасштабного моделирования эволюционной динамики иерархически регулируемых биологических систем, которая легла в основу учебных курсов подготовки нового поколения исследователей в области математической биологии.

По автореферату имеются следующие замечания:

1. Не описаны численные методы, которые используются в разработанном программном комплексе для решения моделей переноса в различных пространственных постановках.
2. Параметры моделей приведены без указания размерностей. Калибровка моделей является важной частью разработки моделей, однако не указано, какие подходы реализованы или рекомендуются для оценивания параметров.
3. Программная реализация на высокопроизводительных ЭВМ с использованием современных технологий выполнена эффективно, что отражено в коэффициентах ускорения расчетов. Однако, было бы интересно обсудить характер масштабируемости времени решения типовых задач от числа процессоров и пределы его сокращения.
4. На стр. 26 вместо ссылки на Рис. 10, проведена ссылка на Рис. 7.

Несмотря на указанные замечания, автореферат позволяет составить ясное представление о высоком уровне проведенных исследований, чрезвычайной содержательности и вычислительной эффективности разработанной компьютерной технологии многоуровневого моделирования и анализа эволюции различных по сложности биологических систем, что позволило получить новые инструменты исследования поведения и прогнозирования причинно-следственных взаимоотношений в многомасштабных и многокомпонентных биологических системах, имеющие широкий потенциал для использования в задачах иммунологии, онкологии и эпидемиологии.

С учетом вышеизложенного, автореферат диссертации позволяет сделать вывод о том, что диссертация Лашина С.А. на тему «Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые научно обоснованные и практически реализованные компьютерные технологии решения задач математического моделирования эволюционной динамики сложных биологических систем.

В целом, диссертационная работа соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, 29.05.2017 № 650, 28.08.2017 № 1024, 01.10.2018 № 1168, ... ред. 18.03.2023), предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Лашин Сергей Александрович заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - Математическая биология, биоинформатика.

Доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт вычислительной
математики им. Г.И. Марчука» Российской академии наук (ИВМ РАН)

Г.А. Бочаров

27 сентября 2024 г.

Организация:

119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, ИВМ РАН

Телефон +7(495)9848120+3766

E-mail: g.bocharov@inm.ras.ru, gbocharov@gmail.com

Подпись сотрудника ИВМ РАН д.ф-м.н. Бочарова Г.А. заверяю:
Ученый секретарь ИВМ РАН,
профессор, доктор физико-математических наук

В.П. Шутяев

27 сентября 2024 г.

