

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **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.

Нельзя не согласиться с автором, что «исследование механизмов, лежащих в основе эволюционных процессов, является одной из важнейших задач современной биологии». При этом, при формулировке цели он отметил, что это исследование должно проходить с учетом структурно-функциональной организации биологических систем, вовлеченных в генетические, экосистемные и эволюционные процессы.

Действительно, общее направление эволюционных изменений задается давлением отбора, а скорость в среднем связана с интенсивностью мутагенеза. Но фенотип является отображением генотипа, и это отображение осуществляется через структуру макромолекул. Непосредственное создание структуры под требуемый фенотип невозможно, новые структуры формируются из предшественников в ходе эволюционных изменений, обеспечивающих изменение и возникновение функций, которые в конечном счете, подвергаются отбору. При этом свойства структуры накладывают ограничения на фенотипические проявления и определяют допустимые траектории эволюционного процесса, формируя ландшафт функции приспособленности, обобщенно характеризующей селективные преимущества вида.

В то же время изучение закономерностей эволюционных процессов на естественных биологических объектах встречает существенные трудности, среди которых основными являются время и уникальность. Характерные времена эволюционных изменений большинства таксонов превышают сто лет, при этом мы имеем всего одну реализацию эволюционного процесса, единственный эволюционный исход, что не позволяет применять один из мощнейших инструментов исследования – сравнительный анализ.

В таких условиях математические модели эволюции, учитывающие взаимодействие различных иерархических уровней организации живого, могут оказаться основным, если не единственным, инструментом исследования закономерностей эволюционных процессов. Разработке таких моделей и посвящена диссертационная работа С.А.Лашина.

В целом его работа производит впечатление очень тщательно выполненного исследования, важность которого подкреплена публикациями в представительных журналах. Однако специфический акцент в описании выполненной работы заставляет нас нарушить обычный порядок написания отзыва на реферат и сразу начать с замечаний, а завершить описанием достоинств работы.

1) Сразу приводит в замешательство предложенная формулировка цели "Теоретическое *ИССЛЕДОВАНИЕ* генетических, эволюционных и экосистемных процессов...". Дело в том, что если в качестве цели ставится "исследование" или "изучение" чего-либо, то в этом случае возникают сложности с оценкой выполненной работы.

На вопрос "достигнута ли заявленная в диссертации цель?", т.е. "исследованы ли генетические, эволюционные и экосистемные процессы?" на защите ожидается ответ: "Да, исследованы". Такой ответ предполагает, что эти процессы исследованы окончательно и добавить к осуществленному исследованию больше нечего. Очевидно, что такая ситуация просто не может возникнуть – вряд ли можно указать хоть какой-нибудь реальный объект научного исследования, который исследован в окончательной полноте, к которой нечего больше добавить. При таком понимании слова "исследован" не существует научных работ, где бы заявленная таким образом цель была достигнута.

Другое понимание слова "исследовать" это "проводить исследование", т.е. "поисследовать". Тогда вопрос должен звучать: "Занимались ли вы исследованием данного феномена?". Ответ очевиден: "Да, занимались, т.е. поисследовали". При таком понимании слова "исследовать" ответ на вопрос о достижении заявленной цели всегда звучит положительно, причем независимо от полученных результатов.

Получается, что такая поставка цели приводит к тому, что либо цель "исследование" никогда не может быть выполнена, либо она выполняется всегда, если, хоть что-то вообще делалось.

2) В разделе «Положения, выносимые на защиту» формулировка положения 2б: *«установлено, что эффективность влияния бактериофагов на структуру бактериальных сообществ в пространственно-распределенных средах обитания и скорость видообразования зависят от экологических факторов и состояния микробного сообщества в момент инвазии фага»* представляется малоинформативной. Вроде такая зависимость ожидается по умолчанию, и странно было бы ожидать иного. Действительно, научной сенсацией был бы результат, утверждающий, что эффективность влияния бактериофагов не зависит от экологических факторов и состояния микробного сообщества. Положение, выносимое на защиту, должно быть сформулировано более конкретно, чтобы был виден вклад в существующие представления об исследуемом объекте.

3) После создания, модель должна доказать свою адекватность путем сопоставления с известными экспериментальными закономерностями, то есть пройти валидизацию. Только после этого можно принимать во внимание генерируемые моделью результаты. К сожалению, в автореферате не удалось найти сопоставления модельных расчетов с реальными данными. В частности, в литературе описан уникальный эксперимент (Barrick et al., 2009)¹, который длился более 20 лет, и в ходе которого были отслежены эволюционные изменения в популяции *E.coli* в течение 40000 поколений. Были получены очень интересные результаты, так, например, мало кто ожидал, что постоянный темп накопления полезных мутаций может сопровождаться замедляющимся ростом приспособленности; или, что возможны весьма резкие скачки в соотношении темпов фиксации нейтральных и полезных мутаций. По какой причине была проигнорирована такая уникальная возможность проверки предлагаемой модели? А если такая проверка в диссертации приведена, то почему этот очень значимый результат не описан в автореферате?

4) В выводе 3а утверждается, что фаговая инфекция замедляет видообразование и стабилизирует систему в целом. В таком случае нужно как-то отнестись к экспериментальным данным, где показан противоположный эффект (Guillemet et al., 2022; Paterson et.al., 2010)²⁻³. Причем, одна из приведенных статей так и называется «Антагонистическая коэволюция ускоряет молекулярную эволюцию».

5) При описании трофических стратегий (формулы 1-3, стр.9) возникает когнитивный диссонанс относительно используемых терминов «специфические» и «неспецифические» субстраты. Так, согласно формуле (1), прирост численности зависит от произведения количества неспецифического субстрата, потребляемого клетками, на сумму специфических субстратов. Однако использование операции суммирования означает взаимозаменяемость субстратов, и тогда в чем их специфичность? Возникает

¹ Barrick J.E. et al. (2009) Genome evolution and adaptation in a long-term experiment with *Escherichia coli*. *Nature*. 461:1243–1247.

² Guillemet M. et al. (2022) Competition and coevolution drive the evolution and the diversification of CRISPR immunity. *Nature Ecology & Evolution*. 6:1480–1488.

³ Paterson S. Et al. (2010) Antagonistic coevolution accelerates molecular evolution. *Nature*. 464:275–278.

подозрение, что термин «неспецифический субстрат» соответствует понятию лимитирующий субстрат, но тогда, зачем придумывать новый термин.

б) Непонятно, на каком основании берется квадратный корень от произведения субстратов. Если обратиться к химической кинетике, то скорость двухсубстратной реакции пропорциональна произведению концентраций.

7) Далее, количества «неспецифического» и «специфических» субстратов, потребляемых клетками популяции, записаны в виде функций от численности популяции. Совсем не лишним было бы показать вид этих функций, чтобы просто иметь представление о свойствах предложенной трофической функции.

8) Формула (3) выглядит достаточно странно. Можно предположить, что она описывает эффект субстратного ингибирования. Но из формулы следует, что при достаточно больших концентрациях «нелимитирующих»(?) субстратов прирост численности сменится ее падением, вследствие гибели от избытка пищи. И опять же, совсем не указаны основания использования квадратного корня от суммы потребляемых специфических субстратов. Остается надеяться, что в диссертации эти основания приведены.

Далее, в непосредственном экспериментальном моделировании⁴⁻⁵ показано, что одна и та же функция – молекулярная рецепция, осуществляемая разными рецепторными белками с помощью участка, состоящего из 4 аминокислот, может быть реализована различными комбинациями разных аминокислот. Из 160 тыс. возможных комбинаций заданную функцию выполняют около 1% вариантов, при этом практически все функциональные варианты образуют единую сеть, по которой эволюционирующий белок в ходе мутаций может свободно перемещаться. Возникает вопрос об эквивалентности эволюционных исходов, когда выполнение одной и той же приспособительной функции может быть реализовано разными способами и на разных эволюционных траекториях.

Наличие такой эквивалентности, т.е. принципиальной невозможности эволюционных исходов о которой писал еще М.Эйген⁶ (стр. 207) и которая обсуждалась в ряде работ⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰, ставит серьезный вопрос о статусе получаемых на эволюционных моделях результатов. Вопрос о статусе результатов может быть дополнен более конкретными вопросами, напрямую связанными с практическим применением предложенного программного комплекса:

а) Как на полученные в работе результаты влияет выбор той или иной трофической функции?

б) Насколько ход эволюции зависит от конкретного вида межвидовых трофических взаимодействий?

⁴ Podgornaia A.I., Laub M.T. (2015) Pervasive degeneracy and epistasis in a protein-protein interface. *Science*. 347: 673–677.

⁵ Starr T.N., Picton L.K., Thornton J.W. (2017) Alternative evolutionary histories in the sequence space of an ancient protein. *Nature*. 549,409–413.

⁶ Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М.: Мир, 1973. – 216 с.

⁷ Барцев С.И., Барцева О.Д. Эвристические нейросетевые модели в биофизике: приложение к проблеме структурно-функционального соответствия. Красноярск: СФУ, 2010.– 115 с. ISBN 978-5-7638-2080-5.

⁸ Lobkovsky A. E., Koonin E. V. (2012) Replaying the tape of life: quantification of the predictability of evolution. *Frontiers in genetics*. 3, 246.

⁹ Orgogozo V. (2015) Replaying the tape of life in the twenty-first century. *Interface Focus*. 5:6, 57.

¹⁰ Bartsev S., Baturina P. (2019) A heuristic neural network model in the research of properties of evolutionary trajectories. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering* 537 042001, doi:10.1088/1757-899X/537/4/042001.

в) Насколько устойчивы полученные результаты по отношению к значениям параметров уже выбранной трофической функции?

Эти конкретные вопросы обусловлены тем, что возможных вариантов трофических функций известно достаточно много (например, вариантов трофических функций, учитывающих взаимную интерференцию хищников, предложено¹¹ более 10) и для практического использования разработанной многоуровневой модели она должна предсказывать, какое влияние на прогноз эволюционного процесса окажет выбор той или иной трофической функции.

Приведенные выше критические замечания облегчают формулировку положительных сторон выполненной С.А.Лашиным работы, возможно с той точки зрения, которой сам соискатель не уделял внимания.

Сергеем Александровичем разработан уникальный инструмент исследования не только и не столько реальных эволюционирующих систем, но как инструмент понимания нашего понимания эволюционных процессов на всех уровнях биологической иерархии. Ценным является не описание конкретных реализаций эволюционных исходов, значимость которого, по вышеуказанной причине, достаточно эфемерна, а сама возможность выявления закономерностей взаимодействия иерархических уровней, и оценки степени влияния наших представлений об экологических, генетических, этологических и пр. механизмах на нашу способность к адекватному описанию и прогнозу эволюционирующих систем. Разработанный комплекс компьютерных моделей позволяет получить обширный статистический материал по эволюционным траекториям и дает возможность оценить, какие результаты эволюции являются инвариантными к выбору модели, а какие чувствительны к этому выбору. При этом результаты вычислительных экспериментов можно сравнивать с реальными эволюционными исходами, как особого рода реперными данными. Не исключено, что результаты эволюционных вычислительных экспериментов позволят получить представление о том, что, насколько устойчива, и воспроизводима реализовавшаяся ветвь эволюции.

Разработанный комплекс компьютерных моделей является воплощением подхода, который был предложен Дж. фон Нейманом¹² и назван им *эвристическим методом*. Целью этого метода является не моделирование какой-либо конкретной биологической системы, а выявление удобных понятий, формулирование широко приложимых принципов и построение общей теории. В конкретном случае разработанные компьютерные модели дают возможность отследить структурно-функциональные взаимодействия и закономерности их проявления, как между соседними иерархическими уровнями биологической организации, так и по всей глубине иерархии, что представляется необходимым для генетико-эволюционных исследований. Эвристический подход соответствует традиционному научному методу «гипотеза-дедукция-эксперимент», в котором эксперимент становится вычислительным, что дает уникальные, недостижимые при исследовании реальных систем, возможности полного контроля всех переменных и взаимодействий в исследуемой системе.

Резюмируя можно сказать, что работа С.А.Лашина представляется очень важным начальным шагом в направлении создания и формирования нового направления к исследованию механизмов эволюции на всех уровнях организации живого. Кроме того, развитие данного направления может оказать влияние на общие представления об иерархических механизмах взаимодействия этих уровней, от генетического до

¹¹ Тютюнов Ю.В., Титова Л.И. (2018) От Лотки–Вольтерра к Ардити–Гинзбургу: 90 лет эволюции трофических функций. ЖОБ. 79(6):428–448.

¹² Фон Нейман Дж. Теория самовоспроизводящихся автоматов (закончено и отредактировано А. Бёрксом). М.:Мир, 1971. – С. 382.

экосистемного, что, по-видимому, является редким прецедентом в современных научных исследованиях, концентрирующихся на решении достаточно узких задач.

Не смотря на то, что разработка программных комплексов и обеспечение их функционирования в высокопроизводительных вычислительных системах относится скорее к области технических наук, научное наполнение этих комплексов требует и невозможно без широкой биологической эрудиции, которая и была продемонстрирована в автореферате и подкреплена апробацией на многочисленных конференциях Российского и международного уровней, а также публикациями в различных российских и зарубежных журналах, включая рекомендованных ВАК.

Считаем, что диссертация удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней и присвоения ученых званий», а автор работы С.А.Лашин заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Академик РАН, д.ф.-м.н.

А.Г.Дегерменджи

Гл.н.с. лаб. теор. биофизики ИБФ СО РАН
ФИЦ КНЦ СО РАН, д.ф.-м.н.

С.И.Барцев

30.09.2024

