

Отзыв

официального оппонента д.ф.-м.н., проф., член-корреспондента РАН
Макеева Всеволода Юрьевича
на диссертацию **Лашина Сергея Александровича** на тему
«Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов», на
соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Корректное и всестороннее описание биологических систем с помощью компьютерного моделирования требует разработки новых подходов, которые могли бы связать в единой модели данные, относящиеся к нескольким уровням биологической организации (уровни представленности аллельных вариантов в геноме, характеристик отдельных клеток, организмов и т.д., вплоть до целых экосистем). Особый интерес представляют методы моделирования эволюции биологических систем, т.к. экспериментальное исследование эволюционных процессов возможно, как правило, лишь для простейших организмов (бактерии, археи), и даже в этом случае требует больших временных (годы и десятилетия) и материальных затрат. Поэтому компьютерное моделирование является важным инструментом исследования эволюции биологических систем.

Актуальность исследований обусловлена тем, что за последние два десятилетия накоплено большое количество биологических данных, характеризующих биологические организмы на уровне отдельных молекул (прежде всего, данные высокопроизводительного секвенирования), и, возможно клеток. В то же время, реальный интерес представляет собой понимание и предсказание последствий присутствия тех или иных молекулярных вариантов в рамках сообществ организмов. В решении этой задачи могут помочь методы системной компьютерной биологии, одним из важных разделов которой является математическое и компьютерное моделирование.

Диссертация Лашина С.А. посвящена сложнейшей задаче разработки методов моделирования эволюции иерархически организованных биологических систем, таких как популяции и сообщества. Рассматриваются сообщества как одноклеточных гаплоидных, так и многоклеточных диплоидных организмов, причем рассмотрение ведется на разных уровнях биологической организации, включая молекулярно-генетический, клеточный, популяционный и экосистемный уровни. Производится разработка методов моделирования генетических, эволюционных и экосистемных процессов в биологических популяциях, обусловленных факторами, возникающими на

более "низких" уровнях биологической организации. Такой широкий и фундаментальный подход является по-своему уникальным и делает работу безусловно актуальной.

Значимость работы подтверждается тем, что в диссертационной работе изложены результаты приблизительно 15 лет труда, посвященного созданию технологии полимастшатбного моделирования функционирования и эволюции комплексных биологических систем, включающего разные уровни их организации. Все методы доведены до создания работающих программных комплексов, таких как «Гаплоидный Эволюционный конструктор» (ГЭК), «Диплоидный Эволюционный Конструктор» (ДЭК), а также набора систем агентно-ориентированного социологического моделирования, примером которых является комплекс «Популяционная генетика глухоты-симулятор» (PGD-S). Для моделирования вычислительно трудоемких задач разработаны решения с использованием суперкомпьютерных кластеров. Кроме того, для ГЭК выполнена интеграция с существующими средствами моделирования генных сетей и базами данных (Biomodels, CellML, SabioRK, MAMMOTH). Интеграция осуществляется в рамках стандарта Systems Biology Markup Language (SBML) с использованием сопутствующих программных средств; выполнена интеграция базы данных наименований химических веществ ChEBI, что включает результаты диссертации в контекст современной системной биологии.

Отдельную разработку представляет собой программный комплекс Microcosm, реализованный в агентно-ориентированной парадигме (с разрешением до отдельной клетки), который предназначен для исследования микробных сообществ относительно небольшого размера, и позволяет анализировать сложные явления, связанные с рассинхронизацией клеточных процессов и/или особых сигнальных путей, участвующих в формировании т.н. чувства кворума.

Подтверждением эффективности разработанных технологий моделирования и их конкретных реализаций являются содержательные биологические результаты, полученные с использованием разработанных технических решений, и опубликованные в большом количестве научных статей. Эти результаты, сформулированные в положениях, выносимых на защиту, включают в себя среди прочего моделирование эволюции как простейших организмов – бактерий, бактериальных сообществ и систем вида «фаг-бактерия», так и более сложных диплоидных организмов, включая человека. Результаты востребованы научным сообществом и обсуждались в рамках эволюции, функционирования и классификации сообществ бактерий

и бактериофагов, микробиомов коралловых экосистем, сообществ пищеварительных органов животных и т.д., что свидетельствует о высокой практической ценности разработанных подходов.

Выводы диссертационной работы согласуются как с данными, известными на момент разработки моделей и проведения численных экспериментов (включая валидацию на классических моделях теории эволюции, популяционной генетики и популяционной динамики), так и с данными, полученными позднее, в том числе и в работах других авторов. Это свидетельствует о прогностической силе моделей, предложенных Лашиным С.А. в диссертации. Таким образом, полученные в работе результаты являются достоверными, положения, выносимые на защиту, и выводы являются и обоснованными.

Структура работы: диссертационная работа Лашина С.А. состоит из введения, списка публикаций по теме диссертации, 4 глав, включающих обзор литературы и 3 главы с описанием результатов работы, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и 5 приложений. Объем работы составляет 331 страницу. В работе 93 иллюстрации и 41 таблица. Список литературы включает 349 наименований.

Введение включает в себя описание актуальности диссертационной работы, цели и задачи, задачи, фактический материал и методы исследования, включающий в себя краткое описание данных, параметров и ограничений, которые учитывались при разработке моделей, а также описание научной новизны результатов и положения, выносимые на защиту, теоретическую и практическую значимость работы.

Обзор литературы рассказывает о проблемах и перспективах моделирования эволюционно-биологических процессов и включает в себя описание математических и компьютерных моделей, используемых для их исследования таких уровней биологической организации как молекулярно-генетический уровень; клеточный уровень; уровень тканей и органов организма; организменный уровень; уровни популяций, экосистем и биоценозов. В завершении главы имеется Заключение по литературному обзору, в котором отмечается, что, хотя в совокупности имеющиеся модели охватывают практически все аспекты экологических и эволюционных процессов, сочетание экологической и эволюционной составляющих в рамках одной модели по-прежнему встречается достаточно редко. На этом основании делается вывод, что разработка методов моделирования сложных биологических систем, с учётом разномасштабных процессов, протекающих в этих системах, а также с учётом их эволюции – важная задача современной математической биологии, которая и решается в настоящей диссертации.

В трех последующих главах приведены результаты исследования – моделирование микробных сообществ (Глава 2), моделирование популяций диплоидных организмов (Глава 3) и моделирование эволюции популяций с учётом социальных факторов (Глава 4). Структура этих глав в целом единообразна; различие в объекте моделирования. Начало каждой результативной главы включает в себя краткое описание биологического объекта, имеющийся научный задел при его изучении, решенные и нерешенные проблемы в моделировании этого объекта. Далее описывается методика моделирования и её программная реализация. После подразделов по описанию разработанных методов, алгоритмов и программ идут разделы, описывающие содержательные биологические результаты, полученные с их использованием. Эти разделы включают несколько (от 2 до 4) подразделов, каждый из которых посвящён более глубокой проработке частной биологической задачи (например, моделированию эволюции в системе «прокариотическое сообщество – бактериофаг», «моделирование формирования и конкуренции популяций подвижных микроорганизмов с различными адаптационными стратегиями в периодически изменяющейся среде» и т.п.). Каждая результативная глава заканчивается заключением к главе, где суммируются приведённые результаты. Такая структура глав свидетельствует о едином системном подходе к разработке, верификации и применению методов компьютерного моделирования для решения задач системной биологии.

В заключении представлено обобщение полученных методических и содержательных биологических результатов диссертационной работы, оценены перспективы дальнейшего развития методов компьютерного моделирования и использования полученных биологических результатов.

Общенаучный вклад работы: текст диссертации свидетельствует, что это большое завершённое научное исследование, проведенное с учетом современного состояния системной биологии и в рамках единой концепции, выполненное на высоком научном уровне. Содержание автореферата соответствует тексту и основным положениям диссертации.

По теме диссертации опубликовано 106 научных работ, в том числе 27 статей в российских и зарубежных журналах из списка изданий, входящих в международные базы цитирования (WOS и Scopus), 4 главы в монографиях и 5 авторских свидетельства. Результаты исследования были представлены на более чем 35 научных конференциях в России и за рубежом.

Вопросы и замечания: к работе есть ряд вопросов и замечаний. Так, в Главе 2 описывается интеграция ПК ГЭК с существующими средствами моделирования генных сетей и базами данных (Biomodels, CellML, SabioRK,

МАММОТН) с помощью стандарта SBML, а также с базой данных наименований химических веществ ChEBI. Однако в дальнейшем эта функциональность программного комплекса нигде не описывается и в содержательных биологических результатах не упоминается. В связи с этим возникает вопрос, почему не были приведены результаты расчетов моделей с использованием этой функции (и была ли она вообще протестирована)?

Также в работе есть ряд опечаток и мелких стилистических ошибок, которые, впрочем, не влияют на общий высокий уровень работы.

Заключение: диссертация Лашина Сергея Александровича «Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а её автор, Лашин Сергей Александрович, безусловно достоин присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент



Макеев Всеволод Юрьевич

28.06.2024

д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН,
заведующий лабораторией системной
биологии и вычислительной генетики
ФГБУН «Институт общей генетики им.
Н.И. Вавилова Российской академии
наук»,
г. Москва

E-mail: vsevolod.makeev@gmail.com

Тел. +7 916 583 35 36

Подпись
удостоверяю

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Д. Б. Н

ГОРЯЧЕВА

И.И.

