

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Сергея Александровича Лашина «**Много-
уровневые компьютерные модели эволюционных процес-
сов**», представленную на соискание учёной степени док-
тора биологических наук по специальности 1.5.8 «Мате-
матическая биология, биоинформатика»

16 сентября 2024 г.

Актуальность Диссертационная работа Сергея Александровича Лашина посвящена моделированию эволюционных процессов, в которые вовлечено несколько уровней организации жизни. Самое общее обоснование актуальности работы состоит в том, что с одной стороны способность эволюционировать является одним из наиболее фундаментальных и универсальных свойств живого. С другой экспериментальное исследование этой способности, а именно - подробностей и общих законов весьма затруднено из-за долгого времени, которое занимают эволюционные процессы. Поэтому роль компьютерного моделирования в области эволюционных исследований исключительно велика. Несмотря на разнообразие моделей и подходов предложенных для различных частных случаев и разнообразных объектов/эволюционных историй, актуальной задачей остаётся корректное и всестороннее описание эволюционирующих биологических систем с помощью математического и компьютерного моделирования на основе разработки новых методов, которые могли бы связать в единой модели данные, относящиеся к нескольким уровням биологической организации. В рамках таких новых методов представляет научный интерес не только обеспечение соответствия новых моделей принципам Гримма и Бергера, сформулированных в их программной статье, но и расширение спектра областей их применения в биологии (в частности, учитывать молекулярно-генетический уровень).

Диссертация Лашина Сергея Александровича является примером такой работы. Она посвящена вопросам создания методов моделирования популяционно-генетических, динамико-популяционных и экологических процессов в популяциях сложноорганизованных организмов, их программной реализации и решению с помощью разработанных инструментов ряда биологических задач.

Цель работы состоит в теоретическом исследовании генетических, эволюционных и экосистемных процессов в популяциях с использованием компьютерного моделирования биологических систем с учётом их структурно-функциональной организации.

Поставленные в диссертации задачи согласуются с целью работы:

Основные задачи исследования:

1. Разработать методы моделирования эволюции сложных, иерархически организованных биологических систем – популяций и сообществ одноклеточных гаплоидных и многоклеточных диплоидных организмов с учётом таких уровней биологической организации как молекулярно-генетический, клеточный, популяционный, экосистемный.

2. Реализовать разработанные методы в виде универсальных программных комплексов, в том числе – высокопроизводительных версий, работающих на суперкомпьютерах.
3. Провести численные эксперименты по изучению эволюции микробных сообществ и популяций человека на основе разработанных программных комплексов.

Научная новизна Впервые на момент опубликования 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 были реализованы в программных комплексах «Гаплоидный Эволюционный конструктор 3D» и «Диплоидный Эволюционный Конструктор». Ключевой особенностью предложенных методов является то, что конструируемые с помощью конструкторов модели обладают многослойной архитектурой. Каждый слой представляет собой подмодель, ответственную за описание определённого уровня биологической организации: генетического, метаболического, популяционного и, наконец, экологического. Такая архитектура позволяет разрабатывать множество разных подмоделей для одного слоя, фактически создавая библиотеки подмоделей. Интерфейсы взаимодействия между подмоделями разных слоёв (в частности, входные и выходные данные) чётко специфицированы, следовательно при построении общей модели появляется возможность комбинирования различных сочетаний подмоделей разных слоёв, не накладывая жёстких ограничений на формализм, в котором записываются эти подмодели.

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

1. эволюции пространственно-гетерогенных микробных сообществ и сообществ вида фаг-бактерия;
2. влияния социальных факторов на распространение генетической глухоты в популяциях человека;
3. 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;
4. 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.

Структура диссертации

Диссертация С.А. Лашина имеет стандартную структуру, она состоит из введения, обзора литературы, результатов, разбитых на четыре главы в соответствии

задачами исследования (каждая из глав содержит описание методов исследования) обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы, содержащего 349 ссылок на первоисточники и 5 приложений. Работа изложена на 330 страницах, содержит 93 рисунка, 41 таблицу.

Введение Во Введении Сергей Александрович обосновывает проблему, актуальность, описывает степень разработанности темы исследования, формулирует положения, выносимые на защиту, отражает новизну и значимость диссертационной работы. Цель и задачи сформулированы четко. Определен личный вклад автора, степень достоверности и апробация результатов, а также приведены основные публикации автора по теме диссертации.

Обзор литературы В "Обзоре литературы" приводится описание основных иерархических уровней биологической организации (молекулярно-генетический, клеточный, тканевый/органный, организменный, популяционный, экологический /биоценотический). Эта глава также содержит обзор математических и компьютерных моделей, относящихся к этим уровням. Современные методы моделирования биологических систем 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 (или агентно-ориентированный = индивидуально-ориентированный) подходы с упомянутыми выше традиционными. Следует отметить, что сочетание экологической и эволюционной составляющих в рамках одной модели встречается весьма редко.

И традиционные подходы построения математических моделей, и имитационное моделирование, имеют определённые ограничения, существенные для такого объекта моделирования, как сложно организованная биологическая система, такая, например, как микробное сообщество. В первом случае это статичная структура модели: число уравнений, переменных и параметров модели в процессе расчёта не меняется. В случае имитационного моделирования проблема состоит в том, что модели весьма требовательны к размеру оперативной памяти, а также имеют большую вычислительную сложность. В заключение Главы 1 автор показывает, что разработка методов моделирования сложных иерархически организованных биологических систем, с учётом разномасштабных процессов, протекающих в этих системах, а также с учётом их эволюции – важная задача современной математической биологии. Не менее важной является задача разработки программных комплексов, позволяющих эффективно решать содержательные задачи биологии с помощью математического и компьютерного моделирования.

Результаты

Представление результатов структурировано, хорошо иллюстрировано.

Глава 2 посвящена описанию результатов 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 их реализации в виде программных комплексов «Гаплоидный эволюционный конструктор» (ГЭК) и «Microbial community simulator» (Microcosm). В этой главе описаны результаты применения Гаплоидного

эволюционного конструктора для моделирования популяционной динамики микроорганизмов в гомогенной среде переменного состава. Следует отметить, что в данной главе термин «популяция» используется не в общепринятом в генетике смысле, а именно «Популяция – характеризуется набором метаболических систем (модельных генов), отвечающих за то, какие субстраты и с какой скоростью клетки данной популяции способны потреблять и производить» и далее «Популяция – характеризуется набором метаболических систем (модельных генов), отвечающих за то, какие субстраты и с какой скоростью клетки данной популяции способны потреблять и производить» (см. «Замечания»).

Следует, однако, отметить, что в начале этой главы, а также в начале каждого из её разделов приводятся подробные описания моделей и их отличий от «базовой», а также определения терминов.

Вторая глава содержит 9 подразделов, каждый из которых посвящён результатам применения «Гаплоидного эволюционного конструктора» к определенному классу задач. При этом общей чертой всех задач является их многоуровневый характер. Решение этих задач позволили достичь серьезного прогресса в соответствующих областях.

Считаю необходимым отметить, что сильной стороной и вместе с тем некоторым ограничением использованного подхода к моделированию является выраженный «форвардный» характер моделей – возможность с их помощью рассчитать значительное число параметров набора «организмов» (объектов), образующихся в результате работы модели. Реализованный способ объектно-ориентированного моделирования оказался весьма эффективен для разработки оптимальных стратегий получения определенного результата в прикладных задачах биотехнологического характера и менее эффективен при объяснении механизмов тех или иных явлений в естественных популяциях (сообществах организмов). В последнем случае важным элементом анализа является наличие способа верификации модели или метода определения достоверности выводов на основе имеющегося набора экспериментальных результатов.

В **третьей главе** приводятся результаты решения ряда задач с помощью диплоидного эволюционного конструктора, позволяющего моделирование эволюционных сценариев для группы более сложных организмов. Также эта глава содержит подробное описание этого оригинального конструктора. В этом случае многоуровневый характер моделей более выражен, более сложной оказалась и программная реализация, что нашло отражение в появлении специального подраздела для описания поддержки высокопроизводительных вычислений. В целом же очевидно, ограничения, накладываемые производительностью компьютеров, не являлись важным приоритетом, что, однако, трудно считать недостатком. Разделы этой главы, посвященные результатам применения Диплоидного конструктора к реальным задачам доказывают, что реализованный подход приводит к интересным и далеко не всегда очевидным результатам.

Четвертая глава посвящена моделям, описывающим поведение «популяций» (по-моему, этот термин не очень удачен, точнее было бы «сообществ») с учетом социальных факторов. Под социальными факторами здесь подразумеваются поведенческие особенности, проявляющиеся при взаимодействии членов сообщества друг с другом, а также физические особенности, влияющие на роль индивидуума в социуме. Полученные результаты важны, интересны и могут принести существенную практическую пользу.

В «Заключении» суммированы результаты, полученные С.А. Лапиным и вошедшие в его диссертацию. В сумме они, очевидно доказывают, что объем, качество и несомненная новизна этих результатов более чем достаточны для присуждения ему степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика». Разработанные им и его сотрудниками программные продукты безусловно оригинальны и найдут себе применение и в его дальнейших исследованиях, и в работах других исследователей. Круг биологических задач впечатляюще широк и наверняка еще расширится в будущем.

Выводы Выводы сформулированы ясно и полно, они соответствуют целям и задачам.

Автореферат . Текст автореферата соответствует содержанию диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 27 статей в журналах из перечня ВАК.

Замечания и пожелания

1. Работа не свободна от оформительских ошибок. Например, в разделах 2.2.2 и 2.2.3 не пронумерованы формулы, которые требуются для понимания результатов моделирования;
2. Приутствует употребление одного и того же термина в разных смыслах. Это касается, в частности, такого фундаментального понятия как «популяция». В трех главах (2, 3 и 4) он используется в разных смыслах, которые определены (гл.2) но не оговорена область их применения. В главе 4 употребление этого термина сомнительно, поскольку основную роль играют не репродуктивные признаки, а социальные. По-моему, в этом случае лучше говорить о «сообществе»
3. Реализованный в работах Лапина подход к индивидуально-ориентированному моделированию, реализованный в «Конструкторах», позволяет следить за изменением большого количества популяционных параметров, таких как численность, возрастной состав, средняя способность к синтезу определенного метаболита и т.п., в результате создается возможность моделирования многочисленных сообществ и эффективно определять оптимальные сценарии, например, селекции. Однако я считаю, что отсутствие блока определения области достоверности при попытке использования конструкторов для ретроспективного поиска наилучших объяснений, наблюдаемых характеристик природных сообществ некоторым недостатком, который, однако, может быть исправлен относительно легко.

Последнее замечание является скорее пожеланием. В целом высказанные замечания носят в основном редакционный характер и не умаляют научного значения представленной работы.

Заключение

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Сергея Александровича Лапина «Многоуровневые компьютерные

модели эволюционных процессов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельным фундаментальным исследованием, которое выполнено на высоком научном и методическом уровне. По актуальности, новизне, степени обоснованности научных положений и выводов, а также по степени опубликованности основных результатов, эта диссертационная работа полностью отвечает всем требованиям пп. 9 — 11, 13 — 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор, Сергей Александрович Лашин заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика».

д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики
Лимнологического института СО РАН,
664033 Иркутск, ул. Улан-Баторская 3,
тел. (3952) 42-29-23,
Электронная почта: sherb@lin.irk.ru

 Д.Ю.Щербаков

Подпись заведующего лабораторией, д.б.н. Щербакова Д.Ю. ЗАВЕРЯЮ.
Ученый секретарь ЛИН СО РАН к.б.н. Максимова Н.В.

