



Федеральная служба
по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

Федеральное бюджетное учреждение науки
**Научно-исследовательский институт
системной биологии и медицины**
(ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора)

Научный проезд, дом 18, Москва, 117246
тел.: +7(495) 332-0101; факс: +7(495) 332-0102
E-mail: info@sysbiomed.ru

ОКПО 01897438, ОГРН 1027739834396
ИНН/КПП 7728021048/772801001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФБУН НИИ СБМ
Роспотребнадзора

Д.б.н., профессор, академик РАН
Говорун В.М.



«13» *февраля* 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на диссертационную работу **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

Актуальность диссертационной работы

Диссертационная работа Лашина С.А. представляет новое направление биоинформатики и математической биологии: разработка методов математического и компьютерного моделирования эволюционных процессов биологических систем, с учетом их иерархической организации, а также их программная реализация и апробация на различных биологических задачах. Актуальность этого нового направления научных исследований можно обозначить следующими пунктами.

Согласно известному афоризму Феодосия Григорьевича Добжанского: «Ничто в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции». Поэтому

исследование механизмов, лежащих в основе эволюционных процессов, продолжает быть одной из важнейших задач современной биологии. Однако, экспериментальное исследование эволюции затруднено для большинства таксонов: процессы макро- и микроэволюции протекают на интервалах от тысяч до миллионов лет и затрагивают множество организмов, популяций и биологических сообществ. В этой связи теоретическая биология, включающая как биоинформатику, так и математическую и системную компьютерную биологию, становится поставщиком инструментария для исследования эволюции. Таким инструментом является и математическое и компьютерное моделирование, развитию методов которого посвящена данная диссертационная работа. Разработка реалистичных многопараметрических моделей микро- и макроэволюционных процессов и видообразования, учитывающих влияние условий окружающей среды, экологических взаимодействий, генетических факторов и т.д. является важной задачей для математической биологии и биоинформатики XXI века.

Начало XXI века ознаменовалось значительным развитием высокопроизводительных методов полногеномного секвенирования ДНК, что открыло новые возможности для реконструкции сценариев эволюции бактерий, растений, животных и человека. Системное осмысление этих данных, сведение их в единую модель, невозможны без разработки методов нового поколения, позволяющих строить и исследовать компьютерные модели функционирования и эволюции сложных биологических систем, подобных предложенным в диссертации Лашина С.А. Поэтому методы моделирования, а также высокоэффективные компьютерные программы для такого моделирования, разработанные в рамках диссертации, являются важными этапами в решении как фундаментальных научных проблем теории эволюции, так и прикладных задач биотехнологии, эпидемиологии, медицины, экологии и т.д.

Разработанные методы и программы позволили получить нетривиальные биологические результаты, касающиеся влияния социальных

и экологических факторов на динамику генетического разнообразия популяций и сообществ, а также, влияния генетической структуры популяций на эволюцию экосистем.

Новизна исследования и полученных результатов

Характеризуя новизну рассматриваемого диссертационного исследования и его результатов, отметим впервые на момент опубликования были 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. Данные методы были реализованы в виде программных комплексов «Гаплоидный Эволюционный конструктор» (ГЭК), «Диплоидный Эволюционный Конструктор» (ДЭК) и «Population Genetics of Deafness – Simulator» (PGD-S). Отметим, что модели, представленные в работе Лашина С.А. и разработанные с использованием вышеупомянутых программ, в целом удовлетворяют принципам т.н. «моделирования нового поколения» (англ. next-generations modelling), сформулированным ранее классиками экологического моделирования Гриммом и Бергер, при этом расширяя спектр областей их применения в биологии, за счет учета нескольких дополнительных уровней биологической организации: метаболического и генетического.

Благодаря этим новшествам Лашину С.А. удалось впервые показать следующее:

1. Разработанные компьютерные методы построения и анализа иерархических многоуровневых моделей биологических систем, а также реализованные на их основе программные комплексы «Гаплоидный Эволюционный Конструктор» (ГЭК) и «Диплоидный Эволюционный Конструктор» (ДЭК) являются эффективными инструментами для решения как фундаментальных, так и прикладных задач различной направленности.

2. С помощью программного комплекса ГЭК, разработанного для моделирования функционирования и эволюции пространственно-

распределённых микробных сообществ с учетом диффузии метаболитов и двигательной активности бактерий в одно-, двух- и трёхмерном случаях, установлено, что

(а) экологические факторы способствуют поддержанию различных эволюционных стратегий развития пространственно-распределённых микробных сообществ, направленных как на усложнение, так и упрощение метаболизма микроорганизмов;

(б) эффективность влияния бактериофагов на структуру бактериальных сообществ в пространственно-распределённых средах обитания и скорость видообразования зависят от экологических факторов и состояния микробного сообщества в момент инвазии фага.

3. С помощью программного комплекса ДЭК, разработанного для моделирования эволюционно-генетических процессов в популяциях высокоорганизованных диплоидных организмов, установлено, что наличие регуляторных отрицательных обратных связей в генных сетях, отвечающих за приспособленность особей к условиям окружающей среды, способствует сохранению биоразнообразия популяции и формированию пула скрытой изменчивости — одного из важных факторов эволюции в изменяющихся условиях внешней среды.

4. На базе ДЭК разработан программный комплекс «PGD-S», позволяющий анализировать влияние социальных факторов на динамику распространения наследственных заболеваний в изолированных популяциях человека. С его помощью установлено, что увеличение частоты встречаемости наследственной глухоты в популяциях человека, обусловленной наличием аутосомно-рецессивного гена DFNB1A, связано с преимущественным заключением браков между глухими людьми. Показано, что в перспективе этот фактор может быть нивелирован ростом социального равенства глухих людей, о чем свидетельствуют результаты моделирования нейтрального отбора.

Ключевой особенностью предложенных Лашиным С.А. методов является то, что конструируемые модели обладают многоуровневой архитектурой, при этом каждый слой представляет собой подмодель, ответственную за описание своего уровня биологической организации. Такая архитектура позволяет разрабатывать множество разных подмоделей для одного слоя, фактически создавая библиотеки подмоделей. Это позволяет комбинировать различные сочетания подмоделей разных уровней, без наложений жестких ограничений на формализмы, с помощью которых описываются эти подмодели. Последнее позволяет описывать один слой, к примеру, с помощью ОДУ, а другой с помощью клеточных автоматов и является несомненной «изюминкой» работы. Другой такой «изюминкой» можно назвать ряд контринтуитивных биологических результатов, касающихся влияния социальных и экологических факторов на динамику генетического разнообразия популяций и сообществ, и наоборот, влияния генетической структуры популяций на эволюцию экосистем. В частности, в работе показывается схожее влияние локальных минимумов, относящихся к разным уровням биологической организации (генетическому и экологическому), на судьбу микробной популяции. При этом отмечается, что схожие результаты были получены не за счёт использования одинаковых или даже похожих уравнений, а за счёт построения механистической компьютерной модели, «основанной на первых принципах», что свидетельствует о существовании фундаментальных паттернов развития биологических систем. Эти паттерны могут успешно выявляться с помощью методов комплексного моделирования биологических систем, представленных в данной диссертации.

Все это вместе взятое убедительно свидетельствует о новизне предложенного соискателем направления математической биологии и биоинформатики и полученных в его рамках результатов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В рамках диссертационной работы Лашина С.А. было создано новое программное обеспечение для теоретических исследований микробной эволюции, моделирования эпидемических процессов, распространения генетических болезней. Работоспособность и применимость программных комплексов ГЭК, ДЭК, PGD-S была продемонстрирована им на примерах решения содержательных моделирования 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, эволюции генных сетей с регуляторными контурами, работающим по принципу отрицательной обратной связи. В частности, показано, что в популяциях носителей генных сетей с обратной связью существенно дольше сохраняется биоразнообразие, что при меняющихся условиях среды может играть существенную роль в сохранении популяции. Описание разработанных методов моделирования и программных комплексов, компьютерных моделей и результатов моделирования было опубликовано высокорейтинговыми научными журналами, что свидетельствует о высоком уровне проведенной работы. В связи с этим можно заключить, что представленные в диссертационной работе уникальные методы системной биологии и математического моделирования могут найти широкое применение в дальнейших научных, и, возможно, клинических исследованиях.

Разработанные Лашиным С.А. модели и результаты моделирования цитируются в работах по эволюции бактериофагов, их классификации; функционированию микробиомов коралловых экосистем; микробиоте кишечника человека, рубца жвачных животных Бразилии, отложений мангровых лесов, а также в работах по созданию компьютерных моделей патогенных бактерий сельскохозяйственных культур, что свидетельствует о том, что подобные модели помогают пониманию биологических механизмов функционирования и эволюции широкого класса биологических систем.

Наконец, представленные в диссертационной работе Лашина С.А. подходы к построению многоуровневых моделей иерархических биологических систем легли в основу работ, проводимых в ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Отметим работы по созданию информационно-компьютерной платформы для поддержки биоресурсных коллекций Российской Федерации и работы по построению математических моделей метаболизма и генетической регуляции биотехнологически значимых штаммов микроорганизмов на основе данных геномного секвенирования; работы по созданию информационно-компьютерной платформы для планирования экспериментов *in silico*.

В заключение отметим, что отдельные результаты диссертации Лашина С.А. использовались при чтении лекций и проведении практических занятий в рамках ряда учебных курсов Новосибирского Государственного Университета и курсов для аспирантов ИЦиГ СО РАН. В связи с этим было бы целесообразным включать материалы диссертации Лашина С.А. в учебные планы других ВУЗов Российской Федерации по специальности «1.5.8 - математическая биология, биоинформатика», а также в программы курсов повышения квалификации и факультативов на физических, естественно-научных, математических, информационно-технологических и медицинских факультетах ВУЗов.

Обоснованность и достоверность научных положений и заключений

Обоснованность и достоверность научных положений и заключений диссертации Лашина С.А. обеспечивается продуманным использованием современных биоинформатических методов, для которых были предложены существенные усовершенствования, оценением статистической значимости промежуточных и итоговых результатов, а также адекватным сравнением с независимыми данными других авторов.

Объективным свидетельством соответствия диссертации Лашина С.А. высокому мировому уровню математической биологии и биоинформатики является публикация её материалов в 5-ти главах в монографиях и 27-ми

статьях в высокорейтинговых журналах, индексируемых международными реферативными системами Scopus и/или Web of Science Core Collection.

Характеризуя личный вклад Лашина С.А., в настоящую диссертационную работу стоит отметить, что в 23 из 27 вышеуказанных публикаций он является первым автором или последним автором. Наконец, в остальных работах в качестве авторского вклада было отмечено выполнение соискателем: разработки программ; разработки математической модели; проведения вычислительных экспериментов и т.д. Все это вместе взятое свидетельствует об определяющем личном вкладе Лашина С.А. в его диссертационную работу по специальности «1.5.8 - математическая биология, биоинформатика».

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Рассматриваемая диссертационная работа объемом 331 машинописная страница построена по традиционному для работ по математической биологии плану, который включает «Введение» (21 стр.), главы «Обзор литературы» (32 стр.), «Моделирование микробных сообществ» (134 стр.), «Моделирование популяций диплоидных организмов» (45 стр.) и «Моделирование эволюции популяций с учётом социальных факторов» (31 стр.), а также обязательный раздел «Заключение», где Лашин С.А. на четырех страницах обобщил представленные результаты в основных выводах. Кроме того, в диссертации имеются списки публикаций автора по теме диссертации, сокращений и условных обозначений, а также цитируемой литературы, где указано 349 источников. Текст диссертационной работы является лаконичным, логичным, легким для чтения и восприятия, а также достаточно грамотным (обнаружено считанное количество опечаток). Диссертация содержит 93 иллюстрации и 41 таблицу, а также 5 приложений. Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации.

В обязательном разделе «Введение» Лашин С.А. обосновывает актуальность выбранного нового научного направления математической биологии и биоинформатики в качестве темы его диссертации. Далее

представлены цель диссертационного исследования и список задач, последовательное решение которых позволяет достичь эту цель, аргументировав это Положениями, выносимыми на защиту. Кроме того, в этом разделе соискатель охарактеризовал теоретическую и практическую значимость работы и степень новизны разработанных им методов и программного обеспечения, а также полученных с их помощью результатов. Далее, автор представляет свидетельства апробации этих результатов и приводит список грантов и проектов, в ходе выполнения которых эти результаты были получены. В завершении раздела Лашин С.А. дает общую характеристику объема, структуры и содержания своей диссертации, включая список публикации по теме исследования и свой личный вклад в них.

В главе «Обзор литературы: о проблемах и перспективах моделирования эволюционно-биологических процессов» Лашин С.А. знакомит читателя с уровнями биологической организации (молекулярно-генетическим, клеточным, тканевым/органным, организменным, популяционным и экологическим) и их взаимосвязью, а затем переходит к более детальному описанию перечисленных иерархических уровней и обзору математических и компьютерных моделей, используемых для их исследований. Подводя итог литературного обзора, автор констатирует отсутствие до настоящего момента в математической биологии методов моделирования, сочетающих экологическую и эволюционную составляющую в рамках одной модели и отмечает актуальность разработки методов моделирования сложных иерархически организованных биологических систем и соответствующих программных комплексов, позволяющих эффективно решать содержательные задачи биологии с помощью математического и компьютерного моделирования.

В самой объемной второй главе диссертации «Моделирование микробных сообществ» Лашин С.А. сначала последовательно представляет свои результаты по разработке методики моделирования микробных сообществ, основанной на концепции супериндивида, её реализации в виде

программного комплекса «Гаплоидный Эволюционный Конструктор – 3D» (ГЭК), включая модули для расчетов на суперкомпьютерных кластерах, и, наконец, содержательные биологические результаты, полученные с помощью ГЭК. Среди результатов: компьютерное моделирование эволюции микробной популяции – преодоление локальных минимумов при достижении пика на ландшафте приспособленности; моделирование формирования и конкуренции популяций подвижных микроорганизмов с различными адаптационными стратегиями в периодически изменяющейся среде; моделирование эволюции в популяциях подвижных микроорганизмов с различными адаптационными стратегиями в периодически изменяющейся среде; моделирование эволюции в системе «прокариотическое сообщество – бактериофаг». Затем он описывает методику моделирования микробных сообществ, основанную на агентно-ориентированной концепции, а также её программную реализацию в виде программного комплекса Microcosm, и его верификацию. В заключение главы 2 Лашин С.А. кратко суммирует основные результаты.

Глава 3 «Моделирование популяций диплоидных организмов» содержит описание разработки инструментария для теоретического исследования популяций более сложных живых организмов с диплоидной организацией генома и половым размножением – программного комплекса ДЭК, а также описание содержательных биологических результатов, полученных с его помощью. Содержательные биологические модели, приведённые в Главе 3, включают в себя как классические модели генетики популяций, разработанные с целью верификации ДЭК, так и ранее не исследованные модели популяций древних людей, модели инбридинга и аутбридинга в популяциях человека, и, наконец, модель эволюции генной сети с отрицательными обратными связями при разных типах отбора. Данная глава также заканчивается небольшим заключением, суммирующим основное содержание.

В заключительной главе 4 «Моделирование эволюции популяций с учётом социальных факторов» Лашин С.А. отмечает важность учёта

социально-биологических факторов наряду с генетическими и популяционными. Глава состоит из двух разделов: «Методы моделирования биологических популяций с учётом социальных факторов» и «Модель распространения генетической глухоты в популяциях людей с разными социально-демографическими структурами», второй из которых представляет особый интерес. В этом разделе Лашин С.А. описывает компьютерную модель распространения генетической глухоты в популяциях человека, учитывающую как генетические, так и социальные факторы. Модель предназначена для выявления того, как на распространение генетической глухоты влияет наличие жесткого языка и социальные предпочтения при выборе партнера для образования брака. В работе использовались данные по распространенности генетической глухоты в республике Якутия и некоторых регионах Сибири, полученные соискателем в соавторстве с коллегами из ИЦиГ СО РАН, а также из республик Саха-Якутия и Тыва. Для детального исследования данной модели Лашиным С.А. на основе программной платформы ДЭК был разработан специализированный программный комплекс PGD-S (Population Genetics of Deafness – Simulator). С помощью PGD-S были получены модели влияния социальных аспектов на распространение генетической глухоты (в частности, аутосомно-рецессивной глухоты 1A (DFNB1A)) в популяциях человека.

Все вышеперечисленное позволяет резюмировать успешное достижение соискателем цели его диссертационного исследования благодаря исчерпывающему решению всех поставленных им задач в полном объеме и констатировать завершенность работы. Выводы Лашина С.А. обобщают его оригинальные результаты так, как это сформулировано им в Положениях, выносимых на защиту.

Замечания по содержанию диссертации

Несмотря на общую высокую оценку диссертации Лашина С.А., к представлению материалов в ней возник ряд следующих незначительных замечаний.

В первой главе, посвященной обзору литературы, приводятся сведения о подходах к моделированию биологических систем. Хотелось бы видеть там описание вклада работ по моделированию в разработку теоретических положений в биологических науках и описание открытых биологических проблем, на решение которых направлены разработанные платформы моделирования.

Кроме того, в диссертации не удалось найти ответов на ряд вопросов, среди которых были такие:

1. В подразделе «2.6.5 Модули интеграции ПК ГЭК с существующими средствами моделирования генных сетей и базами данных» приведены результаты по интеграции ГЭК с SBML-моделями из таких баз данных как Biomodels и Sabio-RK. Осталось непонятно, тестировалась ли эта функция и, если да, почему не приведены результаты расчетов ГЭК со сторонними SBML-моделями?
2. Какие характерные оценки по времени выполнения и требования к вычислительным ресурсам у программного комплекса Microcosm? Отсутствует и сравнение производительности и результатов моделирования Microcosm с ГЭК.

В некоторых приводимых рисунках отсутствуют разбросы, отражающие стохастический характер получаемых результатов (например, рисунок 2.7.5 на странице 127, рисунок 2.7.23-2.7.25 на странице 175). Проводился ли многократный запуск модели, чтобы избежать влияния стохастических эффектов на получаемые выводы?

Досадно огорчает некоторая небрежность оформления диссертации: например, на странице 170 написано «Оранизация», на странице 219 «уходятна» и «написания нескольких многопоточной Cuda-версии версий», на странице 268, последняя строка, встречается слово «предствленных». Стр. 270 – «связанных».

Досадно огорчает некоторая небрежность оформления диссертации: например, на странице 170 написано «Оранизация», на странице 219 «уходятна» и «написания нескольких многопоточной Cuda-версии версий», на странице 268, последняя строка, встречается слово «предствленных». Стр. 270 – «связанных».

Тем не менее, эти замечания ни в коей мере не умаляют высокую оценку научного уровня диссертационной работы Лашина С.А., ее результатов и Положений, вынесенных им на защиту.

Заключение

Диссертационная работа Лашина Сергея Александровича на тему «Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов» представляет законченное научное исследование, выполненное соискателем на высоком методическом уровне, который обеспечил как создание оригинального программного обеспечения, так и получение с его помощью достоверных результатов. Автор обсудил эти результаты в сравнении с независимыми литературными данными и обобщил в качестве выводов, как это сформулировано в Положениях, вынесенных на защиту, обоснованность которых не вызывает сомнений. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа Лашина С.А. отвечает всем требованиям п.п. 9 -14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертацию был заслушан и утвержден на семинаре отдела молекулярной микробиологии и биоинформатики ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора (Протокол №5 от 15 мая 2024 года).

Отзыв подготовил:

ведущий научный сотрудник –
заведующий лаборатории цифрового
мониторинга здоровья человека ФБУН
НИИ СБМ Роспотребнадзора, к.б.н.
(1.5.8 – математическая биология,
биоинформатика),
e-mail: a.manolov@sysbiomed.ru



Александр Иванович Манолов

Руководитель отдела молекулярной
микробиологии и биоинформатики ФБУН
НИИ СБМ Роспотребнадзора, г.н.с.,
д.б.н., член-корреспондент РАН,
e-mail: ilinaen@sysbiomed.ru



Елена Николаевна Ильина

Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Почтовый адрес: 117246, Москва, Научный проезд, д. 18

Телефон: +7(495) 332-0101,

e-mail: info@sysbiomed.ru

Сайт: <https://sysbiomed.ru/>

Подпись Манолова А.И., Ильиной Е.Н. удостоверяю

11.06.2024

Ученый секретарь ФБУН

НИИ СБМ Роспотребнадзора



Белялетдинова И. Х.