

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 9 октября 2024 г. протокол № 12

О присуждении Лашину Сергею Александровичу

(гражданин РФ)

ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация Лашина С.А. «Многоуровневые компьютерные модели эволюционных процессов» по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 17.04.2024 г, протокол № 5, Диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Лашин Сергей Александрович, 1980 года рождения, окончил Новосибирский государственный университет по специальности «Прикладная математика и информатика» в 2003 году. В 2010 г. в диссертационном совете, созданном на базе ИЦиГ СО РАН, защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Математическое и компьютерное моделирование коэволюции сообществ одноклеточных гаплоидных организмов» и получил степень

кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 "Математическая биология, биоинформатика" (ДКН № 114977 от 02.07.2010). Работает в ИЦиГ СО РАН с 2003 года, в настоящее время в должности ведущего научного сотрудника сектора биоинформатики и информационных технологий в генетике ИЦиГ СО РАН.

Диссертация выполнена в секторе биоинформатики и информационных технологий в генетике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск, Россия.

Научный консультант: **Колчанов Николай Александрович**, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом системной биологии, научный руководитель ИЦиГ СО РАН, Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Макеев Всеволод Юрьевич**, доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией системной биологии и вычислительной генетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва.
2. **Фрисман Ефим Яковлевич**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории математического моделирования популяционных и экологических систем, научный руководитель ФГБУН Институт комплексного анализа региональных проблем Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Биробиджан.
3. **Щербаков Дмитрий Юрьевич**, доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией геносистематики ФГБУН Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБУН Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора), г. Москва в своем положительном заключении, подписанном к. б. н., в.н.с., заведующим лабораторией цифрового мониторинга здоровья человека Маноловым А.И. и д.б.н., чл.-корр. РАН, руководителем отдела молекулярной микробиологии и биоинформатики Ильиной Е.Н и утвержденном директором ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора, д.б.н., профессором, академиком РАН Говоруном В.М., указала, что «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 порядке присуждения 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).».

Соискатель имеет всего 239 научных трудов из них 106 по теме диссертации (включая тезисы), в том числе 27 статей в журналах из списка изданий, входящих в международные базы цитирования (Web of Science и общим объемом 240 страниц, 4 главы в монографиях, 5 авторских свидетельств В большинстве публикаций по теме диссертации автор являлся первым автором и/или автором для переписки. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значительные статьи Лашина С.А. по теме диссертации:

1. Лашин С.А., Матушкин Ю.Г., Суслов В.В., Колчанов Н.А. Эволюционные тренды в системах “прокариотическое сообщество” и “прокариотическое сообщество–фаг” // Генетика, 2011, т.47, №12, с. 1676–1685.
2. Lashin S.A., Matushkin Yu.G., Suslov V.V., Kolchanov N.A. Computer modeling of genome complexity variation trends in prokaryotic communities under varying habitat conditions // Ecological Modelling, 2012, Vol. 224, No.1, pp. 124-129, doi: 10.1016/j.ecolmodel.2011.11.004.
3. Klimenko A.I., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A., Lashin S.A. Bacteriophages affect evolution of bacterial communities in spatially distributed habitats: a simulation study // BMC Microbiol, 2016, 16 (Suppl 1):S10, DOI: 10.1186/s12866-015-0620-4.
4. Klimenko A.I., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A., Lashin S.A. Spatial heterogeneity promotes antagonistic evolutionary scenarios in microbial community explained by ecological stratification: a simulation study // Ecological modelling, 2019, V. 399, p. 66-76. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2019.02.007.
5. Лашин С. А., Мустафин З. С., Клименко А. И., Афонников Д. А., Матушкин Ю.Г. Компьютерное моделирование эволюции микробной популяции: преодоление локальных минимумов при достижении пика на ландшафте

приспособленности // Генетика, 2020, т. 56, № 2, с. 234–246, DOI: 10.31857/S0016675820020071.

6. Klimenko A.I., Matushkin Yu.G., Kolchanov N.A., Lashin S.A. Leave or Stay: Simulating Motility and Fitness of Microorganisms in Dynamic Aquatic Ecosystems // Biology. 2021. V10, N 10, P. 1019. DOI: 10.3390/biology10101019.
7. Romanov G.P., Smirnova A.A., Zamyatin V.I., Mukhin A.M., Kazantsev F.V., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Solovyev A.V., Fedorova S.A., Posukh O.L., Lashin S.A., Barashkov N.A. Agent-Based Modeling of Autosomal Recessive Deafness 1A (DFNB1A) Prevalence with Regard to Intensity of Selection Pressure in Isolated Human Population // Biology. 2022. 11(2), 257. DOI: 10.3390/biology11020257.

На автореферат диссертации поступило 6 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Дегерменджи А.Г., д.ф.-м.н., академик РАН и Барцев С.И., д.ф.-м.н., г.н.с., лаборатории теор. биофизики ИБФ СО РАН ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск.
2. Бочаров Г.А., д.ф.-м.н., старший научный сотрудник, в.н.с. ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук», г. Москва.
3. Букин Ю.С., к.б.н., с.н.с. лаборатории геносистематики ФГБУН «Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук», г. Иркутск.
4. Колесникова Т.Д., д.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной цитогенетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

5. Пальянов А.Ю., д.ф.-м.н., профессор, ФГБУН «Институт систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.
6. Шеховцов С.В., д.б.н., зав. сектором геногеографии Палеарктики ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области математической и системной биологии, моделирования биологических систем, популяционной и эволюционной генетики, имеют публикации в ведущих биологических и биоинформатических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одной из ключевых организаций, в которой активно проводятся исследования в области системной биологии отдельных микроорганизмов и микробиологических сообществ, моделирования распространения заболеваний в популяциях человека, разработки программ для моделирования биологических процессов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана принципиально новая методология моделирования эволюции микробных сообществ и популяций диплоидных организмов, обладающих иерархически организованной структурой, а также созданы средства математического описания этих структур, позволяющие в рамках одной модели и одного программного средства исследовать их функционирование с учетом всех уровней организации биологических систем – от молекулярно-генетического до экологического.

В рамках данной методологии разработаны оригинальные модели эволюции пространственно-гетерогенных микробных сообществ и сообществ типа фаг-бактерия, а также модели эволюции популяций диплоидных организмов под влиянием различных факторов.

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что впервые с помощью новых подходов к моделированию сложных многоуровневых биологических систем получены оригинальные результаты по влиянию бактериофагов и хемотаксической активности особей на эволюцию микробных сообществ, влиянию генных сетей, контролируемых по механизму обратной связи, на приспособленность особей диплоидных организмов к условиям окружающей среды, включая социальные факторы. Так, впервые показано, что такие экологические факторы, как неоднородность распределения питательных веществ в среде обитания, параметры их притока и оттока и пространственная организация среды способствуют поддержанию различных эволюционных стратегий развития пространственно-гетерогенных микробных сообществ, направленных как на усложнение, так и на упрощение метаболизма микроорганизмов. Показано, 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.

Показано, что эволюционная конкуренция между бактериями с различным типом движения создает определенные преимущества для низкоомобильных бактерий при заселении пространства вблизи источника питательных веществ и создания вокруг себя «биотической пустыни», которую не могут преодолеть бактерии с высокой хемотаксической активностью. Показано, что хемотаксис препятствует внедрению новых форм и снижает общую биомассу сообщества. Преимущество бактерий с высокой хемотаксической активностью над низкоомобильными зависит от баланса энергетических затрат на движение и доступности питательных веществ.

Показано, что появление у диплоидных организмов генных сетей, контролируемых по принципу негативной обратной связи, обеспечивает поддержание более высокого уровня биоразнообразия и в меняющихся условиях среды способствует сохранению популяции.

Установлено, что увеличение частоты встречаемости наследственной глухоты в популяциях человека, обусловленной наличием аутосомно-рецессивного гена *DFNB1A*, связано с преимущественным заключением браков между глухими людьми, что может быть нивелировано ростом социального равенства глухих людей, о чем свидетельствуют результаты моделирования нейтрального отбора.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны принципиально новые методологические подходы к моделированию эволюции сообществ одно- и многоклеточных организмов со сложной иерархической структурой, которые реализованы в виде многоуровневой модели, отдельные уровни которой (подмодели) имеют независимое формализованное описание, что позволяет их комбинировать в различных сочетаниях, не накладывая жёстких ограничений на формализмы, в которых эти подмодели записаны.

Разработаны программные комплексы «Гаплоидный Эволюционный Конструктор» (ГЭК) (АС № 2015662840), «Диплоидный Эволюционный Конструктор» (ДЭК) (АС № 2015662840) и «Популяционная генетика глухоты-симулятор» (PGD-S), позволяющие моделировать эволюцию сложных многоуровневых биологических систем. Программные комплексы доступны в сети Интернет (ГЭК – <https://sites.icgbio.ru/evol-constructor/>; ДЭК – <https://gitea-open.sysbio.ru/lashin/DEC>; PGD-S – <https://gitea-open.sysbio.ru/lashin/deaf2.0>) и могут быть использованы заинтересованными исследователями.

Разработанные в диссертационной работе подходы к построению моделей иерархических биологических систем использованы в ФИЦ ИЦиГ СО РАН при создании информационно-компьютерной платформы для поддержки биоресурсных коллекций РФ, а также в Курчатовском геномном центре ИЦиГ СО РАН при разработке моделей метаболизма биотехнологически значимых штаммов микроорганизмов на основе данных геномного секвенирования. Полученные результаты используются в образовательном процессе при

чтении лекций и проведении практических занятий в рамках учебных курсов по моделированию биологических процессов на Кафедре информационной биологии ФЕН НГУ (Новосибирск) и курсов для аспирантов ИЦиГ СО РАН.

Разработанные в рамках диссертационной работы методы и программы, а также полученные результаты представляют интерес для научно-исследовательских учреждений биологического и медицинского направления, связанных, например, с изучением закономерностей эволюции патогенов при различных инфекционных заболеваниях, таких как ВИЧ-1, вирусный гепатит и др., а также при создании штаммов-продуцентов в биотехнологических исследованиях.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы моделирования молекулярно-генетических систем, включая обобщённый химико-кинетический метод, обыкновенные дифференциальные уравнения и уравнения в частных производных, дискретно-автоматные модели генных сетей и др., а также методы разработки архитектуры программных комплексов, в то числе: язык C++ – для написания каркаса и вычислительного ядра приложений, платформа Qt (<https://www.qt.io/>) – для реализации графического интерфейса пользователя и многопоточных версий ГЭК с использованием библиотеки Qt Concurrent, библиотека OpenMP и программный интерфейс MPI – для реализации параллельных версий программных комплексов, работающих на рабочих станциях с многоядерными процессорами и на высокопроизводительных кластерах, соответственно, язык Python – для генерации отчётов, рисунков и т.п., язык SBML (<http://sbml.org/>) и библиотеки libSBML, sosLib – для импорта, экспорта, хранения и расчёта математических моделей, язык JavaScript и библиотека webix (<https://webix.com/>) – для реализации веб-версии ГЭК, системы контроля версий svn и github. Для обработки и анализа данных использованы методы статистического и кластерного анализа.

Оценка достоверности результатов выявила их обоснованность и воспроизводимость, которые подтверждаются использованием современных

методов моделирования динамики функционирования популяций на различных уровнях их организации, включая методы их программной реализации, а также оценкой статистической значимости полученных результатов и их сравнением с независимыми данными других авторов.

Разработанные модели широко цитируются в работах по эволюции бактериофагов и функционированию микробиомов различных экосистем, что свидетельствует о необходимости разработки подобных моделей для понимания механизмов функционирования и эволюции широкого класса биологических систем.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в постановке цели и задач исследований, планировании вычислительных экспериментов, разработке методов моделирования, проектировании и реализации программных комплексов, а также в обосновании выбора методов при решении конкретных задач, обработке данных, интерпретации и обобщении полученных результатов. В большинстве публикаций по теме диссертации автор являлся первым автором и/или автором для переписки.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 1 «Математическое и компьютерное моделирование живых систем: биомолекул, ферментативных реакций, метаболических и сигнальных путей, субклеточных структур, клеток, тканей, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов», п. 8 «Математическое и компьютерное моделирование эволюционных процессов в живой природе», п.9 «Математическое и компьютерное моделирование экологических систем» и п. 17 «Математическое и компьютерное моделирование эволюционных, молекулярно-генетических, экосистемных и биосферных процессов» паспорта научной специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

Диссертационный совет 09 октября 2024 г. принял решение присудить Лашину С.А. ученую степень доктора биологических наук за решение научной задачи, связанной с разработкой методов и подходов моделирования сложных иерархически организованных популяций гаплоидных и диплоидных видов организмов, а также программной реализацией этих методов и изучением с их помощью динамики популяционно-генетических, эволюционных и экосистемных процессов под влиянием различных факторов окружающей среды, включая распространение наследственных патологий в популяциях человека под влиянием социальных факторов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика (биологические науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель

диссертационного совета,

д.б.н., Академик РАН



Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

А.В. Кочетов

Т.М. Хлебодарова

09.10.2024 г.