

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию ПАЛЬЯНОВА Андрея Юрьевича "Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии", представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертационная работа А.Ю. Пальянова посвящена моделированию нервной и мышечной систем одного из простейших беспозвоночных – червячка *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). При изучении живых систем общепринятой является практика исследования достаточно простого организма, содержащего относительно небольшое число клеток того типа, который интересует исследователя. Таково, например, классическое исследование механизма передачи сигнала в нейроне, осуществленное Ходжкином и Хаксли на примере гигантского нейрона кальмара, а также исследование Эриком Канделем механизмов памяти на примере моллюска аплизии. Простейшие организмы обладают небольшим набором нервных и мышечных клеток, и исследования могут быть направлены на изучение механизмов взаимодействия между ними на основе фундаментальных законов поведения живых систем. Интерес мирового научного сообщества к исследованию и моделированию *C. elegans* весьма значителен – достижения ученых в этой области регулярно публикуются в высокорейтинговых международных журналах, включая, например, работы (Cook, Jarrel et al., *Nature*, 07.2019) и (Guang, Gong et al., *Science*, 01.2019). В духе сегодняшнего времени моделированием нервной деятельности и поведения *C. elegans* во всей полноте занимается международный коллектив исследователей проекта OpenWorm, который реализует при этом самые современные подходы на основе программной платформы с модульной архитектурой и открытым программным кодом. Диссертант А.Ю. Пальянов успешно работает в составе этого неформального коллектива, его работы признаются мировым сообществом и вписываются в общую концепцию исследования. Это доказывает актуальность и важность представленной работы.

Исследование Пальянова носит комплексный характер, что необходимо для содержательного изучения такого объекта как живая система. Исследуется три уровня функционирования *C. elegans*: моделирование динамики электрической активности отдельных нейронов, моделирование нервной системы *C. elegans*, состоящей из 302 нервных клеток, и моделирование мышечной активности червячка, которое связано с его взаимодействием с внешней средой. Для моделирования разработаны и апробированы различные алгоритмы, обеспечивающие хорошее совпадение результатов моделирования и натуральных данных, например, результатов видеосъемки активности различных органов червячка. Представленный в работе программный инструментарий включает в себя математические модели функционирования нервной и мышечной систем, программные коды, в том числе входящие в состав некоммерческого международного проекта OpenWorm, а также расчеты, моделирующие различные аспекты поведения *C. elegans*.

Таким образом, диссертационная работа А.Ю. Пальянова полностью соответствует паспорту специальности 05.13.18 – «математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Дадим краткое изложение основных результатов работы по главам.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы ее цели, представлены новизна результатов и личный вклад автора.

В Главе 1 обсуждаются проблемы и перспективы создания искусственных разумных систем, задачи моделирования процессов, происходящих в нервной системе. Эта глава носит общий характер и представляет подробный, интересный и разносторонний обзор по проблемам компьютерного моделирования нервной деятельности.

В Главе 2 описывается основной объект исследования – беспозвоночный организм *C. elegans*. Рассматривается структура его нервной системы, связи ее с сенсорной и мышечной системами. Описывается важный для проверки качества моделирования процесс взаимосвязи между регистрируемыми сигналами интенсивности флуоресценции нервных и мышечных клеток, внутриклеточной концентрацией ионов кальция в них и нейронной активностью. Далее излагается модель электрической активности нервной клетки и ее программная реализация. Используется общепринятая модель в виде эквивалентной электрической схемы.

В главе 3 рассматривается первая предложенная автором модель тела и мышечной системы *C. elegans*. Она отличается от предложенных ранее более сложной геометрией. Управление активностью такой живой композиции осуществляет присоединенный к ней фрагмент брюшной нервной цепочки. Этот результат автора является одним из наиболее ярких, он превосходит имеющиеся в мире аналогичные модели по следующим параметрам: более реалистичная геометрия поперечного сечения тела червячка, в которой правильно представлены и расположены все 95 мышечных клеток, учет длины нейронов для оценки затухания сигнала и времени его задержки, осуществление трехмерной визуализации движения тела, активности нервных и мышечных клеток и распространения сигналов между ними при моделировании. Эти результаты А.Ю. Пальянова являются важным этапом в области моделирования нервной и мышечной систем *C. elegans* при их сложном взаимодействии. Помимо вклада в математическое моделирование, они дают практический опыт для специалистов по анатомии и нейрофизиологии червячка.

В главе 4 описывается разработанная автором программная система нового поколения *Sibernetic*. Помимо решения конкретных задач моделирования *C. elegans*, эта система предоставляет широкие возможности для решения задач моделирования в области гидродинамики, механики сплошных сред, биомеханики, моделирования живых систем в целом. Подробно изложен применяемый в дальнейшем вычислительный метод PCISPH, предназначенный для моделирования движений сплошной среды и основанный на лагранжевом подходе к описанию движения. Этот метод является высокоэффективным, он был реализован в виде открытого исходного кода в составе программной системы *Sibernetic*. Реализована поддержка высокопроизводительных параллельных вычислений. Описываются численные эксперименты по моделированию движения червячка в различных ситуациях и в различных средах, проводится их сравнение с реальными экспериментами. Для моделирования движения в типичных режимах плавания в жидкости и ползания по поверхности слизистой среды типа агара были созданы соответствующие тесты. В этих экспериментах установлено хорошее соответствие между реальными движениями *C. elegans* не только для обычного режима плавания, но и для сложных режимов движения, в которых разные части тела червячка совершают осцилляции с разными частотами. Эффективно моделируются движения типа реверса, смены режима движения – с ползания на плавание –

при пересечении границы двух различных сред. Этот результат А.Ю. Пальянова является первым в мировой литературе, описывающим такие сложные движения для исследуемого организма.

Важным является то, что моделирование движения было бы достоверно проверено экспериментальным путем: сравнением визуализации движения *C. elegans* на видеосъемке с моделированием активности мышечных клеток в червячке. Разработанная методика является оригинальной и представляет большой интерес.

Глава 5 посвящена моделированию нейронной активности в нервной системе *C. elegans*. Рассматриваются многоуровневые структуры от нервной системы в целом до отдельных нейронов, ионных каналов и ионных токов. Представляют значительный интерес изложенные здесь результаты А.Ю. Пальянова о воспроизведении механизма генерации периодических сигналов мышечной клетки глоточной системы червячка посредством компьютерного моделирования на основе геометрических и электрофизиологических характеристик системы. Моделирование осуществляется на основе программного пакета NEURON, при этом данный пакет и *Sibernetics* работают в паре. Это позволяет моделировать как движения тела червячка, вызванные мышечной активностью, так и работу модели нервной системы, управляющей этой активностью. Тем самым реализуется двухступенчатая модель поведения, учитывающая как макропроявления объекта – его движения, так и тонкую внутреннюю деятельность.

В главе 6 излагается новый подход к исследованию процесса формирования белковой структуры, названный гидродинамическим. Его суть состоит в том, что набор различных траекторий изменения структуры белка в процессе самосборки (получаемый методом дискретной молекулярной динамики), представляется в виде континуального потока от начального развернутого состояния до стабильного нативного, в котором белок реализуется в организме, соответствующего минимуму свободной энергии. При таком подходе получается более детальная структура поверхности уровня свободной энергии. Это позволяет точнее оценить геометрию и величину барьера свободной энергии, что может существенно сказаться на процессе синтеза. Описанный подход – задел на будущее, поскольку у *C. elegans* насчитывается более четырехсот ионных каналов (которые состоят из одной или нескольких белковых молекул), и лишь для малого их числа к настоящему времени построены модели.

Можно сделать замечание общего характера, касающееся, скорее, методологии исследования. В работе моделируются известные факты поведения *C. elegans*, известные по наблюдениям за червячком, например, различные режимы движения. Основная функция математического моделирования состоит в предсказании, описании будущего состояния моделируемой системы. Пока что приведенные результаты описывают "то что есть и известно". Было бы очень интересно обнаружить какой-то факт поведения *C. elegans* впервые в результате математического моделирования, а затем проверить его на натуральных наблюдениях. Конечно, для живых систем, поведение которых отличается большой вариативностью, это скорее, общее пожелание.

Из приведенного обзора видно, что диссертационная работа А.Ю. Пальянова является существенным продвижением в задаче компьютерного моделирования поведения живых систем, одной из важных задач как математического моделирования, так и целого комплекса естественных наук. В ней дается решение важных проблем моделирования нервной и мышечной систем простейшего беспозвоночного *C. elegans*; впервые в мире решены задачи описания различных режимов движения червячка в различных средах, создано разностороннее программное обеспечение для решения этих задач. Исследования Пальянова выполнены на высоком научном уровне, что подтверждается его участием в международном проекте OpenWorm. Помимо фундаментального аспекта результаты А.Ю. Пальянова имеют и очевидные приложения, как в части разработки программного и вычислительного инструментария, так и для нейрофизиологии и анатомии беспозвоночных.

Результаты работы опубликованы в 14 статьях в рецензируемых изданиях, индексируемых в базах данных WoS, Scopus и в журналах из списка ВАК, они докладывались на представительных международных и российских конференциях, в том числе специально посвященных реализации проекта OpenWorm. Личный вклад А.Ю. Пальянова в совместных работах носит основополагающий, принципиальный характер. Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа написана подробно, в хорошем стиле. Достоверность изложенных результатов доказывается использованием тестовых расчетов, сравнением с экспериментальными натурными данными, сопоставлениями, в отдельных частных случаях с результатами, полученными другими авторами. Высокая степень обоснованности научных

положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достигнута благодаря использованию адекватных математических моделей (построенных с учетом детальных морфологических, нейробиологических и физических данных о моделируемых объектах), эффективной программной реализации средств моделирования, а также оптимизации параметров моделей для обеспечения наилучшего сходства между компьютерной симуляцией и реально наблюдаемыми явлениями.

Считаю, что работа А.Ю. Пальянова удовлетворяет всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 05.13.18 – "математическое моделирование, численные методы и комплексы программ", а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук.

Официальный оппонент,  
Д.ф.-м.н., заведующий лабораторией  
дифференциальных уравнений  
ИГиЛ СО РАН  
"10" сентября 2019 г.

А.П. Чупахин

Подпись А.П. Чупахина заверяю  
Ученый секретарь  
ИГиЛ СО РАН  
К.ф.-м.н.



И.В. Любашевская

Чупахин Александр Павлович  
Доктор физико-математических наук, специальность 01.02.05 – «Механика жидкости, газа и плазмы», заведующий лабораторией дифференциальных уравнений Федерального государственного учреждения науки Института гидродинамики им. М. А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук (ИГиЛ СО РАН).  
Электронная почта: [chupakhin@hydro.nsc.ru](mailto:chupakhin@hydro.nsc.ru)  
Рабочий телефон: 8(383)333-19-64

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, просп. академика Лаврентьева,15.  
Веб-сайт: <http://www.hydro.nsc.ru>  
Телефон: 8(383)333-16-12  
Факс: 8(383)333-16-12