

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Пальянова Андрея Юрьевича «Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии», представленную к защите в Диссертационном совете Д 003.061.02 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 важному, интересному и весьма перспективному направлению исследований современной кибернетики - построению компьютерной модели целого организма. В работе разрабатываются компьютерные средства для детального, биологически реалистичного моделирования одного из простейших беспозвоночных - круглого червя *C. elegans*, который используется в биологии как модельный организм для генетических и нейрофизиологических исследований. Многочисленные биологические факты об устройстве и функционировании круглого червя делают *C. elegans* весьма привлекательным объектом для компьютерного моделирования. Например, геном *C. elegans* полностью известен. Также идентифицированы мышечные клетки, приводящие в движение тело червя.

Нервная система *C. elegans* включает около 300 взаимодействующих друг с другом нервных клеток, связи между которыми экспериментально определены. Однако, несмотря на многолетние биологические исследования и моделирование, пока еще не удалось разработать удовлетворительную компьютерную модель нервной системы червя. Основные трудности связаны со специфическими особенностями физиологии *C. elegans*: многие биологические принципы функционирования клеток круглого червя существенно отличаются от других известных организмов, и требуются новые исследования для выяснения механизмов работы различных клеток *C. elegans*. Например, в «традиционных» нейронных системах известны детальные механизмы работы нейронов и генерации потенциалов действия. Но архитектура связей между нейронами, как правило, неизвестна. Для круглого червя все наоборот - известны все связи между нейронами, но физиологические механизмы их функционирования остаются неизвестными.

Хотя имеется много попыток компьютерного моделирования различных живых организмов, до настоящего времени не удалось построить биологически реалистичную компьютерную модель. Чрезвычайная сложность такой задачи определяется рядом причин:

1. Ограниченный характер или отсутствие биологических данных о подсистемах, составляющих организм.

2. Многочисленные трудности при разработке детальных многоуровневых моделей, требующие новых подходов к компьютерному моделированию.

Тем самым, работа А.Ю. Пальянова представляется актуальной и перспективной.

Широко известно, что в исследованиях нервной системы детальное компьютерное моделирование играет ключевую роль, поскольку компьютерные модели позволяют проверять гипотезы, формулируемые в биологических экспериментах. Кроме того, на основе моделирования формируются теоретические представления для дальнейшей экспериментальной проверки. Как стало ясно, изучение *C. elegans* является чрезвычайно сложной задачей, требующей усилий специалистов различных областей науки. Относительно недавно был организован международный проект OpenWorm с целью объединения усилий по созданию полной детальной компьютерной модели *C. elegans* - первого виртуального организма. А.Ю. Пальянов является одним из основных участников этого проекта. Программные средства, разработанные им в Институте информационных систем имени А.П. Ершова, вносят основной вклад в исследования по проекту наряду с

такими ведущими Британскими университетами, как Университет Кембриджа и Лондонский Университетский колледж (см. вэб-страницу проекта OpenWorm).

Следует отметить, что в мировой науке в настоящее время наблюдается значительное увеличение исследований, связанных с созданием детальных компьютерных моделей, близких к биологической реальности. Ожидается, что такие модели позволят понять теоретические принципы и механизмы работы нервной системы и других систем организма. К сожалению, число российских проектов в этом направлении весьма ограничено. Замечательно, что А.Ю. Пальянов выбрал для своих исследований компьютерное моделирование круглого червя и достиг в этом направлении существенных результатов мирового уровня. Тем самым, работы диссертанта продолжают исследования российской биокибернетической школы, начатые пионерскими работами А.А. Ляпунова, М.Л. Цетлина, И.М. Гельфанда и других классиков отечественной кибернетики. Работы А.Ю. Пальянова известны как в нашей стране, так и за рубежом, и способствуют утверждению приоритетов российской науки в современных биокибернетических исследованиях.

Из вышесказанного понятно, что диссертационная работа А.Ю. Пальянова является актуальной и новой.

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка литературы.

Введение объясняет актуальность и новизну работы, цели и задачи, методы их решения, формулирует положения, выносимые на защиту, и описывает другие характеристики диссертационной работы. Актуальность не вызывает сомнений, разработки А.Ю. Пальянова вызывают большой интерес и используются во многих лабораториях.

Глава 1 посвящена обзору компьютерного моделирования нервной системы и целого организма и, в частности, роли компьютерных моделей *C. elegans*. Наибольший интерес в этой главе представляет взгляды диссертанта на соотношение реалистичности и детальности моделей живых организмов и технических возможностей компьютерных систем для реализации крупномасштабных гипотетических проектов, включающих множество уровней моделирования (атомный, молекулярный, клеточный, сетевой и т.д.).

В главе 2 приводится критический обзор экспериментальных фактов, которые положены в основу разрабатываемых компьютерных моделей круглого червя. Рассматриваются сенсорные пути и нервная система, принимающая решения и управляющая мышечными клетками, которые приводят в движение тело червя. Как отмечалось выше, механизмы функционирования клеток нервной системы известны лишь частично, и в этой связи представляются интересными гипотезы, сформулированные в главе 2, их обсуждение и сопоставление с идеями и гипотезами других авторов. Также отметим обзор системных средств для биомеханического моделирования (Таблица 4). Приведенные в таблице данные представляют основные показатели существующих моделей и позволяют сравнить их с разработками диссертанта. Сравнение ясно показывает преимущества разработанных диссертантом методов и программных средств для моделирования биомеханики.

Главы 3 и 4, на мой взгляд, являются центральными главами диссертационной работы. В них представлены наиболее важные и значительные результаты диссертанта. Глава 3 посвящена описанию биомеханической модели круглого червя и сравнению результатов моделирования с экспериментальными данными. Глава 4 описывает программную систему, которая используется для компьютерного моделирования движений *C. elegans*.

Биомеханическая модель мышечной системы и тела плоского червя (глава 3), разработанная, реализованная и исследованная диссертантом, основана на многочисленных экспериментальных данных. Известно, что поведение червя включает два типа движений: *C. elegans* может плавать в жидкой среде и ползать по поверхности (в экспериментах *C. elegans* ползает по поверхности агара в чашке Петри). В соответствии с

экспериментальными представлениями о мышечных клетках, моделирование мышечной системы основано на системе пружин, управляемых сигналами, поступающими от клеток нервной системы. Разработанная модель движения также включает гидродинамическое описание плавания в жидкости с различной вязкостью, а также взаимодействие между движущимся телом и поверхностью в режиме ползания.

В главе 4 представлена разработанная диссертантом программная система компьютерного моделирования биомеханики беспозвоночных «Sibernetic», которая позволяет построить биомеханическую модель тела и мышечной системы, способную плавать или ползать по поверхности геля. Численное решение уравнений, включающих взаимодействие организма с внешней средой, является весьма сложной задачей, требующей значительных компьютерных ресурсов. Sibernetic позволяет моделировать движущиеся биологические объекты различной природы. В частности, изучаемая система *C. elegans* включает детальную трехмерную модель тела, представляемого как оболочка, заполненная жидкостью, на которую действуют силы сокращающихся мышечных клеток, приводящие тело в движение. Также система Sibernetic описывает взаимодействие движущегося тела с жидкостью при плавании или поверхностью геля при ползании. При разработке системы Sibernetic диссертант применяет современные численные методы и использует средства программирования, позволяющие значительно ускорить время прогонки модели. Так, например, используется система программирования OpenCL, которая позволяет использовать вычислительные мощности графической карты для распараллеливания программы. Разработанная система Sibernetic является универсальной и используется в диссертационном проекте для моделирования разнообразных ситуаций, например, смена ползания на плавание при переходе из одной среды в другую, прямое и обратное плавание и ползание, влияние характеристик мышечной системы на движение. Многие из результатов моделирования в системе Sibernetic являются пионерскими. Система доступна для использования через стандартные каналы обмена программным обеспечением. Нет сомнений, что эта система соответствует уровню международных стандартов программных систем моделирования и будет полезна многим исследователям (и уже используется ими).

Хочется отметить, что диссертант тщательно подходит к выбору многочисленных параметров биомеханической модели. Он использует многочисленные экспериментальные измерения тела и мышечных клеток, а кроме того, чтобы оценить недостающие параметры, диссертант разработал оригинальную систему компьютерных экспериментов, позволяющую выбрать наиболее подходящие значения этих параметров. Такой подход к деталям моделируемого объекта позволил диссертанту получить не только качественное, но и количественное соответствие с реальным объектом. Тем самым, биомеханическая модель позволила диссертанту смоделировать различные режимы плавания и ползания (в том числе, не рассматриваемые в биологической литературе) для последующей экспериментальной проверки. Замечательно, что эти компьютерные эксперименты позволили диссертанту выбрать из обсуждаемых в литературе наиболее вероятные механизмы управления движениями *C. elegans*, а также предложить новые теоретические принципы для последующей проверки в реальном эксперименте. Эта часть работы основана на одновременных записях движений тела и динамики распределения ионов кальция в теле *C. elegans*. Разработанные модели позволили повторить биологический эксперимент в компьютере и получить высокий уровень количественного совпадения как физических характеристик движения, так и биологических процессов.

Как мы отмечали выше, нейроны и мышечные клетки *C. elegans* имеют специфические особенности функционирования, в значительной мере отличающиеся от других систем, хорошо изученных в нейробиологии. Глава 5 посвящена моделированию нейронов активности *C. elegans* и вносит значительный вклад в понимание деталей работы нервной системы круглого червя. Особенность состоит в том, что в мембранах нейронов *C. elegans* отсутствуют натриевые каналы, играющие ключевую роль в генерации

импульса в большинстве нейронных систем. Ключевую роль в электрохимических процессах *C. elegans* играют ионы кальция.

Управление плаванием и ползанием требует, чтобы клетки работали в ритмическом (периодическом) режиме. При этом активности клеток должны быть скоординированы, чтобы образовалась волна возбуждения вдоль тела червя. Детали генерации ритмической активности в нервной системе *C. elegans* не выяснены. Моделирование в главе 5 ведется на разных уровнях: рассматриваются каналные токи, активности отдельных нейронов, а также активность нейронов сети в целом. Диссертант сформулировал интересную гипотезу, согласующуюся с некоторыми экспериментальными фактами: мышечные клетки генерируют ритмическую активность, которая усиливается и управляется нейронными сигналами. Для проверки гипотезы была разработана детальная компьютерная модель активности мышечной клетки. Оптимальные значения параметров выбирались с помощью подгонки результатов моделирования к экспериментальным записям экспериментов с фиксацией потенциала на мембране. Моделирование показало, что мышечная клетка может работать в периодическом режиме с частотой, близкой к наблюдаемой в эксперименте. Замечательно, что частота не постулируется в модели, а является результатом функционирования системы взаимодействующих клеток с «правильными» параметрами - выбор оптимальных параметров, близких к экспериментальным, позволил получить правильные значения частоты, что является дополнительным подтверждением близости модели к биологической реальности.

Глава 6 описывает интересные результаты исследования процесса формирования белковой структуры. Это исследование не относится напрямую к *C. elegans*, но может быть полезно при моделировании структуры ионных каналов на мембране клеток *C. elegans*. Предложен новый подход для получения нативной структуры белка на основе вычисления функции полной энергии и потоков на поверхности этой функции («гидродинамический» поход). Результаты исследования опубликованы в соавторстве с Нобелевским лауреатом М. Карплусом в ведущем международном физическом журнале *Physical Review Letters* (impact factor 9.2).

Заключение содержит перечисление разработанных методов и программных комплексов, многие из которых являются новыми оригинальными разработками.

Диссертация написана ясным языком и включает много иллюстраций, позволяющих лучше понять полученные результаты, а также несколько ссылок на видео, показывающие движение тела и динамику активности клеток *C. elegans*.

Критические замечания, которые можно сделать относительно диссертации, немногочисленны и носят технический характер. Отметим лишь небольшое число опечаток в тексте, а также некоторые погрешности в формулах (например, первая формула для производной функции  $A(r)$  на странице 101, а также неточности в обозначениях на странице 104). Также в качестве замечания-пожелания отметим относительно небольшое число публикаций диссертанта на английском языке в ведущих международных журналах. Диссертация содержит множество интересных результатов, уровень которых соответствует требованиям таких журналов. Результаты диссертации представлены на многих конференциях (как в России, так и за рубежом), но большинство российских конференций проводилось в Новосибирске. Чтобы шире проинформировать коллег в России, желательно представить результаты на Международной научно-технической конференции «Нейроинформатика», которая ежегодно проводится в Москве (МИФИ) и является ведущей конференцией в данной области исследований.

Указанные критические замечания не влияют на понимание сути, результатов и ценности работы.

Диссертация Пальянова Андрея Юрьевича представляет собой законченную исследовательскую работу высокого научного уровня. В диссертации представлены результаты актуального исследования, относящегося к биологически реалистичному моделированию целого организма на примере круглого червя. Результаты диссертанта

являются существенным вкладом в разработку численных алгоритмов и программных средств моделирования. Содержание работы в полной мере соответствует специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ. Выносимые на защиту положения в достаточной мере отражают суть проделанной работы. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

Диссертация представляет собой единое научное исследование, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

Таким образом, диссертация Пальянова Андрея Юрьевича «Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии» полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор диссертации безусловно заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник Института математических проблем биологии РАН – филиала Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр Института прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской Академии Наук»,  
Лаборатория нейронных сетей,  
доктор физико-математических наук по специальности 03.01.02 - биофизика



Борисюк Роман Матвеевич

28 августа 2019 г.

Рабочий телефон: +7(4967)730580

Электронная почта: roman@impb.ru

Подпись Р.М. Борисюка заверяю:

Ученый секретарь ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В.Келдыша РАН



к.ф.-м.н. Махортых Сергей Александрович



28 августа 2019 г.

Адрес ИМПБ РАН: 142290, Россия, г. Пущино, Московская область, ул. Институтская, 4

Телефон: +7(4967) 318504

Факс: +7(4967) 318500

Веб-сайт: www.impb.ru