

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 на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук
по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ

Актуальность темы исследования

Тематика диссертации Пальянова А.Ю. направлена на решение актуальной научной задачи – компьютерного моделирования биомеханики движения и активности нервной, мышечной и сенсорной систем нематоды *Caenorhabditis elegans*, первого многоклеточного организма, геном которого был полностью секвенирован. *C. elegans* имеет одну из самых простых нервных систем. Взрослая особь одного из полов состоит из 959 клеток, из них 95 мышечных, и имеет всего 302 нейрона, связи между которыми («коннектом») полностью описаны. В связи с этим *C. elegans* является удобным объектом для изучения механизмов управления движениями, передачи сигналов по нейронной сети, хемотаксиса и т.п. Считается, что это первый шаг на пути создания виртуального организма, а также создания искусственного разума в будущем.

Диссертант справедливо считает, что для адекватного решения этой проблемы «возникает необходимость оперировать уровнями рассмотрения системы от тела организма и его отдельных клеток до ионных каналов и белков, которые играют важную роль во множестве различных внутри- и внеклеточных процессов. Необходима также модель тела, снабженная сенсорной и мышечной системами под управлением нейронной сети, образующая в совокупности с виртуальной внешней средой самодостаточную нейроинформационную систему, подобную реальному

организму. До настоящего времени ни один биологический организм не был смоделирован подобным образом.»

С точки зрения биологии такой подход можно только приветствовать. В этом случае собирается и систематизируется вся имеющаяся информация о реально существующем объекте, и созданные и создаваемые диссертантом математические и вычислительные модели не только способствуют конечной цели – наделению в будущем компьютеров разумом, но и прямо сейчас являются средством изучения устройства и функционирования самого объекта, в данном случае *C. elegans*, и получения о нем нового биологического знания с максимальным учетом протекающих в нем механических, гидродинамических химических, молекулярных и электрофизиологических процессов, то есть на уровне, практически недоступном для традиционной биологии. Поэтому работа диссертанта далеко выходит за рамки заявленной специальности и ее научное значение в полном объеме еще предстоит оценить.

Научная новизна полученных результатов

Безусловно, биологически значимыми и новыми являются следующие результаты диссертации:

Разработка алгоритма генерации 3D модели тела *C. elegans* и связанной с ним мышечной системы, построенной по анатомическим данным с высоким разрешением.

Анализ современных экспериментальных данных об электрофизиологии, механизмах генерации и распространения сигналов в нервных и мышечных клетках *C. elegans* и разработка основанных на них моделей в системе NEURON.

Проектирование и реализация уникальной среды моделирования Sibernetica, ориентированной на задачи в области биомеханики движения беспозвоночных в физическом окружении, которое может содержать

жидкость, гель, эластичные объекты и статичные твердые тела, а также различные пространственные конфигурации на их основе.

Моделирование управления телом *C. elegans* только на уровне взаимодействия тела и мышечной системы с внешней средой или с подключением нервной системы.

Моделирование плавания *C. elegans* в объеме жидкости и ползания по поверхности геля, а также перехода между этими типами движения.

Применение «гидродинамического» подхода и получение информации о наличии барьера свободной энергии в процессе формирования стабильной структуры белка убиквитина, консервативного у эукариот.

Ценность полученных результатов для науки и практики

Ценность для научной теории

На момент публикации 3D модель тела *C. elegans* и связанной с ним мышечной системы, построенная по анатомическим данным с высоким разрешением и получившая название CyberElegans, превосходила уже имеющиеся в мире модели по следующим параметрам: воспроизведен профиль диаметра тела вдоль направления от головы к хвосту; в поперечном сечении тело представлено не квадратом, как в более ранних моделях, а более реалистичным восьмиугольником; первая трехмерная модель, в которой явным образом представлены и правильно расположены все 95 мышечных клеток, управляющих движением тела; при расчете распространения сигналов между нейронами учтены не только сами связи, но и их длина и, соответственно, затухание сигнала и его задержка во времени.

Созданная трехмерная модель тела и мышечной системы *C. elegans*, а также его физического окружения, позволила воспроизвести при симуляции в *Sibernetis* все основные паттерны движения и формы тела, характерные для реального *C. elegans*, а также значения величин, характеризующих эти движения – для режимов плавания и ползания. В частности, воспроизведены в симуляции результаты эксперимента по плаванию реального *C. elegans* в

двухчастотном режиме (частоты различались для головного и хвостового сегмента тела). Впервые в мире было продемонстрировано как ползание, так и плавание модели тела *C. elegans* в единой симуляции (смена режима движения происходит при пересечении границы двух различных сред).

Ценность для практики

Программный инструментарий *Sibernetic*, целью которого является биологически достоверное моделирование систем *C. elegans* и создание на его основе первого в мире виртуального организма, находится в свободном доступе в репозитории github.com/openworm/sibernetic и входит в состав некоммерческого международного проекта OpenWorm (www.openworm.org). Открытый исходный код, поддержка основных операционных систем (Windows/Linux/MacOS) и высокопроизводительных вычислений на основе OpenCL, а также интерфейс обмена данными с симулятором NEURON обуславливают высокую практическую ценность *Sibernetic* и перспективы его дальнейшего использования.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность результатов, полученных в диссертации, подтверждается строгой математической постановкой задач, адекватностью применяемого математического аппарата, устойчивостью разработанных соискателем приближенных методов, а также результатами практической апробации диссертации.

Достоверность разработанных моделей подтверждается в расчетах путем сравнения результатов с известными численными и экспериментальными данными при решении аналогичных задач; достоверность эффективности параллельных алгоритмов и прикладных программ подтверждается их практическим применением на высокопроизводительных вычислительных системах.

Замечания по диссертации и автореферату

Диссертант в шестой главе на примере формирования вторичной структуры белка убиквитина демонстрирует разработанные диссертантом совместно с соавторами и приводящие к новым и весьма интересным результатам новые возможности «гидродинамического» подхода. Для этого диссертант использует 3D-структуру стабильного нативного состояния убиквитина (1ubq.pdb), взятую из Protein Data Bank, но относящуюся к *H. sapiens*. Первые пять глав посвящены *C. elegans*, поэтому смена объекта выглядит несколько неожиданно. Поскольку вычислительные методы анализа процессов формирования структуры белков в будущем предполагается применить к проблеме изучения и моделирования структурных перестроек ионных каналов клетки в процессе их функционирования, то встает естественный вопрос, насколько эти результаты относятся к *C. elegans*. Понятно, что результаты должны быть близки, но насколько?

Мне кажется, этот вопрос можно было немного доработать. В Protein Data Bank для убиквитина *C. elegans* 3D-структуры, действительно, нет, и взять ее, к сожалению, пока неоткуда, но для 1ubq.pdb приведена первичная аминокислотная последовательность длины 76. В GenBank имеются два двухцепочных гомологичных протеина, NP_001029102.1 [UBA52, *H. sapiens*] и NP_499695.1 [ubq-2, *C. elegans*], оба длины 128, причем 1ubq.pdb для NP_001029102.1 является начальной цепью, а разница с начальной цепью NP_499695.1 составляет всего одну аминокислоту. В диссертации написано, что убиквитин очень консервативен у эукариот и что первичная аминокислотная последовательность полностью определяет вторичную структуру белка. Отсюда следует, что 3D-структуры убиквитина для обоих видов должны быть крайне близки и есть все основания результаты шестой главы для *H. sapiens* практически полностью перенести и на *C. elegans*, что и требуется.

Это замечание нисколько не снижает общей высокой оценки уровня диссертационной работы в целом и даже наоборот, и в этом случае подтверждает правоту автора диссертации.

Заключение

Основные положения диссертационной работы опубликованы в достаточном для докторской диссертации числе статей в индексируемых в международных базах цитирования журналах, доложены соискателем на ряде научных конференций и семинарах в известных российских и зарубежных научных центрах. Автореферат адекватно отражает основные результаты диссертации.

Личный вклад диссертанта состоит в самостоятельном выполнении практически всех этапов исследования. В работах, выполненных в соавторстве, вклад соавторов отмечен в тексте диссертации. Конфликт интересов отсутствует.

Диссертант принимал непосредственное участие в проектировании и реализации всех созданных в рамках работы над диссертацией программных средств, проведении с их помощью вычислительных экспериментов и расчетов, анализе полученных результатов и их интерпретации. Содержание диссертации и основные положения, выносимые на защиту, отражают персональный вклад автора в опубликованные работы. У автора отсутствует конфликт интересов с соавторами по публикациям.

Диссертационная работа Пальянова А.Ю. является завершенным научным исследованием, в котором глубоко разработаны теоретические положения, относящиеся к достаточно разным научным областям, от математики и программирования до физики, химии и биологии, поэтому их можно квалифицировать как совокупность научных достижений.

На основании вышеизложенного считаю, что данная работа полностью отвечает п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842, а ее автор, Пальянов Андрей Юрьевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярно-
генетических систем
ФИЦ ИЦИГ СО РАН,
доктор биологических наук
«03» сентября 2019 г.

Ефимов
Вадим Михайлович

Подпись В.М. Ефимова заверяю
Ученый секретарь
ФИЦ ИЦИГ СО РАН,
к.б.н.



Орлова
Галина Владимировна

Ефимов Вадим Михайлович
Доктор биологических наук, специальность 03.00.16 – экология (03.02.08- Экология)
Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических систем
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦИГ СО РАН).
e-mail: efimov@bionet.nsc.ru
тел.: +7(383) 363-49-63*1319

Адрес: 630090, Новосибирск, Россия, просп. акад. Лаврентьева,10.

Сайт: <http://www.bionet.nsc.ru>

Телефон: +7(383) 363-49-80

Факс: +7(383) 333-12-78