

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки

**ИНСТИТУТ МАТЕМАТИКИ
им. С.Л. Соболева
Сибирского отделения
Российской академии наук
(ИМ СО РАН)**

630090 Новосибирск, пр. Академика Коптюга, 4
Для телеграмм: Новосибирск, 90, Математика
Тел.: (8-383) 333-28-92. Факс: (8-383) 333-25-98
E-mail: im@math.nsc.ru

19.09.2019 № 250-2-33

На № 15301/25-07- от 03.07.2019
64

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт математики им. С.Л. Соболева

Сибирского отделения

Российской академии наук

д.ф.-м.н., академик

С.С.Гончаров



19 сентября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию

ПАЛЪЯНОВА Андрея Юрьевича

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

Актуальность темы диссертации. Данная работа посвящена созданию методов и программного аппарата для решения целого ^{ряда} задач по моделированию биологических процессов - передача нервных импульсов, движение, формирование структуры белков. Биологические системы обладают высоким уровнем сложности. При этом далеко не все процессы поддаются прямому изучению, так как соответствующие методы основаны на вмешательстве в организм. Поэтому особую значимость в развитии современной биологии приобретают методы математического моделирования. Адекватная математическая модель позволяет производить многократные симуляции при изменении параметров в широком диапазоне, решать обратные задачи и тем самым способствует уточнению научных представлений о функционировании биологических систем. Наряду с этим актуальность данной работы обусловлена выбором основного объекта для исследования. Нематода *C. elegans* является одним из самых простых многоклеточных организмов. Поэтому моделирование именно этого организма позволяет отработать и верифицировать методы и подходы для симуляции биологических процессов, которые в дальнейшем могут применяться для исследования других более сложных организмов. Актуальность выбранного направления подтверждается большим количеством научных работ в мире, посвященных близким вопросам. Ссылки на соответствующие статьи приведены в диссертации.

Научная новизна исследования. Все научные результаты, представленные в диссертации, являются новыми. Среди них в первую очередь следует упомянуть создание среды моделирования *Sibernetic*, ориентированной на решение задач моделирования движения беспозвоночных в различном физическом окружении, причем эта среда использована для моделирования движения *C. elegans*. Отметим, что результаты моделирования имеют хорошее соответствие с видеозаписями движения этих организмов. Такой уровень соответствия обусловлен тем, что помимо созданной 3D модели тела и мышечной системы нематоды, разработан и реализован алгоритм распознавания формы и извлечения данных об активности мышечных клеток. Помимо моделирования физического движения на основе анализа экспериментальных данных в системе *NEURON* создана модель распространения сигналов в нервных клетках *C. elegans*. Среди научных результатов, представленных в данной работе, несколько особняком стоит реализация "гидродинамического" подхода к моделированию формирования белковой структуры на примере белка убиквитина.

Научная и практическая значимость полученных результатов. Говоря о значении представленных результатов, необходимо остановиться на нескольких моментах. В первую очередь отметим то, что платформа *Sibernetic* находится в открытом доступе и входит в состав международного проекта *OpenWorm* по достоверному моделированию систем *C. elegans* и созданию виртуального организма. Платформа имеет широкие собственные возможности, а также может взаимодействовать с другими программами. Отсюда следует, что перспективы ее применения для дальнейших исследований весьма широки. Например, в качестве иллюстрации ее возможностей автор указывает на работу по созданию модели двухкамерного сердца, выполненную магистрантом НГУ под его руководством.

Самостоятельную научную значимость имеют результаты по моделированию нематоды *C. elegans* и её движения, так как являются необходимым этапом в изучении этого организма и способов его взаимодействия с окружающей средой. Кроме того, нельзя недооценивать научную и методическую значимость работ, направленных на определение параметров математической модели на основе экспериментальных данных, а также ее валидацию. Именно эти этапы исследования зачастую бывают наиболее сложными при моделировании биологических систем.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений подтверждается тем, что для их получения использовались современные данные о строении тела, электрической активности нервных и мышечных клеток, способах

движения нематоды *C. elegans*. Для решения математических задач и проведения расчетов использовались эффективные и надежные алгоритмы. Убедительным фактом в пользу обоснованности научных выводов говорят результаты валидации модели, то есть сравнение симуляции и видеосъемки реального организма, которое показало их хорошее качественное совпадение.

Апробация работы. Результаты диссертации были представлены в качестве докладов на многочисленных конференциях и семинарах международного и всероссийского уровня в России и за рубежом, начиная с 2009-го года.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания. Диссертация состоит из введения, шести глав и заключения. Содержит также обширный список литературы, включающий 287 наименований.

Первая глава представляет собой обзор современных работ, посвященных проблеме моделирования нервной системы и поведения живых организмов. В ней подробно говорится о достижениях, проблемах и перспективах в данной области знаний.

Вторая глава посвящена детальному рассмотрению ситуации с моделированием организма *C. elegans*, приводятся имеющиеся экспериментальные данные о его параметрах, проводится оценка их качества, сравниваются различные подходы к моделированию отдельных систем данного организма.

В третьей главе автор описывает свою механистическую 3D модель тела *C. elegans* под управлением фрагмента брюшной нервной цепочки, получившую название CyberElegans. Судя по всему, данную модель можно рассматривать как первый этап создания более сложной и совершенной модели. В работе не описываются подробно задействованные в данной модели математические методы, а также не приводится сравнение симуляции и реального движения организма. Однако, данная модель позволила автору диссертации воспроизвести не только поступательное, но и реверсивное движение нематоды, учесть при моделировании распространения нервного импульса его затухание по длине нейрона, а также выявить аспекты, которые необходимо было усовершенствовать в дальнейшем.

Четвертая глава посвящена описанию программной системы Sibernetica, которая позволяет решать разнообразные задачи в области гидродинамики и биомеханики. В основе данной системы лежит вычислительный метод PCISPH, предназначенный для моделирования движения несжимаемой жидкости, при этом среда представляется набором частиц (разделы 4.1). Данный метод реализован с использованием технологий параллельных вычислений (разделы 4.2, 4.6). Далее в работе описываются модификации

этого подхода для моделирования эластичных материалов, неподвижных границ, водонепроницаемых оболочек и др. (раздел 4.3). С использованием данного метода моделируется мышечная система *C. elegans* (раздел 4.4). В разделе 4.5 описываются численные эксперименты по симуляции движения *C. elegans* в различных ситуациях и, что особенно важно, сравнение их результатов с реальным движением организма. Продемонстрированы возможности системы *Sibernetic* при моделировании плавания и ползания *C. elegans*, а также смены режимов движения при пересечении границы двух сред. В разделе 4.7 приводятся результаты работы по дополнительной валидации модели тела и мышечной системы, для которой используются экспериментальные данные об активности мышечных клеток в процессе движения.

В пятой главе дается обзор современных данных о строении нервной системы *C. elegans* и рассматриваются особенности электрофизиологии ее нейронов. Описываются созданные в системе *NEURON* базовые модели нервной и мышечной клеток *C. elegans*, которые могут в дальнейшем использоваться при симуляциях в системе *Sibernetic* благодаря интерфейсу обмена данными.

Несколько особняком стоит Глава 6, посвященная реализации "гидродинамического" подхода для моделирования и анализа процесса формирования структуры белка. Однако, автор планирует в будущем связать эту работу с моделированием функционирования ионных каналов нервных и мышечных клеток *C. elegans*.

В целом работа представляет собой совокупность программных комплексов, направленных на моделирование различных аспектов нейронной активности и физического движения организма *C. elegans*, а также результаты математического моделирования, полученные при их использовании. Создание таких комплексов и проведение численных экспериментов является необходимым этапом развития биофизики в целом и исследования с помощью методов математического моделирования организма нематоды *C. elegans* в частности. В работе наличествуют не только эксперименты, верифицирующие работу программ, но и сравнение результатов моделирования и реального организма, которые позволяют убедиться в адекватности построенных компьютерных моделей, что придает работе законченный вид.

В качестве замечаний необходимо отметить следующие моменты.

1. Работа содержит огромное количество информации о параметрах и методах моделирования, так что местами их изложение становится недостаточно системным. Например, в Главе 3 есть сразу два раздела 3.2 и 3.5 с одинаковыми названиями.

2. При представлении некоторых программных систем недостаточно подробно излагается используемая математическая модель. В качестве примера можно привести моделирование отдельной мышцы в системе CyberElegans (раздел 3.1). В описании модели тела говорится, о точечных массах и пружинках. Но, судя по рис. 3.1. и 3.2., каждая точечная масса соединена с несколькими другими, и при этом не ясно, сжатие каких из них моделирует сжатие мышцы. Также не указано, как эти точечные массы взаимодействуют с моделью вязкой среды (раздел 3.4). Аналогичная ситуация в Главе 6 с представлением модели формирования структуры белка. Суть "гидродинамического" подхода описана весьма скудно, что не позволяет в полной мере оценить результаты моделирования.

3. В разделе 4.5.3 автор указывает на чувствительность результатов моделирования в системе Sibernetic к шагу интегрирования. Рисунки 4.18 - 4.20 вызывают вопрос, почему на них представлены результаты симуляций, для которых самый мелкий шаг по времени $0.3 \cdot 10^{-5}$, тогда как в дальнейшем автор определяет шаг интегрирования, обеспечивающий надежный результат счета, меньше чем $0.5 \cdot 10^{-6}$. Видимо, соображения, высказанные в данном разделе, требуют более глубокого исследования.

Сделанные частные замечания не снижают общую высокую научную оценку работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати. Всего по теме диссертации опубликовано 38 научных работ, 20 из них являются статьями в рецензируемых научных журналах, 14 работ опубликовано в изданиях, удовлетворяющих требованиям ВАК, 14 индексируются в системе SCOPUS, 13 - в системе Web of Science.

Заключение.

Диссертационная работа А.Ю. Пальянова выполнена на высоком научном уровне. Эта научно-квалификационная работа отражает результаты выполненных лично автором исследований на основе созданных им программных комплексов. Совокупность полученных результатов обеспечивает решение важной научной проблемы и может квалифицироваться как крупный вклад в выбранное научное направление. Работа содержит научно обоснованные алгоритмические и программные решения целого ряда задач, связанных с моделированием и исследованием биологических процессов. Диссертация имеет научную и практическую значимость, содержит рекомендации по дальнейшему использованию результатов работы.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертация «Методы и алгоритмы для решения ряда актуальных задач в области вычислительной нейробиологии, биомеханики и молекулярной биологии» Пальянова Андрея Юрьевича является законченным научным исследованием и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Диссертационная работа А.Ю. Пальянова и отзыв на нее обсуждены и одобрены на расширенном заседании семинара Лаборатории вычислительных проблем задач математической физики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук 06.09.2019 г., протокол № 10.

Отзыв составили сотрудники Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, д.ф.-м.н., профессор, зав.лаб. А.М. Блохин и к.ф.-м.н., с.н.с. Э.А. Бибердорф.

С.н.с. лаборатории
вычислительных проблем
задач математической физики,
к.ф.-м.н.,
01.01.07 - вычислительная математика

Элина Арнольдовна
Бибердорф

Заведующий лабораторией
вычислительных проблем
задач математической физики,
профессор, д.ф.-м.н.,
01.01.02 - дифференциальные уравнения,
динамические системы и оптимальное управление

Александр Михайлович
Блохин



Подпись *Э.А. Бибердорф*,
удостоверяю *А.М. Блохина*
Зав. орготделом
ИМ СО РАН
- 19. 09 2019г.

З. Киндалева