



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ  
Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УРО РАН)

Первомайская ул., 106,  
г. Екатеринбург, 620049  
Тел./факс (343) 374-00-70  
e-mail:secretar@iip.uran.ru

11.02.2019 № 16381/02 - 26

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Утверждаю

Заместитель директора по науке  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института иммунологии и физиологии  
Уральского отделения Российской  
академии наук,

доктор биологических наук

И.Г. Данилова

«11» февраля 2019 года



## ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу  
Форгани Маджида Али «Математическое моделирование  
антигенного сходства штаммов вируса гриппа с помощью  
вейвлет-преобразования», представленную на соискание  
учёной степени кандидата физико-математических наук по  
специальности 05.13.18 – «математическое  
моделирование, численные методы и комплексы  
программ»

### Актуальность темы диссертации

В диссертации рассматриваются задачи моделирования и  
прогнозирования антигенного сходства между штаммами вируса гриппа на  
основе последовательности белка гемагглютинина. Измерение степени  
антигенного сходства между штаммами вируса гриппа необходимо при  
создании эффективной вакцины против гриппа. Кроме этого, данная задача

относится к известному направлению изучения антигенной эволюции. Так как проведение лабораторной процедуры для измерения антигенного сходства является долгосрочным и трудоемким процессом, прогнозирование сходства на основе генетической последовательности позволяет сохранить время и более эффективно действовать в борьбе с вирусом.

Один из известных факторов для решения такого типа задач – это корреляция между заменой аминокислоты в конкретных участках белка (таких как антигенные участки и рецепторы-связывания) и степенью сходства, полученной в результате лабораторной процедуры. Помимо этого, в классических решениях используются данные, полученные из филогенетического анализа.

Целью работы является разработка модели для прогнозирования степени сходства между штаммами вируса на основе последовательности белка, анализ и визуализация потенциальных участков, коррелирующих с антигенностью вируса.

В сравнении с классическими подходами, соискатель для решения задачи не использует методы, основанные на филогенетическом или эпидемиологическом анализе, а строит модель с помощью оцифровки аминокислотной последовательности и применением преобразования вейвлет-пакета.

### **Содержание работы**

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, двух приложений и списка литературы. В общем объем работы составляет 174 страницы. Список литературы содержит 154 наименования.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, предоставлен обзор по данной теме, формулируется цель и задачи исследования, рассматривается вопрос научной новизны, теоретической и практической ценности проведенных исследований, перечислены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена постановке математической задачи и выбору типа модели. В ней формируется модель и определяются виды переменных. Так как база данных, используемая в диссертационной работе, имеет

повторные записи, соискатель использует линейную модель смешанных эффектов. Такой тип модели ранее был использован другими исследователями и показал эффективность в решении подобных задач для вируса гриппа и ящура.

Во второй главе рассмотрены вопросы оцифровки аминокислотной последовательности белка, извлечения признаков и выбора более значимого признака для модели. Чтобы применить методы обработки сигналов, соискатель использует свойство аминокислоты из базы данных AAindex и заменяет каждую аминокислоту на индекс соответствующего свойства. После получения численного сигнала соискатель применяет преобразование вейвлет-пакета, чтобы для каждой точки в сигнале получить ее представление в разных частотных подполосах декомпозиции вейвлет-пакета. Основная идея заключается в том, что соискатель сохраняет порядок численного представления точки сигнала, применяя декомпозицию вейвлет-пакета. Таким образом, Форгани М.А. разбивает значение точки сигнала на мелкие значения, которые чувствительны к порядку нахождения соседей целевой точки сигнала. Это позволяет определить разные расстояния между двумя аминокислотами конкретной позиции в последовательности белка двух штаммов вируса. Для поиска наилучшего расстояния соискатель применяет эвристический поиск наискорейшего восхождения к вершине. Математическое доказательство денного похода основывается на теории вейвлета и предоставлено в виде нескольких утверждений.

Третья глава описывает программный комплекс, разработанный автором диссертации для прогнозирования степени антигенного сходства между штаммами вируса гриппа. Комплекс написан на Матлаб. Дополнительно был добавлен модуль визуализации, который предоставляет отображение коррелирующих участков на поверхности белка. Реализация программного комплекса на базе данных анализа ингибирования гемагглютинации субтипа H1N1, показала, что ошибка моделирования оказалась меньше, чем в аналогичной модели, созданной Harvey и соавт. Это показывает эффективность предлагаемой соискателем модели.

В заключении диссертации приведены итоги работы и перспективы дальнейшего развития исследований по теме диссертации.

### **Научная новизна полученных результатов**

Основные результаты работы являются новыми. Метод декомпозиции вейвлет-частиц это общий подход, с помощью которого можно изучать влияние происходящей мутации в конкретной позиции на фенотип. Его можно использовать при моделировании в других задачах, где фенотип связан с мутацией в генетической последовательности. С помощью данного подхода возможно учитывать эффект соседства аминокислоты по ходу моделирования. Полученные результаты обобщают и дополняют результаты предыдущих работ по теме.

Соискатель использовал широкий спектр физико-химических индексов для оцифровки аминокислотной последовательности белка, что дает возможность рассмотреть отношение изменений физико-химических характеристик белка с фенотипом.

Разработанный метод позволяет учитывать эффект соседства, который влияет на вторичную и третичную структуру и фолдинг белка. Таким образом, реализация представленной модели показала увеличение точности в прогнозе антигенности вируса гриппа.

### **Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации**

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается соответствующими математическими доказательствами, основанными на методах математического моделирования, методов обработки сигналов, теории вейвлета, линейной модели смешанных эффектов, алгоритмов эвристического поиска, методов поиска с восхождением к вершине, метода многомерного шкалирования и методов вычислительной математики. Кроме того, результаты, полученные с помощью разработанных методов, согласуются с опубликованными результатами других исследователей в области математического моделирования и биологии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

К теоретической значимости работы можно отнести изучение влияния мутации в генетической последовательности на фенотип, а к практической

возможность своевременного создания и обновления эффективной вакцины против гриппа.

### **Соответствие паспорту специальности**

Содержание диссертации соответствует требованиям паспорта специальности 05.13.18 - «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ». Область исследований охватывает области исследований № 1,3,4,5 паспорта специальности:

- область исследований № 1 «Разработка новых математических методов моделирования объектов и явлений»;
- область исследований № 3 «Разработка, обоснование и тестирование эффективных вычислительных методов с применением современных компьютерных технологий»;
- область исследований № 4 «Реализация эффективных численных методов и алгоритмов в виде комплексов проблемно-ориентированных программ для проведения вычислительного эксперимента»;
- область исследований № 5 «Комплексные исследования научных и технических проблем с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента».

Ввиду преобладания математических методов в аппарате исследования и при получении результатов, а также соответствия диссертации четырем пунктам паспорта специальности (п. № 1,3,4,5), диссертацию следует отнести к отрасли физико-математических наук.

### **Рекомендации к практическому применению**

Предложенный программный комплекс может быть использован для прогнозирования антигенности вируса гриппа, своевременного создания, и обновления эффективной вакцины против гриппа, а также прогнозирования направления развития направления эволюции вируса.

### **Замечания ведущей организации**

1. В полученных результатах было бы лучше добавить анализ связи конкретного физико-химического свойства аминокислоты с антигенностью вируса гриппа.

2. Программный комплекс не запатентован.

3. Соискатель провел анализ выравнивания последовательности белка вне программного комплекса Матлаб, хотя имеется соответствующий пакет.

4. Было бы интересно увидеть результаты применения метода композиции вейвлет-частиц при моделировании других задач вирусологии.

5. В диссертации имеются грамматические и орфографические опечатки.

Указанные замечания носят, скорее, характер пожеланий и не снижают ценности проведенных исследований и общего хорошего впечатления от диссертационной работы.

### **Оценка диссертационной работы в целом**

В целом работа имеет высокую научную и практическую значимость. Все результаты работы являются новыми, интересными и достоверными, они дополняют и обобщают результаты предыдущих отечественных и зарубежных исследований. Диссертация выполнена на высоком уровне и является законченным научным исследованием в области математического моделирования, численных методов и комплексов программ. Основные результаты диссертации представлены на докладах, семинарах, отечественных и зарубежных конференциях и опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в системы цитирования Web of Science, Scopus, РИНЦ и рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

На основании сказанного, считаем, что диссертация соответствует всем требованиям п. 9 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ», а ее автор работы Форгани Маджид Али заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата физико-математических наук по

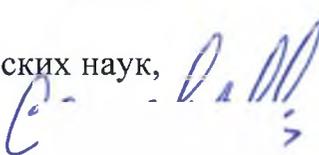
специальности 05.13.18 - «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ».

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании лаборатории математической физиологии 06 февраля 2019 года протокол № 1.

Отзыв подготовил  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории математической физиологии  
ИИФ УрО РАН  
доктор физико-математических наук

  
Леонид Борисович Кацнельсон

Заведующая  
лабораторией математической физиологии  
ИИФ УрО РАН  
доктор физико-математических наук,  
профессор

  
Соловьева Ольга Эдуардовна

Почтовый адрес:  
620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д.106  
Телефон: (343) 374-00-70  
leonidkatsnelson51@gmail.com

Подписи Л. Б. Кацнельсона и О.Э. Соловьевой заверяю

