

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 14 октября 2020 г. протокол № 20

О присуждении Казанцеву Федору Владимировичу
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Казанцева Ф.В. «Интегрированная информационно-компьютерная платформа для исследования молекулярно-генетических систем» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 20/07/2020 г, протокол № 12, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Казанцев Федор Владимирович, 1985 года рождения. В 2007 году окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск.

С 11.07.2007 г. по 05.07.2010г. обучался в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает младшим научным сотрудником в секторе компьютерного анализа и моделирования биологических

систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в секторе компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Лашин Сергей Александрович** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий сектором компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Щербаков Дмитрий Юрьевич** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией геносистематики, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Лимнологический институт СО РАН», г. Иркутск.
2. **Антонец Денис Викторович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник теоретического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения науки ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт прикладной

математики и механики (ФГАОУ ВО «СПбПУ»), г. Санкт-Петербург. В своём положительном заключении, подписанном ведущим научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории «Математической биологии и биоинформатики» Института Прикладной Математики и Механики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», кандидатом биологических наук К.Н. Козловым и утверждённом, чл.-корр. РАН, д.т.н., проректором по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» Сергеевым В.В., указало, что «Диссертационная работа Ф.В. Казанцева «Интегрированная информационно-компьютерная платформа для исследования молекулярно-генетических систем», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — Математическая биология, биоинформатика является завершённой научно-исследовательской работой в области математическое моделирование молекулярно-генетических систем, создания инструментов автоматизации реконструкции моделей. В результате выполнения работы был развит язык моделирования SiBML и созданы инструменты MGSmodeller, MGSgenerator и база данных MAMMOTh. С их помощью были построены и проанализированы модели распределения фитогормона ауксина по структуре клеток корня посредством белков транспортёров семейства PIN.

Проведённая научная экспертиза диссертации, автореферата и списка опубликованных работ даёт основание положительно оценить выполненное исследование с точки зрения актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, степени их достоверности и новизны. Основные идеи изложены ясно, выводы соответствуют результатам. Представленная работа по своей актуальности, научной новизне, соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении научных степеней», утверждённого постановлением Правительства, предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Казанцев Федор Владимирович заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании научного семинара научно-исследовательской лаборатории «Математической биологии и биоинформатики» ИПММ от «03» июля 2020 г.»

Соискатель имеет всего 17 публикации, из них 11 - по теме диссертации, общим объёмом 137 страниц, в том числе 6 статей, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, (Scopus, WoS), 55 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций, и 5 авторских свидетельств.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Pasternak T, Groot E, Kazantsev F, Teale W, Omelyanchuk N , Kovrizhnykh V, Palme K, Mironova V. Salicylic Acid Affects Root Meristem Patterning via Auxin Distribution in a Concentration-Dependent Manner // Plant Physiol 2019; 180: 1725–1739. DOI:10.1104/pp.19.00130 (IF: 6.305, WOS, SCOPUS)
2. Kazantsev F, Akberdin I, Lashin S, Ree N, Timonov V , Ratushny A , Khlebodarova T , Likhoshvai V. MAMMOTH: A new database for curated mathematical models of biomolecular systems // J Bioinform Comput Biol 2018; 16: 1740010. DOI:10.1142/S0219720017400108 (IF: 0.845, WOS, SCOPUS)
3. Казанцев Ф.В., Акбердин И.Р., Подколодный Н.Л., Лихошвай В.А. Новые возможности системы MGSmodeller // Вавиловский журнал генетики и селекции, том 16, № 4/1, октябрь 2012. с. 799-804 (БАК)
4. Mironova V.V., Novoselova E.S., Doroshkov A.V., Kazantsev F.V., Omelyanchuk N.A., Kochetov A.V., Mjolsness E., Likhoshvai V.A. Combined *in silico/in vivo* analysis of mechanisms providing for root apical meristem self-organization and maintenance. Annals of botany 2012. 110 (2). pp. 349-360. (IF: 3.449, WOS, SCOPUS)

5. Novoselova E.S., Mironova V.V., Omelyanchuk N.A., Kazantsev F.V., & Likhoshvai V. A. Mathematical modeling of auxin transport in protoxylem and protophloem of *Arabidopsis thaliana* root tips. Journal of bioinformatics and computational biology. J. Bioinform. Comput. Biol. 2013, V.11 DOI: 10.1142/S0219720013400106. (IF: 0.845, WOS, SCOPUS)

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Штокало Д.Н. – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Института систем информатики имени Ершова СО РАН (г. Новосибирск). Замечание: «В автореферате не отражен вклад автора в написание программного кода разрабатываемых приложений».
2. Резниченко Г.Ю. – д.ф.-м.н. профессор ФГБОУ ВО «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова» (г. Москва). Замечание: «Автору следовало бы более подробно описать в автореферате модели синтеза биоэтанола термофильными бактериями и механизмов дифференцировки эмбриональных стволовых клеток животных».
3. Ратушный А.В. – к.б.н. исполнительный директор отдела поисковых исследований клинической количественной фармакологии международной биофармацевтической компании Бристол Майерс Сквибб (г. Сиэтл, США).
4. Фрисман Е.Я – д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН главный научный сотрудник института комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН (г. Биробиджан).
5. Букин Ю.С. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории геносистематики ФГБУН Лимнологического института СО РАН (г. Иркутск). Замечание: «автореферат не содержит развернутого описания вклада автора в разработку программного комплекса, информации о использованных информационных технологий».

б. Колодкин А.Н. – к.б.н., исполнительный директор центра системной медицины (Люксембург)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оба оппонента являются компетентными специалистами в области математической биологии и биоинформатики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Университетов в нашей стране по изучению математической биологии и биоинформатики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана методика модульной реконструкции и анализа моделей иерархических многокомпарментных молекулярно-генетических систем (МГС). Создана информационно-компьютерная платформа, реализующая данную методику и представленная набором программ и базой моделей, которая обеспечивает разработку моделей, их генерацию, а также сохранение моделей целевых подсистем МГС для их повторного использования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что применительно к проблематике диссертации эффективно, с получением имеющих новизну результатов, использованы методология модульной реконструкции моделей и высокопроизводительные вычислительные методы для создания и анализа математических моделей распределения гормона ауксина в тканях корня растения. С их помощью впервые изучена динамика самоорганизации потоков ауксина в меристеме корня *Arabidopsis thaliana*, в том числе у растений-мутантов по генам, кодирующим белки-транспортеры ауксина PIN1, PIN2 и PIN3, и под влиянием внешних условий. **Доказано,** что ауксин-зависимый синтез белков-транспортеров PIN1, PIN2 и PIN3 в клетках меристемы способен формировать направленный поток ауксина по структуре тканей с итоговой локализацией в зоне покоящегося центра ниши ствольных клеток.

Изучено влияние нокаута генов *PIN2*, *PIN3*, *PIN2/PIN3*, кодирующих соответствующие белки-транспортеры, на формирование паттерна ауксина в меристеме корня. **Показано**, что достаточно наличия одного белка-транспортера ауксина для обеспечения формирования структуры ниши стволовых клеток корня, что позволяет **объяснить** феномен нормального развития корней у таких мутантов.

Изучено влияние экзогенной салициловой кислоты на развитие корня растения. **Теоретически обосновано**, что одновременное воздействие салициловой кислоты на активность белков-транспортеров и биосинтез ауксина способно сформировать правильное распределение ауксина в меристеме корня. **Впервые показано**, что низкие концентрации салициловой кислоты (10-50 мкмоль/литр) оказывают морфогенетический эффект на развитие корня *A. thaliana*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны программы MGSmodeller (АС №2008612820), MGSgenerator (АС №2008611941) и база данных MAMMOTH (АС №2011616329, АС №2012620054), эффективность практического применения которых для создания и исследования моделей со сложной иерархической компартментной организацией, включающих сотни взаимодействующих элементов, была подтверждена в процессе создания ряда моделей молекулярно-генетических систем. В том числе, моделей синтеза биоэтанола и молочной кислоты термофильными бактериями рода *Geobacillus* (АС №2014610722), регуляторных механизмов поддержания состояния плюрипотентности и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток мышцы *Mus musculus*, метаболизма гормона ауксина в клетке меристемы побега и транспортных потоков ауксина в структурах клеток корня растения, о чем сообщено в соответствующих публикациях, соавтором которых является соискатель.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты могут быть

использованы в научно-исследовательских учреждениях, изучающих закономерности биологических процессов методами математической биологии и биоинформатики, и рекомендованы для включения в учебные курсы по математической биологии и биотехнологии.

Разработанные соискателем модели меристемы корня *A. thaliana* используются в лаборатории молекулярно-генетических систем ФИЦ ИЦиГ СО РАН (Сектор системной биологии морфогенеза растений) при изучении влияния различных факторов внешней среды на развитие растений.

Созданная соискателем интернет-доступная база моделей MAMMOTH с коллекцией адаптированных элементарных подсистем дыхания *E. coli*, используется в образовательном процессе при подготовке магистров в рамках учебного плана курсов «Введение в информационную биологию», «Математические основы системной биологии: моделирование молекулярно-генетических систем» и «Информационные технологии и языки программирования 2», а также при проведении практических занятий в рамках начальной специализации «Системная биология и биоинформатика» кафедры информационной биологии факультета естественных наук Новосибирского государственного университета.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в работе использованы современные методы математического и компьютерного моделирования, позволяющие адекватно решать поставленные задачи.

Разработанные модели демонстрируют высокую воспроизводимость полученных результатов и их качественное соответствие опубликованным экспериментальным данным. Предсказанный морфогенетический эффект салициловой кислоты на развитие корня *A. thaliana* экспериментально подтвержден группой Клауса Пальма из Университета Фрайбурга (Германия).

Интерпретация полученных результатов учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в постановках задач, разработке методов, алгоритмов и программного обеспечения, построения моделей, выполнения вычислительных экспериментов и анализе результатов, обработке и интерпретации данных вычислительных экспериментов, участии в апробации результатов исследования и подготовке публикаций. Основные результаты получены автором самостоятельно. Экспериментальные данные предоставлены коллегами из Университета Фрайбурга (Германия).

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 1. «Математическое и компьютерное моделирование живых систем: субклеточных структур, клеток, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов.», п. 8. «Математические модели, численные методы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний», п. 9 «Организация, ведение и использование автоматизированных банков данных по биологии и медицине, в т.ч. банков междисциплинарных данных.» и п. 13. «Системы информационного обеспечения и поддержки биологических и медицинских исследований, включая анализ точек роста и тенденций развития научных направлений » паспорта специальностей 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 14 октября 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Казанцеву Федору Владимировичу учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

14.10.2020 г