

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник

Управления научной политики

и организации научных исследований



А.А.Федянин

«23» сентября 2018 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

**ЛАВРЕХИ ВИКТОРИИ ВАДИМОВНЫ**

«Компьютерный анализ и моделирование процессов формирования и поддержания структуры апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* L.», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 (Математическая биология, биоинформатика)

Работа В.В.Лаврехи посвящена изучению роли фитогормонов ауксина и цитокинина в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* L. Изучение роли фитогормонов в этих процессах является одной из фундаментальных задач физиологии растений. Подбор правильных концентраций и времени обработки ауксином и цитокинином является необходимым условием перевода тканей растений в клеточные культуры. Таким образом, тема диссертационной работы, безусловно, является весьма актуальной как с точки зрения фундаментальных проблем физиологии растений, так и с практической точки зрения.

В диссертации разработана математическая модель сложной регуляторной системы, описывающей механизмы формирования и поддержания структуры апикальной системы корня. Экспериментальная проверка адекватности модели осуществлена в серии экспериментов с использованием современных методов окрашивания ДНК и конфокальной микроскопии, а также количественного анализа трехмерных изображений кончика корней с визуализацией ядер клеток. Создана трехмерная карта распределения клеток в фазах митоза и репликации ДНК. Таким

образом, диссертация В.В.Лаврехи является примером системного исследования в биологии с использованием самых современных методов компьютерного моделирования, экспериментального исследования и информационных технологий.

Работа построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, две главы, в которых изложены результаты работы, заключение, выводы, список литературы из 127 наименований.

Первая глава представляет собой литературный обзор и занимает по объему почти половину диссертации. Обзор содержит сведения о стволовых клетках, структуре апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana*, клеточном цикле растений и роли ауксина и цитокина в развитии и росте корня растения. Обсуждаются пути передачи сигналов ауксина и цитокина, а также известные механизмы взаимодействия фитогормонов при поддержании структуры апикальной меристемы корня. Дан аналитический обзор моделей регуляции клеточных процессов у растения. В заключение сформулированы задачи работы. Обзор хорошо написан и представляет самостоятельную ценность.

Глава 2 посвящена формулировке модели, описывающей минимальный регуляторный контур контроля клеточного цикла растения фитогормонами ауксином и цитокинином, при котором может формироваться и поддерживаться пролиферационный домен меристемы корня в градиентах концентрации этих фитогормонов в соответствии с имеющимися экспериментальными данными. Сделан ряд упрощающих предположений, позволивших сформулировать модель минимального регуляторного контура клеточного цикла под контролем ауксина и цитокинина. Варианты регуляции фитогормонами ключевых переходов в клеточном цикле подобраны таким образом, чтобы в градиентах распределения концентрации фитогормонов сформировались экспериментально наблюдаемые профили митотической активности клеток. Для окончательной версии модели из восьми комбинаторных вариантов регуляции контрольных точек клеточного цикла выбран один, соответствующий экспериментальным данным. В качестве основы была взята модель самоорганизации распределения ауксина вдоль продольной оси корня по механизму отраженной волны, разработанная в работах В.А.Лихошвая, В.В.Мироновой. Модель значительно доработана, в частности, в части функции синтеза ауксина (введен нерегулируемый синтез ауксина) и правил экспрессии его белка-транспортера PIN1. В модель введен гормон цитокинин – процессы его синтеза, деградации и пассивного транспорта. На модели наблюдали формирование в градиентах концентраций ауксина и цитокинина трех доменов с принципиально различающейся кинетикой. Впервые показано, что пролиферационный домен формируется и сохраняется между максимумами концентраций ауксина с одной стороны, и цитокинина – с другой.

В главе 3 описаны результаты экспериментов, проведенных автором совместно с коллегами из Университета Фрайбурга на корнях *A thaliana*. Выполненный автором компьютерный и статистический анализ экспериментальных данных позволил получить трехмерные реконструкции окрашенных EdU ядер клеток в кончиках корней *A thaliana* и подтвердить предсказание модели о сокращении размера домена событий репликации ДНК



вследствие увеличения потока ауксина со стороны побега. Анализ реконструкции распределения ядер клеток в фазе митоза подтвердил предположение о сокращении размера пролиферационного домена вследствие увеличения потока цитокина со стороны побега. Исследование митотической активности для дикого типа и мутантных растений и сравнительный анализ карт распределений митозов подтвердили полученные на модели данные об увеличении длины пролиферационного домена меристемы в кончиках корней вследствие снижения концентрации цитокинина в корне или снижения чувствительности клеток к цитокинину.

Работа В.В.Лаврехи представляет собой хороший пример системного исследования в биологии, требующего глубокого знания биологического объекта и новейших экспериментальных методик и одновременно высокой квалификации автора в области математического моделирования и информационных технологий. Все полученные в диссертации результаты являются новыми, обоснованными и достоверными. Диссертация ясно и четко написана и хорошо иллюстрирована. Приведенные в диссертации результаты опубликованы в российских и международных научных изданиях и представлены на российских и международных научных конференциях. Автореферат и публикации соответствуют содержанию диссертации.

#### Замечания.

1. В диссертации имеется раздел «Заключение», где подводится итог сделанным исследованиям. Однако, как в автореферате, так и в диссертации отсутствует раздел «Обсуждение результатов», который был бы весьма уместен, в особенности учитывая комплексный характер работы. В частности, полезно было бы обсудить, каким образом результаты работы могут быть использованы при переводе тканей растений в клеточные культуры, о чем говорится в разделе «Теоретическая и практическая ценность» (с. 4 автореферата, с. 8 диссертации).
2. В списке публикаций по теме работы для тезисов под номерами 1,2,4 не указано место издания (проведения конференций), где была представлена работа.
3. На рис. 3.2, 3.8. 3.11, 3.15 в диссертации представлены обозначения типов клеток. В автореферате на рис. 5,6 и в подписях к ним типы клеток не обозначены, что затрудняет понимание содержания рисунков.
4. Таблицы 2.2- 2.9 гл.2. В столбцах, где указаны рассчитанные концентрации цитокинина и ауксина, представлены величины с точностью до пяти знаков после запятой. Возникает вопрос, насколько такая точность необходима при том, что модель носит качественный характер, что естественно для задачи моделирования процессов в биологическом объекте. В дальнейшем в гл. 3 проверяются в эксперименте качественные предсказания модели, и их подтверждение, безусловно, свидетельствует в пользу адекватности модели.

Отмеченные выше недостатки не имеют принципиального характера и не умаляют достоинств работы. Работа В.В.Лаврехи удовлетворяет всем требованиям ВАК к кандидатским

диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 (математическая биология, биоинформатика).

Диссертационная работа В.В.Лаврехи «Компьютерный анализ и моделирование процессов формирования и поддержания структуры апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* L.» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством к.б.н., зав. сектором системной биологии морфогенеза растений ФГБУН «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», Мироновой Виктории Владимировны, содержащей новое решение актуальной научной задачи изучения роли фитогормонов ауксина и цитокина в процессах пролиферации и дифференцировки клеток апикальной меристемы корня растений.

Отзыв обсужден на заседании кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, номер протокола 07/18 от 19 марта 2018 г.,

Зав сектором информатики и биофизики сложных систем  
Доктор физико-математических наук,  
Профессор кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова  
Ризниченко Галина Юрьевна

Зав каф. Биофизики биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова  
Член-корр. РАН  
Рубин Андрей Борисович