

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 22 мая 2018 г. протокол № 13

О присуждении Лаврехе Виктории Вадимовне  
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Лаврехи В.В. «Компьютерный анализ и моделирование процессов формирования и поддержания структуры апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* L.» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 21.02.2018г, протокол № 7, диссертационным советом Д003.011.01 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 переутверждён Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

**Соискатель:** Лавреха Виктория Вадимовна, 1983 года рождения. В 2005 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

С 03.10.2006г по 20.02.2015г Лавреха В.В. обучалась в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает младшим научным сотрудником в секторе системной биологии морфогенеза растений Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в секторе системной биологии морфогенеза растений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Миронова Виктория Владимировна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего сектором системной биологии морфогенеза растений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Бажан Сергей Иванович**, доктор биологических наук, доцент, заведующий теоретическим отделом, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская область
2. **Третьякова Ираида Николаевна**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ Институт леса им. В.Н. Сукачева ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», г. Москва. В своём положительном заключении, подписанном зав. сектором информатики и биофизики сложных систем, д.ф.-м.н., профессором Г.Ю. Ризниченко и зав. каф. Биофизики биологического факультета МГУ им. Ломоносова, член-корр. РАН А.Б. Рубиным и утверждённом, д.ф.-м.н., профессором, проректором – начальником управления научной политики и организации научных исследований ФГБОУ ВО «МГУ им. Ломоносова» А.А. Федяниным, указало,

что диссертационная работа Лаврехи В.В. апробирована на многих российских и международных научных конференциях, материалы опубликованы в двух статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК. Работа посвящена изучению роли фитогормонов ауксина и цитокинина в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* L. Можно заключить, что диссертационная работа Лаврехи В.В. «Компьютерный анализ и моделирование процессов формирования и поддержания структуры апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* L.» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи изучения роли фитогормонов ауксина и цитокина в процессах пролиферации и дифференцировки клеток апикальной меристемы корня растений. Работа Лаврехи В.В. 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. Отзыв на диссертацию и автореферат Лаврехи Виктории Вадимовны обсужден и принят на заседании кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова (Протокол №07/18 от 19.03.2018 г.).

Соискатель имеет всего 21 публикацию, из них 9 – по теме диссертации, общим объемом 28 страниц, в том числе 2 статьи, опубликованных в научных рецензируемых изданиях Scopus, WoS, и 7 тезисов в материалах российских и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Лавреха В.В., Омелянчук Н.А., Миронова В.В. Математическая модель регуляции фитогормонами формирования меристематической зоны корня // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, том 18, №4/2, с. 963-972. (Scopus)

2. Lavrekha V.V., Pasternak T., Ivanov V.B., Palme K., Mironova V.V. 3D analysis of mitosis distribution defines the longitudinal zonation and bilateral symmetry of the *Arabidopsis thaliana* root meristem // The Plant Journal, 2017, V. 92(5), P. 834–845. (Scopus? WoS)

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Ваганов Е.А. – д.б.н., академик, научный руководитель ФГАОУ ВО «Сибирский Федеральный Университет» (г. Красноярск).
2. Иванов В.Б. – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии корня ФГБУН Института физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН (г. Москва).
3. Пономаренко М.П. – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). «В качестве замечания: Выводы №4, №5, и №6 могли бы, на мой взгляд, выглядеть гораздо более весомыми, если бы автор явным образом указала в тексте этих Выводов – дополнительно к Рисункам 5, 6 и 7 автореферата, соответственно, – уровни статистической значимости тех ранее неизвестных биологических закономерностей, которые она сначала предсказала теоретически *in silico*, а затем обнаружила экспериментально *in vivo*. Однако этот избыточный лаконизм соискателя не может снизить общей высокой актуальности, новизны и научно-практической ценности диссертации».
4. Мачс Э.М. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биосистематики и цитологии ФГБУН Ботанического института им. В.Л.Комарова РАН (г. Санкт-Петербург). «Некоторые замечания. 1) Раздел «Актуальность». Использование терминологии, связанной со стволовыми клетками животных, для описания пролиферации в корневой меристеме предельно упрощает объект исследования. Замечание терминологическое. 2) Глава 2. «Математическое

моделирование». Автор проделал большую работу как по верификации модели, так и по изучению результатов моделирования при разных параметрах. Однако, из автореферата неясно, при каких параметрах поведение модели устойчиво (соответствует экспериментальным данным, сохранение положения домена или иные показатели), а при каких нет. Рисунок пространства состояний по результатам моделирования был бы очень информативен. 3). В тексте в качестве синонима S-фазы клеточного цикла используется термин «репликация ДНК». На мой взгляд, это не совсем корректно, поскольку в S-фазе происходит много других процессов, связанных с регуляцией клеточного цикла. Замечание терминологическое.»

5. Литвинов Ю.Н. – д.б.н., заведующий лабораторией и Ковалева В.Ю. – д.б.н., старший научный сотрудник ИСИЭЖ СО РАН (г. Новосибирск). «Текст реферата кое-где отредактирован небрежно. На стр. 11 функции  $\rho_{g1/s(ai)}$  и  $\rho_{g2/m(ci)}$  почему-то названы функциями плотности вероятности (в таком случае интеграл от них должен равняться единице).»

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что поскольку исследование междисциплинарное, один из официальных оппонентов является более компетентным специалистом в области математической биологии и биоинформатики, а второй больше в области физиологии и генетики растений, оба 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 биологии, биоинформатики и генетики растений.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований теоретически доказано, что размеры и структура пролиферационного домена апикальной меристемы корня *Arabidopsis thaliana* регулируются через концентрационно-зависимый**

контроль выхода клеток из клеточного цикла фитогормонами ауксином и цитокинином.

**Предложена гипотеза** минимального регуляторного контура, контролирующего клеточный цикл в меристеме корня *A. thaliana*, согласно которой G1/S и G2/M переходы разрешены только при низких концентрациях ауксина и цитокинина, соответственно.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем**, что впервые с помощью методов компьютерного моделирования изучена динамика и механизмы формирования пролиферационного домена меристемы корня *A. thaliana*.

С помощью методов математического моделирования показано, что пролиферационный домен формируется между покоящимся центром с максимумом концентрации ауксина и транзитным доменом с максимумом концентрации цитокинина. Показано также, что размер пролиферационного домена контролируется на уровне синтеза цитокинина и зависит от чувствительности клеток к данному фитогормону. Это подтверждено экспериментальными фактами, полученными в результате анализа Z-стеков с конфокального микроскопа кончиков корней пятидневных проростков у мутантных растений *A. thaliana* с низким уровнем синтеза цитокинина (*ipt3ipt5ipt7*) и нарушением передачи его сигнала (*arr12*).

Предсказано, что неравномерное распределение цитокинина по верхней границе меристемы влияет на пролиферативную активность клеток меристемы. Это предсказание было проверено на тканях сосудистой системы корня при анализе трехмерных реконструкций кончиков корней пятидневных проростков *A. thaliana* дикого типа. Было показано, что клетки вначале заканчивают делиться клетки протофлоэмы, затем прото- и метаксилемы, и наконец, последними теряют способность к делению клетки прокамбия.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны** математические модели формирования и поддержания структуры апикальной меристемы корня,

которые могут быть использованы заинтересованными исследователями для анализа закономерностей формирования ниши стволовых клеток у различных растений и в различных условиях.

**Представлены** новые знания о механизмах регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки тканей растений, которые могут быть полезны при переводе тканей растений в культуру клеток и исследования процессов их дифференцировки в системе *in vitro*, что значительно упрощает проведение эксперимента. Полученные знания представляют интерес для научно-исследовательских учреждений биологического профиля, занимающихся вопросами биологии развития и физиологии растений и **используются** в образовательном процессе при чтении курса лекций «Математические основы системной биологии: моделирование молекулярно-генетических систем» в рамках учебного плана кафедры информационной биологии факультета естественных наук Новосибирского государственного университета.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использованы** стандартные методы статистического анализа, компьютерного анализа трехмерных изображений кончиков корней, полученных с помощью конфокального микроскопа, и методы математического моделирования роста и деления клеточного ряда. С их помощью исследована роль ауксина и цитокинина в формировании пролиферационного домена меристемы корня и предложено два способа определения границ транзитного домена меристемы.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила**, что в работе использованы современные методы математического моделирования и компьютерные методы анализа экспериментальных данных микроскопии, позволяющие адекватно решать поставленные задачи. Интерпретация результатов собственного компьютерного анализа Z-стеков с конфокального лазерного микроскопа кончиков корней у мутантных растений *A. thaliana* (*ipt3ipt5ipt7*, *arr12*) учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике. Разработанная автором

математическая модель формирования структуры апикальной меристемы корня позволила свести воедино разрозненные факты и представить внутренне непротиворечивую модель функционирования ниши стволовых клеток корня растения, все предсказания которой подтверждены экспериментально в ходе проведения исследования.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственной разработке математических моделей и их программной реализации, в выполнении всех вычислительных экспериментов, обработке и интерпретации полученных данных, построении трёхмерных карт распределения ядер клеток в процессе анализа Z-стеков с конфокального лазерного микроскопа с последующей подготовкой всех полученных данных к публикации. Данные микроскопии предоставлены коллегами из университета Фрайбурга, Германия, для всестороннего анализа.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 1. «Математическое и компьютерное моделирование живых систем: субклеточных структур, клеток, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов» и п. 6. «Компьютерное распознавание и синтез изображений в биологических и медицинских исследованиях» паспорта специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика (биологические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета,  
академик РАН



*Shumnyy*

В.К. Шумный

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

*Khlebodarova*

Т.М. Хлебодарова  
22.05.2018 г.