

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01,
СОЗДАННОГО 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 № _____

решение диссертационного совета от 27 октября 2021 г. № 24

О присуждении Вибе Даниилу Станиславовичу (гражданин РФ)

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Вибе Д.С. «Выявление взаимосвязи между величинами изменения экспрессии и функциями дифференциально экспрессирующихся генов на основе компьютерного анализа транскриптомов арабидопсиса и человека» по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 14.07.2021 г, протокол №16, Диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным 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 24.1.239.01 (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: Вибе Даниил Станиславович, 28 августа 1991 года рождения, в 2015 году окончил Факультет естественных наук Новосибирского государственного университета, с присуждением степени магистра по направлению подготовки «биология». В 2019 году окончил очную аспирантуру ИЦиГ СО РАН по направлению подготовки «06.06.01 Биологические науки». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в секторе биоинформатики и информационных технологий в генетике ИЦиГ СО РАН.

Диссертация выполнена в секторе системной биологии морфогенеза растений ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Миронова Виктория Владимировна, ведущий научный сотрудник сектора 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. Пенин Алексей Александрович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией №19 Института проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва
2. Ратушняк Александр Савельевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела информационных технологий в медицине и биологии ФИЦ информационных и вычислительных технологий СО РАН, г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук», г. Москва. В своём положительном отзыве, подписанном член-корр. РАН, доктором физико-математических наук Всеволодом Юрьевичем Макеевым, заведующим лабораторией системной биологии и вычислительной генетики ФГБУН ИОГен РАН и утверждённом заместителем директора ИОГен РАН кандидатом биологических наук Брускиным С.А., указала, что «Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне и соответствует требованиям “Положения о присуждении ученых степеней”, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.8 - математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертацию рассмотрен и обсужден на семинаре лаборатории Системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН 12.10.2021.»

Соискатель имеет всего 17 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, общим объемом 50 стр, из них в рецензируемых научных изданиях (Wos, Scopus) опубликовано 3 работы, 1 авторское свидетельство и 8 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций. Во всех опубликованных работах личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Основные публикации по теме диссертации:

- 1) **Wiebe, D.S.**, Omelyanchuk, N.A., Mukhin, A.M., Grosse, I., Lashin, S.A., Zemlyanskaya, E.V., Mironova, V.V. Fold-Change-Specific

- Enrichment Analysis (FSEA): Quantification of Transcriptional Response Magnitude for Functional Gene Groups // *Genes* - 2020 г. - Т.11 - N 4 - C434. doi: 10.3390/genes11040434. IF 3.331, WoS, Scopus, РИНЦ
- 2) Omelyanchuk N.A., **Wiebe D.S.**, Novikova D.D., Levitsky V.G., Klimova N., Gorelova V., Weinholdt C., Vasiliev GV., Zemlyanskaya EV., Kolchanov N.A., Kochetov A.V., Grosse I., Mironova V.V. Auxin regulates functional gene groups in a fold-specific manner in *Arabidopsis* root // *Nat Sci Rep* – 2017 г. - Т. 7 - N 1 - C.2489. doi:10.1038/s41598-017-02476-8. IF 3.998, WoS, Scopus, РИНЦ
- 3) Zemlyanskaya, E.V., **Wiebe, D.S.**, Omelyanchuk, N.A., Levitsky, V.G., Mironova, V.V. Meta-analysis of transcriptome data identified TGTCNN motif variants associated with the response to plant hormone auxin in *Arabidopsis thaliana* L. // *J Bioinform Comput Biol* - 2016 г. - N 14(2). doi: 10.1142/S0219720016410092. IF 1.133, WoS, Scopus, РИНЦ

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:

- 1) Пономаренко М.П. - д.б.н., заведующий сектором регуляторной компьютерной геномики Института Цитологии и Генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск.
- 2) Цепилов Я.А. - к.б.н., заведующий лабораторией рекомбинационного и сегрегационного анализа Института Цитологии и Генетики СО РАН (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск. Замечания: “В качестве комментария, в тексте автореферата хотелось бы видеть пояснение, каким образом определяется количество интервалов, на которое разбивается исходный список генов, и как их количество влияет на результат.”

- 3) Антонец Д.В. - к.б.н., старший научный сотрудник теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово.
- 4) Штокало Д.Н. - к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории моделирования сложных систем Института Систем Информатики им. А.П. Ершова (ИСИ СО РАН), г. Новосибирск.
- 5) Касьянов А.С. к.ф.-м.н., научный сотрудник лаборатории системной биологии и вычислительной генетики Института Общей Генетики РАН (ИОГен РАН), г. Москва.

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 старейшим учреждением занимающимся генетическими исследованиями в системе РАН, сотрудники которого имеют большой опыт разработки и применения биоинформатических методов в генетике, что позволяет произвести экспертную оценку полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработан новый метод биоинформатического анализа больших массивов полногеномных экспериментальных данных, который позволяет выявлять группы дифференциально экспрессирующихся генов, связанных разными характеристиками – метод фолд-специфичного обогащения (FSEA). Метод FSEA выявляет достоверную связь между функциональными характеристиками дифференциально экспрессирующихся генов и степенью изменения их экспрессии, т.е. позволяет ранжировать функционально

связанные группы генов по силе их ответа на исследуемый в эксперименте стимул.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что с использованием метода FSEA впервые изучена принадлежность групп генов со сходной степенью изменения экспрессии к описанным в генной онтологии биологическим процессам и молекулярным функциям на двух примерах: генах, дифференциально экспрессирующихся в корне *Arabidopsis thaliana* в ответ на обработку ауксином, и генах, экспрессирующихся в клеточной линии LNCaP рака предстательной железы человека.

Показано, что в обоих экспериментах преимущественно выявляются две группы генов, которые значимо связаны с исследуемым процессом, но ассоциированы с различной степенью изменения активности генов: высокой и низкой. Так, с ответом на ауксин достоверно связана активация процессов трансляции и повышение активности ядрышка, а с онкогенезом – репарация ДНК, фагоцитоз и морфогенез кровеносных сосудов, которые другими методами анализа функционального обогащения обнаружить не удается.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что впервые разработан метод для анализа фолд-специфичного обогащения (FSEA). Метод реализован в виде компьютерной программы FoldGO (Авторское свидетельство №2018665628), которая позволяет среди дифференциально экспрессирующихся генов выявлять группы генов, близких по степени изменения экспрессии и объединенных одной функциональной характеристикой. Последующий биоинформатический анализ таких групп генов позволяет осуществлять поиск кандидатных генов, ответственных за развитие исследуемого признака.

Разработанный в ходе диссертационной работы метод FSEA и

компьютерная программа FoldGO представляют интерес для исследователей, использующих в своей работе данные транскриптомных экспериментов, полученные на организмах, принадлежащих к различным таксономическим группам, и могут быть использованы в научно-исследовательских учреждениях, изучающих различные аспекты регуляции генных сетей методами биоинформатики, а так же в образовательном процессе при подготовки специалистов в области биоинформатики.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы алгоритмы анализа функционального обогащения, методы математической статистики (точный тест Фишера, методы коррекции на множественное тестирование, оценка доли ложноположительных результатов), а также технологии программирования на языке R, позволившие разработать метод фолд-специфичного обогащения, реализовать его в виде компьютерной программы FoldGO и апробировать возможности метода на большом массиве полногеномных экспериментальных данных. Обоснование необходимости создания нового метода анализа функционального обогащения подкреплено данными, полученными ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что метод FSEA позволяет проводить поиск функциональных групп дифференциально экспрессирующихся генов с близкой степенью изменения экспрессии, при этом доля ложноположительных результатов не превышает пяти процентов. Результаты анализа транскриптомов корня *A. thaliana* и клеточной линии LNCaP рака предстательной железы человека не противоречат, но дополняют опубликованные данные.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в разработке метода анализа фолд-специфичного обогащения FSEA, реализации разработанного метода в виде компьютерной программы

FoldGO, апробации метода FSEA на экспериментальных данных, находящихся в свободном доступе, и участии в подготовке публикаций.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют паспорту специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Вибе Д.С. аргументировано ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 27 октября 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Вибе Д. С. учёную степень кандидата биологических наук за **решение научной задачи**, связанной с разработкой нового инструмента для биоинформатического выявления групп генов, связанных разными характеристиками, **имеющей значение для развития** новых технологических подходов к анализу больших массивов экспериментальных данных в биологии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Н.Б. Рубцов

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

27.10.2021 г