

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 участия 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