

УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора ИОГен РАН
Брускин С.А.



ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертацию Вибе Даниила Станиславовича,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук, на тему:
«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

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Вибе Даниила Станиславовича посвящена разработке метода анализа фолд-специфичного обогащения (FSEA; Fold-change Specific Enrichment Analysis). В настоящее время транскриптомные эксперименты являются важной составляющей огромного количества биологических исследований. Публично доступные базы данных ежедневно пополняются результатами транскриптомных экспериментов, полученных на самых разных организмах, как модельных так и на довольно редких видах. Так как сами по себе данные транскриптомных экспериментов могут дать лишь ограниченную информацию об исследуемом объекте, растет спрос на методы для их биоинформатической обработки. Одной из наиболее интересных возможностей, предоставленных исследователю транскриптомными экспериментами, является количественная оценка экспрессии генов. Существующие методы анализа функционального обогащения в основном ограничиваются определением генов, изменяющих свою экспрессию в ответ на условия эксперимента. Методы группового анализа генов, такие как DAVID и GSEA/FGSEA часто недостаточно чувствительны для определения функциональных модулей, активность которых изменяется. Разработанный в рамках данной диссертационной работы метод FSEA учитывает информацию о том, активность каких генов меняется в конкретной серии экспериментов, и может применяться к большинству опубликованных данных со стандартным

экспериментальным дизайном, при этом за счет отдельной стадии по определению выборки изменяющихся генов, демонстрирует существенно большую чувствительность, чем методы, используемые в настоящее время.

Научная новизна исследования

В рамках диссертационной работы Даниил Станиславович разработал новый метод анализа функционального обогащения FSEA. Метод FSEA выявляет категории Генной Онтологии ассоциированные с определенной степенью изменения экспрессии генов, такие категории авторы работы назвали фолд-специфичными. В диссертации Даниил Станиславович представил результаты апробации метода FSEA на данных десятков различных транскриптомных экспериментов проведенных на *Arabidopsis thaliana*, *Drosophila melanogaster* и на человеке. Во всех исследованных транскриптомных данных метод FSEA выявил разумно интерпретируемые и однозначные фолд-специфичные категории Генной Онтологии. На примере анализа транскриптома клеток рака предстательной железы (клеточная линия LNCaP) проведено сравнение результатов функциональной аннотации методами GSEA и FSEA, показано, что метод FSEA не только дает принципиально новую информацию об исследуемом объекте, но и уточняет результаты полученные стандартным методом.

Теоретическое и практическое значение работы

Разработанный в рамках диссертационной работы метод FSEA выявляет функциональные характеристики генов ассоциированных с определенной степенью изменения транскрипционной активности. Как правило, гены, показывающие невысокое изменение активности, игнорируются в большинстве транскриптомных исследований. В данной работе была показана важность таких генов для понимания происходящих в эксперименте процессов. Например, в работе показана слабая, но значимая активация процессов, ассоциированных с трансляцией в ответ на обработку ауксином. Напротив, очень сильное изменение экспрессии показали гены, ассоциированные с термином “ответ на ауксин”, представляющим собой канонический и хорошо изученный путь активации транскрипции. В результате апробации метода FSEA на данных по исследованию экспрессии генов в клеточных линиях рака, метод выявил ассоциацию связанных с канцерогенезом категорий Генной Онтологии с сильным подавлением активности

соответствующих генов. Обогащение этих категорий не было обнаружено стандартными методами SEA и GSEA. Дальнейший анализ показал, что часть генов ассоциированных с данным категориям Генной Онтологии является онкосупрессорами.

Важным является доступность разработанного метода для других исследователей. В данном случае она была обеспечена реализацией метода в виде пакета программ для языка программирования R и веб-сервиса с интуитивно-понятным интерфейсом.

Даниил Станиславович провел оценку доли ложноположительных результатов и чувствительности разработанного метода на симулированных данных по экспрессии генов, в результате которой была показана доля ложноположительных результатов менее пяти процентов и хорошая чувствительность (на уровне 70%) при варьировании параметров метода. Исходя из этого, можно заключить что разработанный метод является надежным и универсальным инструментом для анализа данных транскриптомных экспериментов.

Основные результаты работы были представлены на международных конференциях, опубликованы в международных журналах входящих в Перечень ВАК, а также в базы WoS и Scopus.

Общая характеристика работы

Работа Вибе Даниила Станиславовича изложена на 117 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, нескольких глав содержащих результаты работы и их обсуждение, заключения, выводов и списка литературы и трех приложений. Список литературы включает в себя 118 источников.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию работы.

Замечания Несмотря на высокий уровень работы, она не свободна от недостатков. Работа довольно небрежно подготовлена, имеется большое количество опечаток. В обзоре литературы довольно пренебрежительно отзываются о методах DeSeq и edgeR, в частности утверждается, что они используют статистические тесты, основанные на распределении Пуассона, что неверно, по крайней мере для edgeR, в которой используются тесты, основанные на обратной биномиальной модели. В разделе, содержащем сравнение FSEA и классических GSEA не показано, благодаря какому эффекту достигается улучшение эффекта (надо сказать, что и результаты GSEA не приведены, просто сказано, что этим методом результата достичь не удастся). Диссертация написана очень тяжелым языком, особенно раздел результатов и часто очень

трудно понять, что хочет сказать автор. Эти недостатки не снижают высокого уровня работы.

Заключение

Диссертация Вибе Даниила Станиславовича является законченной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной задаче разработки метода для выявления взаимосвязи между функцией и активностью генов в транскриптомных экспериментах. Положения, выносимые на защиту, полностью отражены в основных публикациях по диссертационной работе и их научная новизна не вызывает сомнений. 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.

Отзыв составлен 12 октября 2021 год г.н.с., заведующий лабораторией системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН, д.ф.-м.н. (специальность 03.01.02 – биофизика) членом-корреспондентом РАН Всеволодом Юрьевичем Макеевым.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук” (ФГБУН ИОГен РАН), 119991, Москва, ул. Губкина, д.3, телефон: +7 (499) 135-62-13, email: iogen@vigg.ru (Жабина М.В.), brouskin@vigg.ru (Брускин С.А.), vsevolod.makeev@vigg.ru (Макеев В.Ю.), <http://www.vigg.ru>

Заведующий лабораторией
системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН
член-корреспондент РАН

Подпись заверяю
Зам. директора ИОГен РАН



Макеев В.Ю.

Брускин С.А.