

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу

Нуриддинова Мирослава Абдурахимовича

«РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ДЛЯ МЕЖВИДОВОГО СРАВНЕНИЯ
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА»,

представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика.

Диссертационная работа Нуриддинова М.А. посвящена актуальной теме: разработке методов анализа упаковки хроматина в клеточном ядре по данным экспериментов Hi-C.

Актуальность исследования: Упаковка хроматина в трехмерном пространстве ядра, по-видимому, является важным фактором, регулирующим активность транскрипции с разных сегментов хромосомы, и, в конечном счёте, формирование специфических типов клеток, формирующих ткани и органы. В последние несколько лет появилась возможность напрямую оценивать упаковку интерфазных хромосом в клетке с помощью технологии Hi-C, позволяющую с некоторой вероятностью определять контакты как между различными хромосомами, так и между различными участками одной и той же хромосомы. Достоверно показано, что разные участки хромосомы имеют разную тенденцию к формированию таких контактов. Кроме того, в хромосомах разных видов определены сегменты с повышенной склонностью к формированию контактов внутри данного сегмента. Такие сегменты получали название «топологически ассоциированных доменов (ТАД)». Они обнаружены в геномах самых различных биологических видов, но несмотря на большое количество публикаций, биологическая функция таких доменов до сих пор достоверно не выяснена.

Кроме того, до сих пор нет общепризнанного определения ТАДов. Обычно в качестве такого определения принимают результаты работы конкретного алгоритма, анализирующего закономерности в расположении внутрихромосомных контактов. В зависимости от анализируемых параметров разные алгоритмы дают различные расположения ТАДов, которые достаточно часто не совпадают. Такая ситуация создает сложности в сравнении положения ТАДов как в разных типах клеток для одного и того же вида, так и между видами. Затрудняется и сравнение доменов с другими характеристиками хромосомы, такими как локальный GC-состав и активность транскрипции. Таким образом возникает потребность в разработке методов, позволяющих осуществлять сравнение как положения ТАДов, так и, шире, распределение плотности внутрихромосомных контактов. Разработке и приложениям таких методов и посвящена предлагаемая диссертация, причем анализируется достаточно большой круг задач, включающих в себя сравнение расположения ТАДов как между различными видами, так и в разных типах клеток одного и того же вида. Это доказывает, что в диссертационной работе исследуется актуальную и практически важную тему.

Структура работы. Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы «Результаты» состоящей из нескольких разделов, заключения, списка литературы и двух приложений. Общий объем диссертации - 158 страниц. Диссертация содержит 28 рисунков, 6 таблиц и 2 приложения, список литературы включает 220 ссылок.

Во введении изложена история вопроса и постановка задачи, в обзоре литературы продолжается формулировка проблемы сравнения разметок ТАДов и описываются различные использованные для этого подходы и результаты таких сравнений. Кроме того, в обзоре литературы изложены основы экспериментальной технологии Hi-C, а также молекулярно-биологические механизмы формирования внутри- и межхромосомных контактов. Следует

отметить большую изобретательность автора в изложении широкой и методически очень разнообразной, отчасти противоречивой литературы.

В методической главе указаны источники использованных автором данных и дано описание применяемых им методов. Перечислены используемые им стронные алгоритмы для анализа пространственной организации хроматина. Можно отметить остроумное использование индекса вариации информации, используемого для сравнения разметки ТАДов между разными типами клеток и разных видов. Указаны используемые в работе источники генетических и эпигенетических данных, клеточные типы и виды организмов.

Глава «Результаты» состоит из нескольких разделов, каждый из которых описывает фактически независимые работы, объединенных общей темой - исследованием внутрихромосомных и межхромосомных контактов. В первом разделе автор проводит детальный анализ ТАДов в эритроцитах и фибробластах домашней курицы *Gallus gallus*. Было показано высокое сходство разметки ТАДов между эритроцитами и эритробластами и её радикальное от разметки ТАДов в фибробластах. Исследование взаимосвязей между организацией ТАДов и различными генетическими и эпигенетическими характеристиками позволило выявить, что организация ТАДов в фибробластах домашней курицы *Gallus gallus* подчиняется тем же закономерностям, что и организация ТАДов в различных типах клеток млекопитающих.

Во втором разделе, с использованием индекса вариации информации, проводится сравнение профиля внутрихромосомных контактов человека, мыши и курицы. В результате проведенного анализа, было показано высокое сходство разметки ТАДов в фибробластах курицы и разных типах клеток человека и мыши, что интерпретируется автором как признак эволюционной консервативности разметки ТАДов между данными видами. В то же время, сходство между разметкой ТАДов в эритробластах и эритроцитах с другими типами клеток оказывается на уровне случайной. В этом же разделе

демонстрируется, что различие разметке ТАДов, связанные с использованием разных алгоритмов, может достигать уровня межвидовых.

В третьем разделе изложен оригинальный алгоритм, реализованный в виде программы C-InterSecture, сравнения профилей плотности хромосомных контактов у разных видов, причем с учетом как абсолютных значений плотности контактов, так и относительной плотности контактов с учетом уменьшения плотности контактов с удалением по хромосоме, это наиболее оригинальная и проработанная часть диссертационного исследования. Большое внимание в данном разделе уделяется изложению разработанных автором алгоритмов и метрик для сравнительного анализа профиля хромосомных контактов. На их основе автором показывается эволюционная консервативность внутривидовых контактов у человека, мыши и курицы.

В четвертом разделе представлены результаты анализа профиля хромосомных контактов у разных видов комаров *Anopheles*. Значительная часть этого раздела посвящена поиску взаимосвязи между регионами хромосомных перестроек у *Anopheles* и особенностями хромосомных контактов в этих регионах.

В разделе «Заключение» суммируются полученные данные и дается общее заключение, содержащее краткое изложение сути работы. **Автореферат** полно и адекватно отражает содержание диссертации, а основные ее результаты хорошо представлены в публикациях.

Научная новизна и значимость состоит в разработке ряда новых метрик сравнения профиля хромосомных контактов, а также в двух замечательных результатах общебиологической значимости, полученных с помощью оригинальных методов. Во-первых, показано, что структура хромосомных контактов в эритроцитах курицы качественно отличается от структуры контактов в фибробластах. Это дополнительно проливает свет на выключения генетического материала в эритроцитах позвоночных, апофеозом которых стала полная редукция хромосом в эритроцитах млекопитающих. Во-вторых, показано, что хромосомные перестройки у *Anopheles* имеют тенденцию к

синхронизации с особенностями профиля внутрихромосомных контактов. Все эти результаты безусловно являются новыми, что подтверждается их публикацией в ведущих международных журналах.

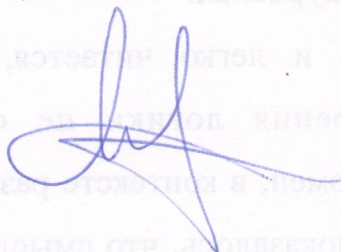
Замечания Работа хорошо оформлена и легко читается, с точки зрения использованного языка. С точки зрения логики не очень аккуратно прослеживается употребление понятия домен, в контексте разных алгоритмов и разных характеристик хромосомы. Мне показалось, что смысл этого понятия не очень устойчив, и доменами могут называться и ТАД и другие локальные характеристики хромосомы. Вообще картина "домены-внутри-доменов", хоть и обсуждается в главе 4, но на мой взгляд ей уделяется недостаточно внимания: почему собственно разные алгоритмы выделяют структуры настолько разного масштаба, и какие у них имеются молекулярно-биологические корреляты. Все эти недостатки не снижают общего уровня работы, представляющей собой смелую попытку исследования в очень сложной и до конца не сложившейся области.

Заключение

Диссертационная работа Нуриддинова Мирослава Абдурахимовича «Разработка методов для межвидового сравнения пространственной организации хроматина», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических по специальности 1.5.8. - математическая биология, биоинформатика, является самостоятельным законченным научным исследованием, обладающим высоким уровнем научной новизны. Результаты исследования опубликованы в трёх рецензируемых научных журналах и обсуждены на международных конференциях.

Рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24

сентября 2013 г. №842 в редакции от 26.01.2023), а её автор Нуриддинов
Мирослав Абдурахимович заслуживает присуждения степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.8. - математическая биология,
биоинформатика



04.04.2023

Заведующий лабораторией системной
биологии и вычислительной генетики,
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук,
доктор физико-математических наук,
профессор, член-корреспондент РАН
Макеев В.Ю.

119991, ГСП-1 Москва, ул. Губкина, д.3

8 (499) 132 8964

vsevolod.makeev@gmail.com

Подпись
удостоверяю

ДИРЕКТОР



Кудрявцев А.М.