

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

**Нуриддинова Мирослава Абдурахимовича**

«РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ДЛЯ МЕЖВИДОВОГО СРАВНЕНИЯ  
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА»

### Актуальность исследования

В последнее время активно развиваются методики захвата конформации хромосом (3С), позволяющие получать полногеномные данные о пространственной организации хроматина у разных видов. Наиболее изученными объектами с точки зрения архитектуры хроматина среди позвоночных являются различные клеточные линии *H. sapiens* и *M. musculus*. Кроме млекопитающих, другие группы позвоночных изучены слабо. В настоящее время имеются сведения лишь о пространственной организации хроматина в различных клеточных линиях *G. gallus*. За пределами позвоночных принципы организации хроматина еще менее изучены. Большой объем сведений имеется лишь для *D. melanogaster*. Сравнение архитектуры хроматина между различными видами может дополнить имеющиеся представления о взаимодействии систем генной регуляции и формировании пространственной организации хроматина. Однако в настоящий момент не хватает методов, позволяющих проводить эволюционное сравнение организации хроматина между разными таксономическими группами.

### Структура диссертации

Диссертационная работа Нуриддинова М.А. изложена на 158 страницах и имеет следующую структуру: состоит из введения, списка используемых сокращений и терминов, обзора литературы, данных и методов, результатов, заключения, выводов, списка литературы, двух приложений. Материал изложен ясно и четко, воспринимается легко. Список литературы включает 220 источников.

Во введении описана актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая ценность работы. Перечислены положения, выносимые на защиту, апробация работы, личный вклад соискателя, публикации по теме работы, благодарности.

В обзоре литературы приводится историческое описание развития представлений об организации хроматина, начиная с 20-х годов прошлого века до настоящего времени, включая подробное описание метода Hi-C. Большое внимание уделяется описанию

архитектуры хроматина млекопитающих на примере *H. sapiens* и *M. musculus* и архитектуры хроматина *D. melanogaster*. В работе приведены различные молекулярно-биологические механизмы формирования архитектуры интерфазных хромосом, перечислены современные представления о взаимосвязи архитектуры хроматина с функционированием генома (регуляцией генов, определении клеточной судьбы), описана важность исследования организации хроматина в эволюционном контексте.

В главе «Данные и методы» описаны все использованные в исследовании виды позвоночных, сборки геномов и типы клеток. Перечислены инструменты, с помощью которых проводили конвертацию геномных координат, обработку данных Hi-C, идентификацию доменов, выделение A/B-компартов. Указаны источники данных для анализа уровня генной экспрессии, описаны принципы формирования данных о локализации белка CTCF в фибробластах и эритроцитах *G. gallus* и определения регионов эволюционных перестроек хромосом. Подробно описан подсчет индекса вариации информации для сравнения пространственной организации хроматина у разных видов. Перечислены инструменты, используемые для анализа архитектуры хроматина комаров рода *Anopheles* и конвертирования геномных координат между разными видами.

Раздел «Результаты» можно разделить на четыре основные части. Первая часть посвящена характеристике пространственной организации генома *G. gallus* в фибробластах и эритроцитах. Было обнаружено высокое сходство доменной организации для зрелых и незрелых эритроцитов вне зависимости от избранных алгоритмов выделения доменов. При этом совпадение доменной организации фибробластов и эритроцитов зависит от используемого алгоритма и составляет от 10% до 50%. Исследование взаимосвязи между выделенными разными алгоритмами доменами и известными геномными и эпигеномными элементами показало, что пространственная организация хроматина у фибробластов *G. gallus* обладает теми же свойствами, что и у млекопитающих, и подвержена тем же закономерностям. Поэтому высока вероятность того, что в фибробластах *G. gallus* формирование доменов происходит по тем же механизмам, что формирование ТАДов у млекопитающих. В то же время архитектура хроматина эритроцитов *G. gallus* определяется преимущественно компартиментализацией хроматина, что объясняет различия между разными типами клеток.

Вторая часть раздела «Результаты» посвящена разработке метода для эволюционного сравнения организации хроматина у *G. gallus*, *H. sapiens* и *M. musculus*. В результате проведенного анализа было показано, что структура доменов незрелых и зрелых эритроцитов *G. gallus* обладает ожидаемо высоким сходством друг с другом, и радикальным образом отличается от ТАДов у *H. sapiens* и *M. musculus*. При этом

структура ТАДов фибробластов *G. gallus* показывает приблизительно такой же уровень сходства со структурой ТАДов клеточных линий *H. sapiens* и *M. musculus*, как у данных видов друг с другом.

Третья часть данной работы посвящена разработке алгоритма сравнения пространственной организации хроматина, основанного на индивидуальных контактах. Алгоритм был воплощен в виде пакета программ C-InterSecture и включает в себя три этапа: предварительная обработка данных для выявления глобальных и локальных особенностей архитектуры хроматина сравниваемых видов, перекартирование контактов и визуализация результатов для последующего сравнения. Применение данного алгоритма для сравнения архитектуры хроматина фибробластов *G. gallus* с фибробластами *H. sapiens* и *M. musculus* показало, что архитектура хроматина консервативна между эволюционно далёкими организмами *G. gallus* и *H. Sapiens*; используемый алгоритм выделения ТАДов играет определяющую роль и вносит большой вклад в сходство или различие, чем различие между типами клеток; архитектура хроматина консервативна не только на уровне крупных блоков, выделяемых тем или иным способом, но так же и для отдельных контактов.

Четвертая часть раздела «Результаты» посвящена исследованию пространственной организации хроматина комаров рода *Anopheles*. Был разработан алгоритм АВСЕ для выделения А/В-компарментов, проведено исследование консервативности архитектуры хроматина с помощью ПО C-InterSecture, проведено изучение генетических особенностей эволюционных точек разрывов хромосом у представителей рода *Anopheles*. В результате была показана высокая консервативность архитектуры хроматина внутри синтенных блоков на уровне отдельных контактов. Было обнаружено сохранение эпигенетического состояния регионов, соседствующих с точками разрыва синтении. Показано отсутствие явной связи частоты прохождения разрывов синтенных блоков с насыщенностью регионов повторами. В то же время разрывы существенно чаще происходят в регионах с активным хроматином, что согласуется с данными, полученными для позвоночных.

В разделе «Заключение» суммируются полученные данные и дается общее заключение, содержащее концентрированное изложение сути работы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, дает полное представление об основных положениях работы.

#### Замечания

Все возникшие замечания (опечатки, знаки препинания) носят редакционный характер и никак не отражаются на высокой положительной оценке диссертационной работы Мирослава Абдурахимовича.

### Заключение

Диссертация Мирослава Абдурахимовича является очень хорошо продуманной научно-квалификационной работой и полностью соответствует специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика. Данная диссертационная работа выполнена на очень высоком уровне и производит сильное впечатление по масштабу выполненных работ. Автор не только использовал уже существующие инструменты биоинформатического и статистического анализа данных, но и разработал собственный эффективный алгоритм межвидового сравнения пространственной организации хроматина на уровне отдельных контактов.

Официальный оппонент:

заведующая лабораторией клеточного деления

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института молекулярной и клеточной биологии

Сибирского отделения Российской академии наук

(ИМКБ СО РАН)

кандидат биологических наук

Омелина Евгения Сергеевна



*А. Дамешкина*