

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

**ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХБОМ СО РАН)**

Просп. ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090
тел. (383) 363-51-50
факс (383) 363-51-53
E-mail: niboeh@niboeh.nsc.ru
http://www.niboeh.nsc.ru

04.04.2023 № 15245 - 27-05/186
На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И. о. директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института химической биологии и
фундаментальной медицины
Сибирского отделения
Российской академии наук

к.х.н.,

Коваль В. В.

«31» марта 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» на диссертационную работу Нуриддинова Мирослава Абдурахимовича «Разработка методов для межвидового сравнения пространственной организации хроматина» представленной к защите в диссертационном совете 24.1.239.01 на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. - математическая биология, биоинформатика.

Актуальность исследования

Диссертационная работа Нуриддинова Мирослава Абдурахимовича посвящена разработке методов сравнения пространственной организации хроматина между разными видами. В настоящее время показано, что укладка хромосом в пространстве ядра, является важным фактором, регулирующим активность транскрипции с разных локусов, и, в конечном счёте, участвующим в формировании специфических типов клеток, тканей и развитии организма в целом. Наибольшие достижения в этой области исследований были получены за счёт применения методов захвата конформации хромосом - семейства экспериментальных методов, позволяющих получать данные о пространственной организации хроматина в ядре. Большинство сведений о молекулярно-биологических механизмах формирования пространственной структуры хроматина и его влияния на

экспрессию генов было получено на основе клеточных линий, полученных от *Homo sapiens*, *Mus musculus* и *Drosophila melanogaster*, другие таксономические группы остаются мало изученными, что ограничивает понимание того, насколько выявленные закономерности характерны за пределами изученных организмов. В то же время отсутствие эффективных методов и подходов для сравнения изменений архитектуры хроматина в процессе эволюции усложняют сравнение между собой данных Hi-C для различных видов. Таким образом, актуальность диссертационной работы Нуриддинова М.А. не вызывает сомнений.

Научная новизна и практическая ценность

В ходе выполнения данной работы были впервые проанализированы данные экспериментов Hi-C для разных типов клеток *Gallus gallus*, а также впервые проведено сравнение архитектуры птиц и млекопитающих. Полученные результаты позволили выявить уникальные паттерны укладки хроматина у *G. gallus*, проявляющиеся в ходе компактизации хроматина при эритропоэзе. В представленной работе впервые охарактеризована пространственная организация хроматина для пяти видов комаров рода *Anopheles*. Разработанный в диссертационной работе Нуриддинова М.А. алгоритм C-InterSecure является первым алгоритмом, позволяющим сравнивать между собой пространственную организацию хроматина на уровне отдельных контактов и количественно оценивать наблюдаемые различия у нескольких видов. Использование алгоритма C-InterSecure позволило выявить закономерности в эволюции пространственной организации хроматина у позвоночных и комаров рода *Anopheles* и может служить эффективным инструментом для дальнейших исследований в данной области.

Структура и содержание диссертационной работы

Представленная работа оформлена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания данных и методов исследования, результатов, заключения и выводов. Список литературы содержит 220 публикаций. Работа представлена на 158 страницах машинописного текста, содержит 28 рисунков, 6 таблиц и 2 приложения.

Во введении раскрыта актуальность темы диссертационной работы, её научная новизна, определены цели и задачи, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из семи основных частей, в которых раскрыто развитие представлений о хроматине, его структуре и молекулярно-биологических механизмах её обуславливающих. Отдельные части

посвящены описанию особенностей пространственной организации хромосом в исследуемых таксономических группах. Также представлено описание основных биоинформатических подходов к изучению пространственной организации хроматина, и сформулированы ключевые понятия, используемые в тексте диссертационной работы.

Следующая глава описывает методы и данные, используемые в данной работе. Подробно указаны источники биологических данных и применённые для их исследования биоинформатические программы.

Глава «Результаты» состоит из восьми разделов, которые подробно описывают ход исследования и получаемые результаты. В главе подробно описываются особенности организации хроматина у исследуемых организмов, разработанные для её анализа биоинформатические алгоритмы и полученные с их помощью результаты. Приведено наглядное обоснование необходимости разработки методов для межвидового сравнения архитектуры хроматина, показана эффективность алгоритма C-InterSecure в решении поставленных задач. Представленные результаты сопровождаются наглядным иллюстративным материалом.

В заключении кратко суммируются результаты проделанной работы и приведены выводы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По диссертационному исследованию имеются некоторые вопросы и замечания:

- 1) В тексте диссертации используются термины «сила инсуляции», «величина инсуляции» и «индекс инсуляции». Однако из текста диссертации остается непонятным, являются ли эти термины взаимозаменяемыми и каким образом они рассчитывались?
- 2) Выявленные различия в архитектуре хроматина эмбриональных фибробластов и клеток эритроидного ряда *G. gallus* выполнены на трех клеточных линиях. Можно ли ожидать, что эти различия сохранятся при использовании другой клеточной линии эмбриональных фибробластов *G. gallus*?
- 3) На рисунках 6–9 графики по распределению характеристик относительно границ доменов отражают средние значения числа сайтов (связывания CTCF, расположения CNE, F1-доменов и т.д.). Какова вариабельность значений вертикальной оси по каждому расстоянию от границ доменов? При ненормальности распределения этих величин высокие значения только некоторых из анализируемых доменов могли бы приводить к завышению общего среднего значения вблизи границы.

Заключение

Перечисленные вопросы и замечания не снижают научной и фундаментальной значимости работы. 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 постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101), а её автор Нуриддинов Мирослав Абдурахимович заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. - математическая биология, биоинформатика.

Диссертация, автореферат диссертации и настоящий отзыв заслушаны и обсуждены на семинаре Лаборатории фармакогеномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск), протокол № 1 от 30 марта 2023 г.

Отзыв подготовил

научный сотрудник

Лаборатории фармакогеномики

ИХБФМ СО РАН

к.б.н. Кечин Андрей Андреевич

