

# О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию  
Белокопытовой Полины Станиславовны

## **«РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ТРЕХМЕРНОЙ УКЛАДКИ ХРОМАТИНА МЛЕКОПИТАЮЩИХ»**

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

Диссертационная работа Полины Станиславовны Белокопытовой посвящена изучению пространственной организации генома млекопитающих путем биоинформатического анализа современных экспериментальных данных. Исследование регуляции экспрессии генов с точки зрения трехмерной организации генома является активно развивающейся и актуальной областью регуляторной геномики. В силу специфики соответствующих экспериментальных данных неотъемлемым инструментом для их обработки и интерпретации являются методы биоинформатики и машинного обучения. В работе Белокопытовой П.С. такие методы успешно разработаны и применены для получения новых биологических результатов в области регуляторной геномики, в частности, для предсказания влияния хромосомных перестроек на экспрессию генов.

Диссертация изложена на 131 странице, включая приложения и список литературы и проиллюстрирована 30 рисунками. Текст диссертации имеет стандартную структуру и содержит ожидаемый список разделов: введение, 4 основных главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), заключение, выводы, список процитированной литературы, включающий 137 источников. Автореферат хорошо и адекватно отражает содержание диссертации.



Материалы диссертации были представлены на российских и международных конференциях. Что касается публикаций, автором успешно опубликовано три статьи в престижных иностранных изданиях, во всех трех работах Белокопытова П.С. является первым автором, что подчеркивает принципиальный вклад диссертантки в проделанную работу.

Глава «Обзор литературы» посвящена современным взглядам на пространственную организацию хроматина, методам изучения основных структур, и принципам компьютерного моделирования трехмерной укладки хроматина. В разделе также обсуждается влияние хромосомных перестроек на пространственную организацию генома. В целом, обзор литературы создаёт цельную картину предметной области. В то же время, обзору не хватает вводной части, связывающей укладку хроматина с другими клеточными процессами эукариот, включая генную регуляцию на уровне транскрипции.

В главе «Материалы и методы» описаны методы исследования, используемые программы, ключевые математические формулы, полезные для понимания результатов. В главе «Результаты» автором описан процесс разработки нового алгоритма 3DPredictor для предсказания пространственной организации генома, и уделено внимание трудностями и ограничениям работы алгоритма. Глава «Обсуждение» адекватно обобщает результаты и их научную значимость в контексте предметной области, и, кроме того, включает комментарии, касающиеся основных ограничений при применении разработанных ресурсов для анализа экспериментальных данных. Выводы в работе в целом хорошо обоснованы, следуют из результатов и соответствуют поставленным задачам, но их формулировка чрезмерно лаконична. Например, вывод 4 можно было смело расширить чтобы очертить круг применимых инструментов и конкретных количественных метрик.

Несмотря на в целом крайне положительные впечатления от уровня проделанной работы и ее соответствию наиболее ярким трендам современной компьютерной геномики к тексту диссертации есть ряд претензий и замечаний.

Во-первых, это небрежное оформление некоторых рисунков. Например, на рисунках 2 и 9 нечитаемы подписи осей и не указана численная шкала тепловой карты. Подпись рисунка 10 оторвана от рисунка частью текста.



Подпись рисунка 13 и сам рисунок находятся на разных страницах, при этом рисунок крайне информационно беден и соответствующий график можно было уменьшить в размерах в несколько раз без потери смысла. Подписи оси Y на рис. 20 лишены верхнего индекса, из-за чего теряется смысл (сравните  $10^{-2}$  и  $10^{-2}$ ). К сожалению, этот список можно продолжать достаточно долго.

Во-вторых, использование терминов в тексте часто сводится к жаргону, например «голая РНК» (в подписи рисунков 3 и 5).

В-третьих, методические вопросы освещены избыточно кратко, например в разделе 2.5 дается простое перечисление программ без указания последовательности использования или настроек.

В-четвертых, программный код сделан доступным на платформе GitHub, но не указано какая версия программы или кода использовалась для анализа. Было бы грамотнее сформировать «релиз» и опубликовать его в открытом репозитории с получением идентификатора DOI, например, в бесплатно доступном репозитории Zenodo.

В-пятых, авторское оформление таблиц иногда также технически небрежно, см. например стр. 59.

Указанные замечания и недочеты, с одной стороны, жаль встретить при знакомстве с текстом, посвященным работе такого высокого уровня. С другой стороны, они носят технический характер и никаким образом не влияют на качество проведенного исследования. Разработанные автором методы и подходы востребованы и, судя по цитируемости публикаций, успешно используются научным сообществом.

Таким образом, диссертационная работа Белокопытовой Полины Станиславовны «Разработка и оценка точности предсказательных моделей трехмерной укладки хроматина млекопитающих», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика», является самостоятельным законченным исследованием, обладающим высоким научным уровнем и тщательным подходом к использованию методов и интерпретации результатов. Совокупно, по поставленным задачам, тщательности их проработки, актуальности и научной новизне полученных результатов диссертационная работа Белокопытовой Полины Станиславовны



безусловно 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 № 101), а её автор Белокопытова Полина Станиславовна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент  
ведущий научный сотрудник группы регуляции биосинтеза белка  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института белка Российской академии наук  
к.ф.-м.н., д.б.н. Кулаковский Иван Владимирович



9 октября 2023

*Контактная информация:*  
142290 Московская область, г. Пущино  
ул. Институтская 4, Институт белка РАН  
+7 4967 318441, ivan.kulakovskiy@gmail.com

Подпись Кулаковского И.В. удостоверяю:

**ПОДПИСЬ**  
УДОСТОВЕРЯЮ 09.10.2023  
Зав. канцелярией  
**ИБ РАН**  
АКСЕНОВА Г.Н.

