

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биологии гена Российской академии наук  
(ИБГ РАН)

Вавилова ул., 34/5, Москва, 119334

Тел.: (499)135-60-89, (499)135-98-84 Факс: (499)135-41-05

e-mail: [info@genebiology.ru](mailto:info@genebiology.ru); <http://www.genebiology.ru>

ОКПО 00244660 ОГРН 1027739618037 ИНН/ КПП 7736020369/773601001

08.11.2023

№ 12318 - 249

На №

от



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИБГ РАН

Академик РАН

Георгиев Павел Георгиевич

08 ноября 2023 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Белокопытовой Полины Станиславовны «Разработка и оценка точности предсказательных моделей трехмерной укладки хроматина млекопитающих» 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 Белокопытовой П.С. посвящена исследованию пространственной организации хроматина у млекопитающих различными методами биоинформатики. Предсказание пространственной организации хроматина методами машинного обучения является современной и актуальной тематикой. Предсказание пространственной организации хроматина методами машинного обучения является современной и актуальной тематикой молекулярной генетики. В данной работе представлен алгоритм 3DPredictor, позволяющий проводить предсказание карт пространственных контактов

хроматина. Результаты работы алгоритма могут быть использованы биологами-экспериментаторами в качестве гипотезы о трехмерной укладке генома в клетках, для которых еще не проводились эксперименты Hi-C. Кроме того, изучение последствий хромосомных перестроек является актуальной темой в области исследования регуляторных механизмов генома. В данной работе были разработаны инструменты для предсказания изменений в 3D-архитектуре генома, связанных с различными мутациями. Кроме того, была разработана вычислительная платформа 3DGenBench, позволяющая сравнивать инструменты для предсказания пространственной организации хроматина между собой. Она может стать полезным ресурсом для пользователей, работающих в сфере медицинской генетики.

### **Новизна результатов и их научная значимость для науки и практики**

В работе впервые предложен алгоритм для предсказания трехмерных контактов хроматина в клетках животных на основе данных о связывании белка CTCF и транскрипционной активности генов. Также впервые предложен набор данных и инструменты для сравнения различных вычислительных моделей, реконструирующих контакты хроматина. Разработана уникальная онлайн-платформа, в рамках которой такое сравнение информационных моделей может быть легко автоматизировано и масштабировано.

Научная значимость результатов заключается в определении вклада различных эпигенетических факторов в формирование ландшафта трехмерных контактов ДНК в клетках животных. Важным элементом работы является сравнение различных подходов к разбиению данных при разработке алгоритмов машинного обучения. Сделанные на основе этих экспериментов выводы могут быть востребованы для широкого круга задач в области геномики.

Полученные в рамках диссертационного исследования результаты могут быть использованы в работах в области 3D-геномики, проводимых в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте

биологии гена Российской академии наук, Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте молекулярной биологии Российской академии наук, Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова и на кафедрах молекулярной биологии и биохимии ВУЗов, включая Новосибирский Государственный Университет.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация оформлена по классической схеме и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и приложений. Работа представлена на 118 страницах, содержит 30 рисунков, 4 таблицы и 4 приложения. Список литературы включает 137 публикаций.

Глава «Обзор литературы» даёт представление о современных исследованиях, сделанных в области 3D-геномики. Подробно описаны структуры пространственной укладки хроматина и механизмы, лежащие в основе их организации. Отдельная глава посвящена функциональной роли пространственной организации хроматина, что позволяет получить представление о роли пространственной организации генома в регуляции экспрессии генов. Немаловажную роль здесь играют хромосомные перестройки, влияющие на пространственную укладку хроматина, что может приводить к различным патологиям. В последнем разделе глава «Обзор литературы» автором описаны методы моделирования и анализа пространственной организации хроматина, что позволяет получить представление о методах, используемых в данной работе. В главе «Материалы и методы» указаны источники биологических данных, ссылки на используемые биоинформационные программы, а также описаны алгоритмы и методы, примененные в исследовании.

Глава «Результаты» состоит из нескольких разделов, которые подробно описывают ход исследования и полученные результаты. В главе приведено исследование алгоритма TargetFinder и попытка применения его для

предсказания промотор-энхансерных взаимодействий. Далее обоснована необходимость разработки инструмента для предсказания пространственной организации хроматина, а также описаны все этапы и принципы его работы. Наконец, был проведён анализ большого набора экспериментальных данных пространственной организации генома в клетках дикого типа и с различными хромосомными перестройками. На основе собранного и обработанного материала была разработана вычислительная платформа 3DGenBench для сравнения алгоритмов, предсказывающих 3D укладку хроматина, которая представляет собой уникальную базу для выбора наиболее оптимального алгоритма, предсказывающего изменений пространственной организации хроматина, произошедшие в результате хромосомных перестроек.

В главе «Обсуждение» обобщены основные результаты работы и обсуждаются ограничения инструментов, разработанных при выполнении данного исследования.

#### **Обоснованность и достоверность выводов**

Все результаты работы опубликованы в высокорейтинговых научных журналах, а также представлены на международных конференциях. Анализ полученных данных проводился с использованием адекватных подходов и критериев. Результаты исследования являются достоверными, а выводы – обоснованными, следуют из результатов и соответствуют поставленным задачам.

**Автореферат** полностью отражает содержание диссертации.

#### **Замечания.**

По диссертации имеются некоторые замечания. Они касаются оформления работы. На рис.15 неясно, где изображена фаза обучения, а где – валидации. Диссертационная работа содержит опечатки и неудачные выражения.

Замечаний по существу работы не имеется.

#### **Заключение**

Работа Белокопытовой Полины Станиславовны представляет собой научно-квалификационную работу, выполненную на высоком научно-

методическом уровне. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов диссертационная работа Белокопытовой Полины Станиславовны соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор Белокопытова Полина Станиславовна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Диссертация и настоящий отзыв заслушаны и обсуждены на семинаре Лаборатории регуляции экспрессии генов в развитии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена РАН, протокол № 1 от 30 октября 2023 г.

Отзыв подготовил:

доктор биологических наук, профессор РАН,  
ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией регуляции экспрессии генов в развитии Федерального государственного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук

Шидловский Юлий Валерьевич  
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5,  
yul.biogen@yandex.ru, телефон 499-135-14-03

Федеральное государственное учреждение науки  
Институт биологии гена Российской академии наук

Адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова 34/5

E-mail: [info@genebiology.ru](mailto:info@genebiology.ru)

Веб-сайт: <https://genebiology.ru/>

Телефон: +7(499)135-60-89

ПОДПИСЬ *Шидловский Юлий Валерьевич*  
ЗАВЕРЯЮ  
Ученый секретарь ИБГ РАН Набировкина Е.Н.

