

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 6 декабря 2023 г. № 40

О присуждении Белокопытовой Полине Станиславовне

(гражданка РФ)

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Белокопытовой П.С. «Разработка и оценка точности предсказательных моделей трехмерной укладки хроматина млекопитающих» по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 20.09.2023 г, протокол №28, Диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Белокопытова Полина Станиславовна, 21 мая 1995 года рождения, в 2017 году окончила Факультет естественных наук Новосибирского государственного университета с присуждением степени бакалавра по направлению подготовки «биология», в 2019 году окончила с отличием Факультет естественных наук Новосибирского государственного

университета с присуждением степени магистра по направлению подготовки «биология». В 2023 году окончила очную аспирантуру Новосибирского государственного университета по направлению подготовки «06.06.01 Биологические науки». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории структурно-функциональной организации генома «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Работа выполнена в секторе геномных механизмов онтогенеза ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения российской академии наук» и в лаборатории структурно-функциональной организации генома «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Фишман Вениамин Семенович, ведущий научный сотрудник сектора геномных механизмов онтогенеза ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Кулаковский Иван Владимирович**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник группы регуляции биосинтеза белка, Институт белка РАН г. Пущино, Московская область.

2. **Попцова Мария Сергеевна**, кандидат физико-математических наук, доцент департамента больших данных и информационного поиска ФКН ВШЭ, заведующая международной лабораторией биоинформатики НИУ ВШЭ, г. Москва

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии гена Российской академии наук», г. Москва, в своём положительном отзыве, подписанном доктором

биологических наук, ведущим научным сотрудником и заведующим лабораторией регуляции экспрессии генов в развитии Шидловским Юлием Валерьевичем, и утвержденном директором ФГБУН «Институт биологии гена РАН» доктором биологических наук академиком Георгиевым Павлом Георгиевичем, указала, что «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 уровнем научной новизны. Результаты исследования опубликованы в трёх высокорейтинговых рецензируемых научных журналах и обсуждены на российских и международных конференциях.

По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов диссертационная работа Белокопытовой Полины Станиславовны 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.

Диссертация, автореферат диссертации 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.»

Соискатель имеет всего 27 опубликованных работ, из них по теме диссертации 10, общим объемом 44 стр, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях (WoS, Scopus) и 7 тезисов в материалах международных и всероссийских конференций. В большей части опубликованных работ личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют

недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значительные публикации по теме диссертации:

1. Belokopytova, P. S., Nuriddinov, M. A., Mozheiko, E. A., Fishman, D., and Fishman, V. (2020). Quantitative prediction of enhancer–promoter interactions. *Genome Res.* 30, 72–84. doi:10.1101/gr.249367.119. (Scopus, WoS IF 9.438)
2. Belokopytova, P., and Fishman, V. (2021). Predicting Genome Architecture: Challenges and Solutions. *Front. Genet.* 11. doi:10.3389/fgene.2020.617202. (Scopus, WoS, IF 4.772)
3. Polina Belokopytova^{1,2,3}, Emil Viesná^{1,3}, Mateusz Chiliński^{4,5}, Yifeng Qi⁶, Hossein Salari⁷, Marco Di Stefano⁸, Andrea Esposito¹⁰, Mattia Conte¹⁰, Andrea M. Chiariello¹⁰, Vladimir B. Teif⁹, Dariusz Plewczynski^{4,5}, Bin Zhang⁶, Daniel Jost^{7,*} and Veniamin Fishman. 3DGenBench: a web-server to benchmark computational models for 3D Genomics. *Nucleic Acids Res.* 2022 May 25;50(W1):W4–W12. doi: 10.1093/nar/gkac396. Epub ahead of print. PMID: 35639501; PMCID: PMC9252746. (Scopus, WoS IF 14.9)

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Колесникова Татьяна Дмитриевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск.
2. Гельфанд Михаил Сергеевич – доктор биологических наук, профессор, член Academia Europaea; вице-президент Сколтеха по биомедицинским исследованиям, г. Москва.
3. Мулляджанов Рустам Илхамович – доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией прикладных цифровых технологий Новосибирского государственного университета, г. Новосибирск.

4. Ершов Никита Игоревич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник сектора молекулярно-генетических механизмов белок-нуклеиновых взаимодействий ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оба оппонента являются компетентными специалистами в области биоинформатики и геномики человека и животных, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих учреждений по изучению геномики человека с применением методов биоинформатики и методов исследования пространственной организации хроматина, что позволяет произвести экспертную оценку полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны новые биоинформатические инструменты 3DPredictor и 3DGenBench, позволяющие, с одной стороны, моделировать пространственную архитектуру хроматина в ядрах клеток млекопитающих и предсказывать изменения в паттерне эктопических контактов хроматина, вызванные мутациями и хромосомными перестройками (3DPredictor), а с другой – оценивать точность алгоритмов, используемых для предсказания трехмерной организации хроматина как в нормальных, так и перестроенных геномах (3DGenBench).

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что впервые, с помощью разработанного инструмента 3DPredictor, появилась возможность предсказывать взаимодействия между участками ДНК в пространстве ядра на расстоянии до 1,5 миллиона пар нуклеотидов на основе данных о транскрипционной активности генов (RNA-seq), распределении сайтов связывания транскрипционного фактора CTCF (ChIP-seq) и геномного расстояния между локусами. **Показано,** что разработанный алгоритм предсказания частоты контактов в хроматине по эпигеномным данным позволяет реконструировать карты эктопических контактов в хроматине

клеток человека и мыши на уровне клеточных типов.

Впервые, с помощью разработанной вычислительной платформы 3DGenBench, основанной на сравнении матриц пространственных контактов хроматина, появилась возможность оценки предсказательной точности алгоритмов, используемых для моделирования трехмерной организации хроматина в пространстве ядра клеток млекопитающих. **Показано**, что данный ресурс позволяет сравнивать между собой предсказания Hi-C карт, полученные разными алгоритмами, на одном наборе данных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что впервые разработан вычислительный ресурс 3DGenBench, который представляет собой уникальную базу для выбора наиболее оптимального алгоритма предсказания пространственных контактов ДНК в геноме.

Разработан инструмент 3DPredictor, который может быть использован для предсказания эктопических контактов ДНК, возникающих в результате мутаций и хромосомных перестроек, в том числе в медико-генетических центрах при анализе геномов пациентов, страдающих наследственными заболеваниями.

Программные пакеты 3DPredictor и 3DGenBench, разработанные в ходе выполнения диссертационной работы, представляют интерес для биологических и медицинских учреждений как фундаментального, так и прикладного направления, занимающихся исследованиями в области 3D геномики, а также могут быть использованы в образовательном процессе при чтении курсов по биоинформатике, общей и медицинской генетике, клеточной и молекулярной биологии. Разработанные ресурсы находятся в свободном доступе (3DPredictor – <https://github.com/labdevgen/3Dpredictor>, 3DGenBench – <https://github.com/genomech/3DGenBench>) и могут быть использованы заинтересованными исследователями.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы машинного обучения и технологии программирования

на языке python для создания нового инструмента 3DPredictor, моделирующего пространственную организацию хроматина. Использование большого набора биоинформатических программ позволило обработать разные типы экспериментальных данных, таких как ChIP-seq, RNA-seq, Hi-C и captureHi-C, и создать единообразный набор данных для сравнения алгоритмов, моделирующих пространственную архитектуру генома, используемых другими исследователями. Метрики для сравнения алгоритмов были созданы на основе методов корреляционного анализа и других подходов статистического анализа. Необходимость разработки инструментов для сравнения таких алгоритмов обосновывается отсутствием таковых.

Оценка достоверности результатов предсказаний алгоритма 3DPredictor подтверждается использованием метода кросс-валидации для разных хромосом. Точность работы инструмента 3DPredictor подтверждена несколькими независимыми методами, включая анализ корреляции Спирмана, анализ корреляции Пирсона, оценкой среднего квадратичного отклонения и средней абсолютной ошибки, а также использованием специализированной метрики SCC для сравнения Hi-C карт. Функциональность разработанного набора метрик для платформы 3DGenBench подтверждена как на наборе искусственно симулированных данных с разным уровнем шума, так и с использованием реальных алгоритмов, применяемых другими исследователями для моделирования пространственных контактов хроматина.

Личный вклад автора заключается в разработке инструмента для предсказания пространственных взаимодействий хроматина, создании набора данных и разработке метрик для сравнения алгоритмов, моделирующих 3D организацию хроматина, которая реализована в виде общедоступной вычислительной платформы, а также участии в обсуждении и подготовке публикаций.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 12. «Разработка и применение новых вычислительных алгоритмов для анализа

экспериментальных данных в биологии и медицине.» и п. 16. «Разработка и применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа и прогнозирования свойств биологических объектов на основе анализа больших биомедицинских данных.» паспорта специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу и соответствует критериям пункта 9, абзац 2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискательница Белокопытова П.С. аргументированно ответила на все задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

Диссертационный совет 6 декабря 2023 г. принял решение присудить Белокопытовой П.С. ученую степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, связанной с разработкой нового инструмента для моделирования пространственной организации хроматина, имеющего значение для анализа и предсказания последствий хромосомных перестроек.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
доктор биологических наук




Н.Б. Рубцов

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук


Т.М. Хлебодарова
06.12.2023 г