

ОТЗЫВ

на диссертационную работу **Фишмана Вениамина Семеновича**
«Трехмерная организация хроматина у животных и ее нарушения при хромосомных перестройках», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.22 – клеточная биология и 1.5.8. математическая биология и биоинформатика

Целью диссертационной работы Фишмана В.С. было исследование трехмерных контактов хроматина, возникающих при протекании клеточной дифференцировки, в процессе эволюции и как результат влияния хромосомных перестроек у животных.

Актуальность выполненной работы проистекает из определяющего влияния трехмерной укладки хроматина в ядре клетки на процессы транскрипции, репликации и репарации ДНК, а также впервые проведенным исследованием биологических объектов, уникальных с точки зрения филогенетического расположения относительно ранее изученных видов, необычной организации ядра их клеток, а также наличием в ряде объектов исследования редких хромосомных перестроек. В работе впервые изучены в аспекте укладки хроматина, ранее не охарактеризованные таксономические группы, специфические клеточные типы и ассоциированные с различными патологиями развития редкие генетические варианты.

Экспериментальные методы исследования пространственной организации хроматина в ядре клетки, использованные в работе, основаны, в основном, на технологии фиксации конформации хромосом в полногеномном Hi-C и усовершенствованных вариантах. На основе существующего протокола разработан и использован наиболее эффективный вариант метода - single-cell Hi-C (для индивидуальных клеток), а также компьютерно-экспериментальная технология Exo-C, позволяющая с высокой чувствительностью выявлять хромосомные перестройки размером 100-500 тысяч пар оснований.

Арсенал методов геномики, использованный в работе, очень впечатляет, поскольку включает приготовление геномных, транскриптомных и метиломных библиотек, а также прочтение длинных фрагментов ДНК с использованием новейших технологий секвенирования.

Среди примененных в работе подходов клеточной и молекулярной биологии следует отметить методы получения и дифференцировки индуцированных прорипотентных стволовых клеток, а также использование технологии CRISPR/Cas9.

Для анализа полученных данных в диссертационной работе Вениамина Семеновича был применен объемный спектр методов биоинформатики. Кроме того, были созданы и

Использованы в работе оригинальные подходы, в числе которых вычислительные инструменты для поиска хромосомных перестроек, столь необходимые для решения как фундаментальных задач, так и задач медицинской генетики. В совокупности, разработанные инструменты дают возможность проводить статистический, филогенетический и функциональный анализ трехмерных контактов хроматина у животных. Применение нового уникального инструмента DeepCT, созданного с использованием методов машинного обучения, позволяет предсказать распределение более чем 300 тысяч ранее не измеренных эпигенетических характеристик клетки и влияние геномных вариантов на связывание белков хроматина с ДНК. Значение такой возможности трудно переоценить.

В рамках работы исследована взаимосвязь между распределением эпигенетических характеристик и трехмерных контактов хроматина и проведен сравнительный анализ укладки генома в фибробластах и эритроцитах курицы домашней *Gallus gallus*, а также впервые получены данные о трехмерной укладке хроматина для комаров рода *Anopheles*.

Выполненное сравнение трехмерных контактов хроматина в соматических клетках птиц и млекопитающих показало, что принципы укладки хроматина в клетках курицы эволюционно-консервативны, при этом укладка хроматина в эритроцитах отличается отсутствием ряда топологически-ассоциированных доменов, опосредованных белками CTCF и более выраженной компартментализацией генома, чем характерная для других соматических клеток.

В работе также впервые получены данные об организации хроматина пяти видов комаров *Anopheles*. Определены профили контактов ДНК, транскрипционной активности распределения гистоновых меток.

В целом, работа В.С. Фишмана является завершенным исследованием, выполненным на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и производит очень хорошее впечатление. В работе использован ряд новых оригинальных подходов, разработанных автором. Достоверность результатов и основанных на них выводов не вызывает сомнения. Общий список публикаций включает 53 работы, опубликованные в журналах из баз данных WOS, Scopus или РИНЦ, включая высокорейтинговые публикации в ведущих научных журналах. Из приведенного списка публикаций можно отметить 35 работ, опубликованных в рецензируемых журналах первого и второго квартиля. Результаты работы были представлены на различных международных и российских научных конференциях. Диссертация в виде научного доклада написана четко и логично, хорошо иллюстрирована, построена по классическому принципу и содержит стандартные разделы (введение, главы, описывающие результаты, заключение и выводы). Введение содержит достаточное количество библиографических ссылок и вводной информации, позволяющей вникнуть в контекст работы, а также описывает актуальность работы и авторский вклад. Результаты разбиты на главы, соответствующие отдельным частям работы, которые логично связаны между собой.

Таким образом, можно утверждать что диссертационная работа Фишмана Вениамина Семеновича, представленная на соискание доктора биологических наук в виде научного доклада, оформлена в соответствии с пунктами 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842

, а ее автор безусловно заслуживает присуждения степени доктора биологических наук наук по специальностям 1.5.22 – клеточная биология и 1.5.8. математическая биология и биоинформатика.

Зав. лабораторией биоорганической химии ферментов

Д.х.н., академик РАН

O. Lavrik

Лаврик Ольга Ивановна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт химической биологии и фундаментальной медицины

Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Адрес: 630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева д. 8

Тел. +7 (383) 363-90-42

e-mail: lavrik@niboch.nsc.ru

Подпись Лаврик О.И. заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН

к.б.н. Логощенко Евгения Борисовна

6 ноября 2024 года

