

**Отзыв на диссертацию в виде научного доклада
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, 1.5.8. Математическая
биология, биоинформатика**

Работа Вениамина Семеновича посвящена с одной стороны исследованию фундаментального процесса – трехмерной укладке хроматина в клетках животных, с другой стороны – имеет важнейший прикладной аспект, а именно, отвечает на вопрос как изменение данной укладки могут влиять на развитие патологий человека.

Исследование проведено с использованием широкого спектра современных методов, таких как метод Hi-C, позволяющий оценить плотность межхромосомных контактов в геноме, других методов геномного исследования, включая анализ генома, транскриптома и метилома клеток с использованием метода массового параллельного секвенирования, а также методов секвенирования третьего поколения для прочтения длинных фрагментов ДНК, методы иммунопреципитации и секвенирования (ChIP-seq), широкий арсенал методов биоинформатики. Биоинформатический анализ данных включал как используемые программы, так и разработанные автором новые компьютерные платформы, позволяющие получить информацию при анализе данных трехмерной укладки хроматина.

Можно утверждать, что диссертационное исследование Фишмана Вениамина Семеновича – важное событие в научном мире, поскольку существенно позволяет расширить современное понимание о формировании трехмерной укладки хроматина в клетках животных. Так, проведенное сравнение укладки топологически ассоциированных доменов (ТАДов) в соматических клетках курицы с другими позвоночными животными впервые показало, что в ядрах эритроцитов принцип формирования ТАДом отличается от других соматических клеток и, вероятно, происходит без формирования ТАДов с участием белка CTCF. При этом в эмбриональных фибробластах курицы формирование ТАДов происходит по эволюционно-консервативному механизму, связанному с экструзией петель ДНК. Следует подчеркнуть, что полученные методом Hi-C результаты автор анализирует с использованием разработанных лично алгоритмов, которые позволили провести межвидовую количественную оценку контактов хроматина внутри ТАДов, и показать межвидовое сходство.

Исследование не ограничивается построением Hi-C карт различных типов клеток позвоночных животных (курицы, мыши). С целью исследования дискуссионного вопроса

о межвидовом сходстве ТАДов беспозвоночных животных автором проведено элегантное и всестороннее исследование укладки хроматина, а также сборки генома, экспрессионного профиля у личинок 5 видов комаров рода анофелесов. Следует отметить, что автору удалось существенно улучшить сборку генома комара данного вида используя комбинацию данных полученных методом Hi-C с результатами секвенирования 3го поколения, что подтверждает, что технология Hi-C является эффективной для сборки геномов целевых организмов.

Хотя основная нацеленность работы касалась изучения фундаментальных процессов изменения регуляции экспрессии генов в зависимости от 3D структуры генома животных, разработка компьютерных подходов к анализу данных, а также предложенная модификация метода Hi-C (сочетание с обогащением материала для экзомного секвенирования и использование альтернативных ферментов для гидролиза ДНК) до предложенного метода Echo-C, позволяющего как оценивать структурные перестройки в геноме так и однонуклеотидные замены в кодирующей области имеет определенную прикладную значимость для медицинской генетики. Следует подчеркнуть, что до настоящего времени остается необъяснимым почему разрушение некоторых границ ТАДов не имеют выраженного значения в формировании фенотипа млекопитающих, а в других случаях вызывает грубые нарушения развития. Приведенный и подробно рассмотренный в конце представленной работы анализ с использованием предложенного геномного метода Echo-C клинические случаи – в первую очередь можно рассматривать как пример – грамотного алгоритма молекулярно-генетического исследования по анализу молекулярных причин развития патологии у человека. Можно выразить надежду, что предложенный метод Echo-C займет место в проведении исследований в области медицинской генетики.

Особенно хочется отметить, что инновационное исследование, основанное на большом разнообразии непростых для понимания методов изложено удивительно доступно, научно грамотно и легко читается. Выводы соответствуют поставленным задачам и опираются на большой фактический материал. Также хочется отметить широкую представленность полученных результатов на конференциях, и список опубликованных по теме диссертации работ.

Проведенное исследование представляет безусловную ценность как для понимания фундаментальных процессов регуляции экспрессии генов, так и основ развития патологий человека, связанных с наличием структурных перестроек и изменением 3D архитектуры генома.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, методологии исследования и практической значимости полученных результатов диссертационное исследование Фишмана Вениамина Семеновича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высочайшем методологическом уровне, существенно расширяет представление о трехмерной организации генома и предлагает новые подходы для анализа геномных перестроек при развитии патологий у человека. Проведенное исследование соответствует требованиям ВАК Минобразования Российской Федерации, изложенным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Фишман В.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.22. – Клеточная биология, 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

11.11.2024

Согласна на сборку, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе Диссертационного совета Д 24.1.239.01, созданного на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН».

Доктор биологических наук,
Пчелина Софья Николаевна



Руководитель
отдела молекулярно-генетических и
нанобиологических технологий НИЦ
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г.Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
Тел. 8(812) 3386723
e-mail: sopchelina@hotmail.com

