

## **Отзыв**

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

Изучение трехмерной организации хроматина является актуальной задачей как общей, так и медицинской генетики. Установление фактов иерархической организации хромосом в топологически-ассоциированные домены – ТАДы, образования у позвоночных петлевых доменов посредством процесса экструзии с участием когезина, отвечающих за установление взаимодействий энхансер-промотор и стохастических аспектов процесса транскрипции предполагает, что трехмерная организация генома может быть не просто детерминантой, но и следствием его функции. Понимание эволюции регуляторных сетей возникает именно из исследований трехмерной структуры хроматина и ее роли в регуляции транскрипции. Изучение динамики иерархической организации хроматина, обусловленной генетической изменчивостью и являющейся критическим фактором в эволюции регуляции генов, предполагает многообещающую основу для исследования эволюции регуляторных механизмов в различных живых системах и их различий между видами и генотипами.

Генетическая вариабельность может проявляться на различных уровнях организации генома, ранжируясь от однонуклеотидных вариантов до протяженных вариаций числа копий участков ДНК. В современной классификации структурной геномной вариабельности принято выделять довольно обширный класс перестроек, включающий не только вариации числа копий ДНК, но и инверсии, инсерции и транслокации, т.е. события, связанные с изменением типичной позиции фрагментов ДНК. Такие генетические варианты могут нарушать архитектуру ТАДов, что приводит к дизрегуляции генов, нарушению генной экспрессии и является причиной аномалий развития. Самым важным и сложным моментом после выявления в геноме генетических вариантов является определение их клинической значимости. Иногда интерпретация осложняется тем, что такие варианты не нарушают белок-

кодирующие части генов. Использование технологий, позволяющих идентифицировать точки разрывов на нуклеотидном уровне и оценивать эффекты, связанные с нарушением пространственной организации хроматина, картирование и секвенирование точек разрывов при сбалансированных хромосомных аномалиях, анализ генетических вариантов и генной экспрессии, создание и применение эффективных биоинформационических инструментов для анализа экспериментальных данных позволяют установить этиопатогенез вариабельного аномального фенотипа в каждом конкретном случае. Таким образом, диссертационное исследование Фишмана Вениамина Семеновича, посвященное исследованию ранее не изученных характеристик трехмерной укладки хроматина таксономических групп, специфических клеточных типов, оценке возможности использования технологий захвата конформации хромосом для детекции хромосомных перестроек и однонуклеотидных вариантов у пациентов с пороками развития, а также разработке и применению новых экспериментальных и вычислительных инструментов для анализа геномных данных является актуальным, современным и востребованным.

Диссертационная работа Фишмана В.С. решает проблемы, связанные с экспериментальным изучением укладки ДНК и организации хроматина, при использовании не только классического метода Hi-C, но и его оригинальной модификации, позволяющей наиболее эффективно проводить анализ индивидуальных клеток (single-cell Hi-C). Поражает воображение разнообразие других технологий исследования генома, использованных автором, в том числе методов иммунопреципитации и секвенирования (ChIP-seq), прочтение длинных фрагментов ДНК технологиями секвенирования третьего поколения, методов клеточной и молекулярной биологии, редактирования генома, а также широкого арсенала методов биоинформатики.

Такая тщательно разработанная методология и безупречно выполненный разносторонний методический подход позволил впервые установить радикальное изменение укладки ТАДов в ходе созревания эритроцитов, показать формирование ТАДов и компартментов в соматических клетках птиц, провести сравнение частот трехмерных контактов хроматина в клетках птиц и млекопитающих, что позволило получить количественную оценку межвидовых различий укладки хроматина. Впервые получены данные о трехмерной укладке хроматина на уровне ТАДов и

компартментов для комаров рода *Anopheles* и предложена гипотеза, позволяющая объяснить эволюционную консервативность ТАДов. На основе разработки новых оригинальных вычислительных инструментов для межвидового сравнения данных Hi-C и предсказания контактов хроматина и других эпигенетических характеристик получена возможность предсказания функциональных последствий изменений нуклеотидной последовательности ДНК для различных типов клеток.

Несомненной практической ценностью проведенного исследования является разработка и применение нового экспериментального подхода для одновременной полногеномной детекции сбалансированных и несбалансированных хромосомных перестроек, а также поиска однонуклеотидных вариантов в экзоме человека на основе компьютерно-экспериментальной методики ЕхоС на основе технологий Hi-C и экзомного обогащения. Применение данной технологии, позволившей установить этиопатогенез аномального фенотипа у пациентов с «по-видимому» сбалансированным кариотипом, убедительно продемонстрировано на примере двух клинических случаев.

Автореферат диссертации отражает объем проведенных экспериментальных и диагностических исследований. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными. Результаты работы опубликованы в рецензируемых научных журналах перечня ВАК РФ, в том числе, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, а также неоднократно обсуждены на конференциях российского и международного уровня.

Все перечисленное выше свидетельствует о том, что диссертационная работа Фишмана Вениамина Семеновича на тему «Трехмерная организация хроматина у животных и ее нарушения при хромосомных перестройках», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.22. клеточная биология, 1.5.8. математическая биология, биоинформатика является самостоятельным, завершенным, научно-квалификационным исследованием, направленным на изучение организации хроматина и регуляции генома эукариот, а также совершенствование методических походов к диагностике и функциональному анализу конституциональных и клональных хромосомных аномалий. Исследование имеет не только фундаментальную, но и высокую практическую ценность, а использование его результатов возможно в практике лабораторной генетики и в

медицинско-генетическом консультировании. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, в соответствии с п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор – Фишман Вениамин Семенович, несомненно, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.22. клеточная биология, 1.5.8. математическая биология, биоинформатика.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.239.01 на базе Института цитологии и генетики СО РАН.

Заведующий лабораторией цитогенетики  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени  
академика Н.П. Бочкова»,  
доктор медицинских наук,  
доцент по специальности «Генетика»

*Н.В. Шилова*  
Н.В. Шилова

«05» ноября 2024 г.

115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.  
Тел. 8 (499) 612-80-40;  
e-mail: nvsh05@mail.ru

Подпись Н.В. Шиловой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Медико-генетический научный центр  
имени академика Н.П. Бочкова»,

к.м.н.

*Е.С. Воронина*  
Е.С. Воронина

