

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 ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Дата защиты 20 ноября 2024 г. протокол № 17

О присуждении Фишману Вениамину Семеновичу

(гражданин РФ)

ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация в виде научного доклада Фишмана В.С. «Трехмерная организация хроматина у животных и ее нарушения при хромосомных перестройках» по специальностям 1.5.22.- клеточная биология, 1.5.8.- математическая биология, биоинформатика, принята к защите 24.07.2024 г., протокол №11, 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» (ИЦиГ СО РАН), (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: Фишман Вениамин Семенович, 16.10.1988 года рождения, окончил Новосибирский государственный университет по специальности «биология» в 2010 году. В 2015 г. в диссертационном совете, созданном на базе ИЦиГ СО РАН, защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Сравнение

пространственной организации геномов фибробластов и сперматозоидов мыши методом Hi-C» и получил степень кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика (диплом ДКН № 017623 от 26.02.2016).

Фишман В.С. работает в ИЦиГ СО РАН с 2011 года, в настоящее время в должности ведущего научного сотрудника отдела молекулярных механизмов онтогенеза ИЦиГ СО РАН.

Диссертация выполнена в отделе молекулярных механизмов онтогенеза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск, Россия.

Научный консультант: Серов Олег Леонидович, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом молекулярных механизмов онтогенеза, ИЦиГ СО РАН, Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. Графодатский Александр Сергеевич, профессор, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующий отделом разнообразия и эволюции геномов ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», г. Новосибирск.
2. Поляков Александр Владимирович, профессор, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБУН Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, г. Москва.
3. Степанов Вадим Анатольевич, профессор, доктор биологических наук, академик РАН, директор, главный научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики, ФГБУН «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук» г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором физико-математических наук, профессором, член-корреспондентом РАН, заведующим лабораторией системной биологии и вычислительной генетики Макеевым Всеволодом Юрьевичем и утвержденном и.о. директора А.В. Мисюриным, указала, что «Диссертационная работа Фишмана Вениамина Семеновича на тему «Трехмерная организация хроматина у животных и ее нарушения при хромосомных перестройках» представляет законченное научное исследование, выполненное соискателем на высоком методическом уровне, который обеспечил как создание оригинальных экспериментальных подходов и программного обеспечения, так и получение с их помощью новых научных результатов в области геномики животных. Автор обобщил эти результаты в контексте сравнения с независимыми литературными данными. Обоснованность выводов и положений, вынесенных на защиту не вызывает сомнений. С точки зрения актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа Фишмана В.С. отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.22. - клеточная биология и 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Диссертация заслушана на семинаре Лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук 30.10.2024 года (Протокол №1, присутствовало 9 человек из разных организаций, в первую очередь ИОГен РАН и МФТИ)».

Фишманом В.С. опубликовано всего 117 научных работ, из них по теме диссертации 82 (включая тезисы), общим объемом 400 страниц, в том числе 53 статьи (за последние 10 лет, что соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней к защите докторской диссертации по научному докладу), из них 35 публикаций в журналах, индексируемых базами данных WOS и Scopus и относящихся к категории Q1 или Q2, а также 18 публикаций в журналах, индексируемых БД РИНЦ, WOS или Scopus, не относящиеся к категориям Q1 и Q2 по версии WOS и Scopus.

В большинстве публикаций по теме диссертации автор является первым автором и/или автором для переписки. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значительные статьи Фишмана В.С. по теме диссертации:

1. Belokopytova, P., Viesná, E., Chiliński, M., Qi, Y., Salari, H., Di Stefano, M., Esposito, Conte, M., Chiariello, A.M., Teif, V.B., Plewczynski, D., Zhang, B., Jost, D., Fishman, V., 2022. 3DGenBench: a web-server to benchmark computational models for 3D Genomics. *Nucleic Acids Res.* 50, W4–W12. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac396>. WOS, Scopus, Q1
2. Belokopytova, P.S., Nuriddinov, M.A., Mozheiko, E.A., Fishman, D., Fishman, V., 2020. Quantitative prediction of enhancer–promoter interactions. *Genome Res.* 30, 72–84. <https://doi.org/10.1101/gr.249367.119>. WOS, Scopus, Q1
3. Fishman, V., Battulin, N., Nuriddinov, M., Maslova, A., Zlotina, A., Strunov, A., Chervyakova, D., Koralev, A., Serov, O., Krasikova, A., 2019. 3D organization of chicken genome demonstrates evolutionary conservation of topologically associated domains and highlights unique architecture of erythrocytes' chromatin. *Nucleic Acids Res.* 47, 648–665. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1103>. WOS, Scopus, Q1
4. Lukyanchikova, V., Nuriddinov, M., Belokopytova, P., Taskina, A., Liang, J., Reijnders, M.J.M.F., Ruzzante, L., Feron, R., Waterhouse, R.M., Wu, Y., Mao, C., Tu, Z., Sharakhov, I.V., Fishman, V., 2022. Anopheles mosquitoes reveal

new principles of 3D genome organization in insects. Nat. Commun. 13, 1960.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29599-5>. WOS, Scopus, Q1

5. Sindeeva, M., Chekanov, N., Avetisian, M., Shashkova, T.I., Baranov, N., Malkin, E., Lapin, A., Kardymon, O., Fishman, V., 2023. Cell type-specific interpretation of noncoding variants using deep learning-based methods. GigaScience 12, giad015. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giad015>. WOS, Scopus, Q1

На диссертацию в виде научного доклада поступило 4 отзыва, все положительные. Отзывы прислали:

1. Шилова Н.В., д.м.н., зав. лабораторией цитогенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва.
2. Мартемьянов В.В., к.б.н., зав. лабораторией экологической физиологии Института систематики и экологии животных СО РАН, г. Новосибирск.
3. Пчелина С.Н., д.б.н., руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ФГБОУ высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова», г. Санкт-Петербург.
4. Лаврик О.И., д.х.н., академик РАН, заведующая лабораторией биоорганической химии ферментов, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области медицинской генетики и 3D-геномики, имеют публикации в ведущих биологических и биоинформационных журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одной из ключевых организаций, в которой активно проводятся исследования в области

молекулярной биологии, геномики и биоинформатики, эволюционной биологии и медицинской генетики.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны и реализованы принципиально новые экспериментальные и вычислительные методологические подходы к анализу пространственной организации генома, позволяющие выявлять особенности и закономерности укладки хроматина в ядрах клеток разных видов организмов, включая и человека. С их помощью выявлены эволюционно консервативные особенности доменной организации хроматина в ядерных эритроцитах позвоночных и уникальные особенности петлевой организации хроматина в геномах комаров рода *Anopheles*.

Впервые разработаны подходы к одновременной детекции однонуклеотидных геномных вариантов и хромосомных перестроек, в том числе сбалансированных, в клетках человека, основанные на совмещении технологий захвата конформации хромосом и экзомного секвенирования и реализованные в экспериментально-компьютерной платформе Exo-C.

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что впервые изучены и охарактеризованы особенности трехмерной архитектуры генома у видов организмов, находящихся на разных ступенях эволюционного развития, свидетельствующие о функциональной значимости многих аспектов укладки хроматина на уровне доменов, петель и индивидуальных контактов фрагментов ДНК, которые, как показано на примере комаров рода *Anopheles*, сохраняются на протяжении сотен миллионов лет эволюции этих структур.

Впервые показано, что в ядрах клеток комаров-анофелесов существуют уникальные петли ДНК, которые возникают на основе эволюционно-консервативных контактов между парами локусов, расположенными в хромосоме X на расстоянии до 10 миллионов пар оснований друг от друга.

Впервые показано, что, хотя принципы укладки генома в ядрах эритроцитов курицы на уровне доменов хроматина не отличаются от таковых

в клетках других позвоночных животных, механизмы их формирования иные и не связаны с наличием CTCF-опосредованных топологически ассоциированных доменов, характерных для соматических клеток млекопитающих.

Показано, что представление клеточно-специфических особенностей геномной регуляции в виде векторов в многомерном пространстве на основе анализа эпигенетических профилей методами машинного обучения, реализованное в программном комплексе DeepCT, позволяет предсказывать эпигенетические профили без экспериментальных измерений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны инструменты для статистического, филогенетического и функционального анализа карт трехмерных контактов хроматина в клетках животных и человека, а именно: 1) программный комплекс Exo-C – для поиска и интерпретации геномных вариаций, включая транслокации, инверсии и однонуклеотидные варианты, у пациентов с наследственными заболеваниями; 2) программное обеспечение 3D-Predictor – для анализа особенностей укладки хроматина в нормальных клетках и в клетках с хромосомными перестройками; 3) программное обеспечение DeepCT – для анализа влияния однонуклеотидных вариантов на эпигенетические сигналы в клетках и предсказания неизвестных эпигенетических профилей на основе измеренных характеристик, а также 4) платформа 3DGenBench, позволяющая сравнивать точность моделей трехмерной укладки хроматина; 5) программное обеспечение C-InterSecture, для межвидового сравнения профилей контактов хроматина; 6) программное обеспечение ABCE для аннотации компартментов хроматина в ядрах клеток, характеризующихся конфигурацией хромосом по Раблю.

Разработанные в диссертационной работе подходы геномного анализа использовались в совместных исследованиях в клинических подразделениях ФИЦ ИЦиГ СО РАН, в Томском НИИ Медицинской Генетики и в ФГБНУ МГНЦ им. академика Бочкова для постановки или уточнения молекулярно-

генетического диагноза пациентам с наследственными заболеваниями. Полученные результаты используются в образовательном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий в рамках учебного курса «Генетика» для студентов ФЕН и факультета медицины и психологии им. В Зельмана НГУ (Новосибирск). Разработанные в рамках диссертационной работы методы и программы, а также полученные результаты представляют интерес для научно-исследовательских учреждений биологического и медицинского направления, связанных с медико-генетической диагностикой наследственных и онкологических заболеваний, и центров репродуктивного здоровья.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован широкий арсенал методов геномики, основанных на технологиях создания ДНК-библиотек – методы ChIP-seq, DNase-seq, 3C, 4C, Hi-C, RNA-seq, методы секвенирования второго и третьего поколений, а также генноинженерные методы, включая создание плазмидных библиотек, ДНК-баркодирования, создания индуцильных и клеточно-специфичных генетических векторов, лентивирусных векторов. Для получения клеточных культур использовались технологии клеточного репрограммирования, направленной дифференцировки и геномной модификации. Для анализа полученных результатов и создания предсказательных моделей использовались базы данных, методы и подходы вычислительной биологии, статистического анализа и машинного обучения, а также методы разработки архитектуры программных комплексов. Основная часть программного обеспечения реализована на языке Python с использованием различных специализированных библиотек, в том числе библиотеки torch для разработки инструментов искусственного интеллекта и библиотеки django для создания онлайн-интерфейсов.

Оценка достоверности результатов выявила их обоснованность, которая подтверждается воспроизводимостью результатов в повторных экспериментах, их устойчивостью к изменениям параметров алгоритмов,

использованных при анализе данных, использованием современных методов статистического анализа, а также сравнением полученных результатов с независимыми данными других авторов.

Результаты работы и разработанные методы широко цитируются в публикациях, связанных с исследованиями в области 3D-геномики и медицинской генетики, что свидетельствует об их востребованности научным сообществом.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в постановке цели и задач исследований, планировании экспериментов, разработке методов анализа данных, проектировании и реализации программных комплексов, а также в обосновании выбора методов при решении конкретных задач, обработке данных, интерпретации и обобщении полученных результатов. В большинстве публикаций по теме диссертации автор являлся первым автором и/или автором для переписки.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 4 «Пространственная организация генома. Топологические домены генома. Структурно-функциональная и пространственная организация хромосом, их реорганизация в ходе эволюции, в онтогенезе и в ходе клеточной дифференцировки», научной специальности 1.5.22. – клеточная биология и п. 2 «Компьютерная системная биология (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, другие омиксные исследования)», п. 16 «Разработка и применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа и прогнозирования свойств биологических объектов на основе анализа больших биомедицинских данных» и п. 21 «Решение задач медицинской диагностики, прогнозирования исходов заболеваний и эффективности медицинских вмешательств с помощью математического аппарата и вычислительных алгоритмов» паспорта научной специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу,

соответствует критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Сискатель Фишман В.С. аргументировано ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

Диссертационный совет 20 ноября 2024 г. принял решение присудить Фишману В.С. ученую степень доктора биологических наук за решение научной задачи, связанной с **разработкой и реализацией** в программных продуктах принципиально новых методологических подходов к анализу трехмерной организации генома у различных видов организмов, выявлением новых, уникальных особенностей и закономерностей укладки хроматина в разных типах клеток животных, включая и человека, и их нарушениях в результате хромосомных перестроек.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.22. – клеточная биология и 7 докторов наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,

д.б.н., Академик РАН

А.В. Кочетов



Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

20.11.2024 г.