

ОТЗЫВ

официального оппонента д.б.н. Храмеевой Екатерины Евгеньевны
на диссертационную работу Кабировой Эвелины Максимовны
«ВЛИЯНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА НА
ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ЛОКУСЕ *Kit* МЫШИ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7. — Генетика (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Кабировой Эвелины Максимовны посвящена изучению влияния трехмерной структуры хроматина на экспрессию генов в локусе *Kit* у мыши. Регуляция экспрессии генов осуществляется путем взаимодействия промоторов и энхансеров, при участии пространственной организации хроматина. Роль топологически ассоциированных доменов (ТАДов) в регуляции экспрессии генов остается предметом дискуссий, при этом нарушения границ ТАДов приводят к неправильной экспрессии генов и ассоциируются с развитием различных патологий. Таким образом, исследование влияния 3D-организации хроматина на экспрессию генов является актуальным.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и трёх приложений. Работа изложена на 110 страницах, проиллюстрирована 25 рисунками и содержит 6 таблиц.

Характеристика диссертации

Обзор литературы содержит всю необходимую для понимания сути работы информацию, проиллюстрирован собственными картинками. Материалы и методы изложены достаточно подробно. Результаты работы, как и вся работа в целом, написаны понятным языком, текст практически не содержит опечаток и англицизмов. Иллюстрации выполнены аккуратно, в хорошем качестве.

Научная новизна

Научная новизна работы состоит в том, что впервые изучено, как удаление границы ТАДа влияет на экспрессию генов в пределах одного локуса в различных клеточных типах (различных регуляторных контекстах). Впервые подробно охарактеризована пространственная организация хроматина в локусе *Kit* мыши в клеточных типах с очень разной активностью этого гена.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в углублении понимания механизмов регуляции генов посредством пространственной организации хроматина. Полученные

результаты дополняют современные исследования, раскрывая роль ТАДов в поддержании специфичной экспрессии генов. Практическая значимость обусловлена тем, что выводы исследования могут быть применены для совершенствования технологий генного редактирования и для прогнозирования последствий мутаций, нарушающих 3D-структуру генома. Это открывает новые возможности для разработки стратегий диагностики и терапии наследственных заболеваний.

Обоснованность научных выводов и положений

Научные выводы и положения являются обоснованными, что подтверждается публикацией результатов работы в рецензируемых журналах, а также представлением результатов на ряде научных конференций, включая международную. Кабирова Э.М. выступила первым автором двух статей, опубликованных в англоязычных международных журналах уровня Q1 (в том числе *Nature communications*), посвященных теме диссертации, что свидетельствует о ее значительном вкладе в исследования и о важности ее работы для дальнейшего развития данной научной области.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации и характеризуют результаты проведенных исследований. Название и содержание диссертации по объекту и методам исследования полностью соответствует специальности 1.5.7. — Генетика (биологические науки).

Вопросы и замечания

- 1) В тексте отсутствует ссылка на рис. 5Б. Более важно, отсутствует описание как был получен этот рисунок. Нет какого-либо описания представленного на этом рисунке анализа главных компонент. Как делалась предобработка данных? Какая была нормализация? Выполняли ли шкалирование данных (вычитание среднего и деление на стандартное отклонение)? Всё это влияет на итоговый результат. Также неясно, делались ли библиотеки для всех представленных типов клеток одновременно. Если нет, то наблюдаемые большие отличия могут объясняться батч-эффектом, а не только истинными биологическими отличиями между типами клеток.
- 2) В целом, описание анализа данных в диссертации - очень краткое. Понятно, что анализ данных делала не сама соискатель. Но всё равно, без описания деталей анализа, очень сложно оценить качество полученных результатов. Раздел 2.17 *Компьютерная обработка данных* занимает в диссертации меньше одной страницы, и больше никакого описания процедур анализа данных не приводится.
- 3) Вопрос к разделу 3.1 *Регуляция генов Pdgfra, Kit, Kdr является тканеспецифичной*: можно ли формально оценить статистическую значимость различий? Кажется, что это можно сделать - ведь в работе делались биологические повторности. Это

усилило бы работу, позволяя говорить не просто о “контрастной” экспрессии, а о достоверных отличиях.

- 4) Вопрос к рис. 10: три представленные карты как будто очень разного качества. Первая - самая разреженная, вторая - самая четкая. Об этом свидетельствуют и разные цветовые шкалы (первая - 0-0.5, вторая - 0-2, третья - 0-1). На этих картах разное суммарное количество контактов? Это же объясняется техническими факторами, а не биологическими. Мы в таких случаях всегда делаем даунсэмплирование. Выполнялось ли оно? Можно ли сравнивать карты без приведения к одинаковому количеству контактов?
- 5) Такой же вопрос к рис. 17. Вторая карта кажется существенно темнее. Цветовой шкалы для нее нет.
- 6) Вопрос к рис. 20: r -значение приводится с поправкой на множественное тестирование?

Заключение

Диссертационная работа Кабировой Эвелины Максимовны «Влияние пространственной организации хроматина на экспрессию генов в локусе *Kit* мыши» представляет собой завершенное исследование, выполненное на высоком научном и методическом уровне. Работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. с последующими изменениями). Автор диссертации, Кабирова Эвелина Максимовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. — Генетика.

Официальный оппонент:

Храмеева Екатерина Евгеньевна, доктор биологических наук, доцент Центра молекулярной и клеточной биологии Сколковского института науки и технологий. Большой бульвар д.30, стр.1, Москва 121205, Россия. Email: E.Khrameeva@skoltech.ru, телефон +7 495 280 14 81 доб. 3413.

Доктор биологических наук
(Специальность 1.5.8. -
Математическая биология,
биоинформатика)

Храмеева Екатерина Евгеньевна

29.09.2025₂

Подпись Храмеевой Е.Е. *подтверждаю.*

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ
Гук О.С.

