

## Отзыв

официального оппонента доктора биологических наук, доцента, Щербакова Дмитрия Юрьевича на диссертацию **Иванова Романа Артемовича** на тему **«Филостратиграфический и филотранскриптомный анализ генов, связанных с развитием онкологических заболеваний»**, на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

### Актуальность исследования

Актуальность исследования обусловлена колоссальной долей, которую занимают онкогенные заболевания в качестве причины смерти. Поэтому естественно, что существует большой интерес к генетическим явлениям, имеющим отношение к механизмам возникновения и жизненного цикла опухолей. Анализ происхождения генов и метаболических путей, ассоциированных с онкопатологиями, открывает новые возможности для объяснения причин приобретения генами онкогенных свойств и особенностей поведения опухолевых клеток. Эволюционный подход, основанный на принципах молекулярной филогенетики и сравнительной геномики, приобрел важное значение для выявления фундаментальных механизмов, лежащих в основе приобретения злокачественными клетками их отличительных черт. Филостратиграфический подход, реализованный в настоящей работе, позволяет выявить последовательность формирования генных сетей, связанных с онкогенезом и, следовательно, безусловно актуален.

### Структура диссертации

Диссертационная работа Иванова Р.А. изложена на 144 страницах, содержит 25 рисунков, 6 таблиц и 3 приложения. Работа имеет стандартную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и

методов, результатов, заключения, выводов и списка литературы. Список литературы включает 277 источников.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, приведены положения, выносимые на защиту, а также элементы научной новизны и практической значимости. В первой главе (обзор литературы) рассмотрены: применение эволюционных концепций в медицине и исследовании заболеваний человека (раздел 1.1), методы выявления режимов отбора по сравнениям последовательностей (раздел 1.2), основы филостратиграфического анализа (раздел 1.3), программные инструменты филостратиграфии (раздел 1.4), базы данных и биоинформатические ресурсы по онкологическим заболеваниям (раздел 1.5), молекулярно-генетические аспекты онкологических заболеваний, включая ключевые признаки и сигнальные пути (раздел 1.6), после чего дано заключение к литературному обзору.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны материалы исследования из базы данных TCGA (2.1) и применённые методы идентификации экспрессирующихся генов, и приложений (2.2), обеспечивающих последующий филостратиграфический и филотранскриптомный анализ.

Глава «Результаты» включает семь подразделов, отражающих как разработку программных средств, так и полученные биоинформатические результаты на данных TCGA. В разделе 3.1 описана разработка веб-сервиса Orthoweb 2, созданного как самостоятельное веб-приложение на основе ранее разработанного решения Orthoscape. Сервис предназначен для вычисления эволюционных характеристик генов в виде индексов PAI и DI.

В разделе 3.2 представлен конвейер sancEv для комплексного анализа экспрессии по данным TCGA, связывающий этапы предобработки RNA-seq, дифференциальной экспрессии и последующего эволюционного анализа.

В разделе 3.3 приведены результаты анализа дифференциальной экспрессии генов по клиническим стадиям. Сформированы списки ДЭГ для каждой стадии каждого типа опухоли; для опухолей подсчитаны суммарные количества ДЭГ с повышенной/пониженной экспрессией и выполнен анализ пересечений ДЭГ между клиническими стадиями опухолей.

В разделе 3.4 описаны результаты анализа функционального обогащения по терминам GO, в том числе с рассмотрением функциональных категорий, связанных с ключевыми признаками злокачественности. На уровне выявленных трендов отмечается рост экспрессии генов, связанных с трансляцией/транскрипцией и эпигенетической регуляцией, при одновременном снижении экспрессии генов, относящихся к апоптозу и межклеточной адгезии/подвижности клеток.

В разделе 3.5 приведены результаты филостратиграфического анализа ДЭГ с использованием OrthoWeb 2. В разделе 3.6 выполнен филотранскриптомный анализ клинических стадий карцином. Анализ охватывает 5057 опухолевых образцов разных типов карцином на стадиях I–IV и 498 образцов здоровых тканей TCGA. Отмечено, что значения ТАИ в карциномах последовательно ниже, чем в здоровых тканях (с оговорённым исключением для светлоклеточной карциномы почки), и обсуждаются возможные биологические интерпретации различий.

В разделе 3.7 исследованы эволюционные характеристики генов в сетях/путях онкологических заболеваний (в т.ч. KEGG PATHWAY).

### **Научная новизна исследования**

Впервые методы филостратиграфии и филотранскриптомного анализа применили для определения эволюционных характеристик генов, дифференциально экспрессирующихся на различных клинических стадиях опухолей. Впервые этот подход использован для оценки индекса филостратиграфического возраста генов, проявляющих дифференциальную

экспрессию на различных стадиях патологического развития ряда карцином человека. На основе интеграции индексов возраста (TAI) и дивергенции (TDI) транскриптома разработана методика фило-транскриптомного анализа, предназначенная для количественной оценки эволюционной динамики экспрессии генов на различных стадиях развития онкологических заболеваний. Разработанный в рамках настоящей работы веб-сервис – Orthoweb 2, обеспечивающий расчёт эволюционных индексов на основе ортологов и гомологии последовательностей, а также интеграцию и визуализацию генных сетей из внешних источников является на сегодняшний день единственным доступным программным комплексом, позволяющим проводить филостратиграфический анализ как отдельных генов, так и генных сетей, не требуя ни знания языков программирования, ни установки ресурсоёмких программ. Важное усовершенствование состоит в реализации способности к интеграции в эволюционный анализ генных сетей дополнительных данных, включая функциональную аннотацию генов (GO), сведения об однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) и данные об экспрессии генов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Orthoweb 2 представляет собой программный комплекс для проведения филостратиграфического анализа как отдельных генов, так и генных сетей. Сервис интегрирует разнородные данные, включая функциональную аннотацию, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) и данные об экспрессии генов, в рамках эволюционного анализа. Это позволяет изучать историю и механизмы формирования генных сетей и взаимодействий в их рамках для таких сложных биологических процессов, как онкогенез. Результаты, полученные с использованием Orthoweb 2, например, распределения значений TAI в клиническом развитии ряда карцином, способствуют развитию представлений об эволюционной природе злокачественных заболеваний,

раскрывая взаимодействие генетических программ, сформировавшихся на разных этапах эволюции, в процессе прогрессирования опухолей.

### Характеристика диссертации

Диссертация хорошо оформлена и написана на хорошем русском языке. Можно отметить хорошее качество иллюстраций, а также тщательный подход к описанию методов работы, что сложно в такого рода исследованиях.

### Замечания

В целом к диссертации Р.А. Иванова у меня возникло два замечания:

1. Во многих местах работы корректность термина «гомология» не очевидная и следовало бы использовать либо более точные термины типа «ортолог» и «паралог», либо — просто «степень сходства» и «степень различия». В контексте этой диссертации такие терминологические тонкости важны, поскольку, например, включение гена в формирующуюся генную сеть представляет собой превращение ортолога в паралог по отношению к потомкам, сохранившим не модифицированную функцию.
2. Недостаточно внимания уделено рискам использования таксономических рангов в вычислении ТАИ во-первых, из-за того, что один и тот же таксономический ранг может иметь различный «вес» в зависимости от группы организмов, а во-вторых из-за того, что крупные таксономические ранги, которые особенно важны в данном контексте — переменная величина и зависят от того, какую систему принимает исследователь.

### Заключение

Несмотря на указанные замечания, диссертация Иванова Романа Артемовича является полноценной, законченной квалификационной работой. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов работа Романа Артемовича полностью

соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в текущей редакции), а её автор Иванов Роман Артемович заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент

Щербаков Дмитрий Юрьевич

доктор биологических наук, доцент,  
заведующий лабораторией  
геносистематики, ФГБУН  
"Лимнологический институт" СО РАН, г.  
Иркутск.

E-mail: sherb@lin.irk.ru

Тел. +79248330122

Адрес: 664033 г.Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3, ЛИИ СО РАН

Заверено

13 февраля 2026

