

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.077.04 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ
ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № ___
решение диссертационного совета от 02.02.2015 № 1
о присуждении Храмеевой Екатерине Евгеньевне, Российская Федерация, ученой
степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Дальние взаимодействия в геномах эукариот и регуляция сплайсинга» по специальности 03.01.09 «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 18.09.2014, протокол № 4 диссертационным советом Д 002.077.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, 127994, г. Москва, ГСП-4, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1, приказ о создании №978/нк от 16 декабря 2013 года.

Соискатель Храмеева Екатерина Евгеньевна, 1987 года рождения, работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук. В 2009 году соискатель окончила Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН).

Научные руководители:

Миронов Андрей Александрович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник учебно-научного центра «Биоинформатика» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук,

Гельфанд Михаил Сергеевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий учебно-научным центром «Биоинформатика» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Карягина-Жулина Анна Станиславовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биологически активных наноструктур Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ,

Ульянов Сергей Владимирович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории структурно-функциональной организации хромосом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Касьяновым Артемом Сергеевичем, кандидатом физико-математических наук, научным сотрудником лаборатории вычислительной генетики и системной биологии, привела несколько замечаний к работе: «не удалось выяснить из текста диссертации, производился ли контроль качества чтений (reads), взятых из баз данных, и фильтрация адапторов»; «на рис. 2.2 (стр.63) показано существенное связывание белка hnRNPL в межгенниках (23.3%). Как интерпретировать эту цифру?»; «на стр. 66 обсуждается связывание hnRNPL в 5' интронной области, активирующее включение экзона. Разница линий на картинке невелика, интересно, насколько эти данные статистически достоверны»; «на стр. 55 показано, что нарушение комплементарности участков E и F гена *sfl1* (рис 1.8A) приводит к вырезанию более длинного интрона из-за преимущественного использования внешнего акцепторного сайта сплайсинга вместо внутреннего акцепторного сайта. Создается впечатление, что разрушался внутренний акцепторный сайт. Не проверялось ли разрушением донорного сайта F работа всего механизма в целом?». Ведущая организация также указала на ряд «редакционных неточностей», однако заключила, что «по совокупности полученных результатов работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны соответствует п.7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 4 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. Pervouchine D. D., Khrameeva E. E., Pichugina M. Y. et al. Evidence for widespread association of mammalian splicing and conserved long-range RNA structures // RNA. 2012. Vol. 18, no. 1. P. 1–15.

2. Rossbach O., Hung L. H., Khrameeva E. et al. Crosslinking-immunoprecipitation (iCLIP) analysis reveals global regulatory roles of hnRNP L // RNA Biol. 2014. Vol. 11, no. 2. P. 146–155.

3. Khrameeva E. E., Mironov A. A., Fedonin G. G. et al. Spatial proximity and similarity of the epigenetic state of genome domains // PLoS One. 2012. Vol. 7, no. 4.

4. Khrameeva E. E., Gelfand M. S. Biases in read coverage demonstrated by interlaboratory and interplatform comparison of 117 mRNA and genome sequencing experiments // BMC Bioinformatics. 2012. Vol. 13 Suppl 6.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв Ставровской Елены Дмитриевны, кандидата биологических наук, старшего преподавателя факультета биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» является положительным и содержит краткий анализ результатов, изложенных в диссертационной работе. Недостатков диссертационной работы не отмечено.

2. Отзыв Гаврилова Алексея Александровича, кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук является положительным, однако отмечено, что «в тексте есть несущественные неточности. Так, нигде не объясняется термин "химерные РНК". Также отсутствует описание метода хэширования, хотя имеется ссылка на статью Храмеевой Е.Е. по этой теме, что отчасти компенсирует отсутствие описания в тексте автореферата».

3. Отзыв Спирина Сергея Александровича, кандидата физико-математических наук, старшего научного сотрудника Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» является положительным. Среди недостатков работы отмечены следующие: «при изложении содержания главы 1 стоило бы объяснить, что понимается под упомянутой в тексте "затравкой"»; «стоило полностью выписывать родовые названия»; «в списке присутствует несуществующее латинское название *R. mасаque*»; «в списке 10 видов, а ниже на той же странице упомянуто 12 млекопитающих»; «в начале изложения главы 2 следовало бы кратко описать суть экспериментальной процедуры»; «имеются не объяснённые термины "L-активируемый" и "L-репрессируемый"»; «из текста непонятно, как связаны с целями работы результаты, описанные в первых двух абзацах изложения главы 3»; «в тексте много раз встречаются Р-значения,

выраженные не стандартным образом – в степенях 10, а почему-то в степенях числа е».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что за последние годы ими было опубликовано большое количество научных работ, посвященных изучению взаимодействий между белками и нуклеиновыми кислотами, трехмерной структуры хроматина, а также альтернативного сплайсинга.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработан метод поиска консервативных вторичных структур, ассоциированных со сплайсингом; с его помощью у млекопитающих идентифицировано несколько сотен генов, содержащих потенциальные консервативные вторичные структуры; показано, что консервативные вторичные структуры встречаются в альтернативно сплайсируемых генах чаще ожидаемого, что указывает на их участие в регуляции альтернативного сплайсинга; построена полногеномная карта сайтов связывания белка hnRNPL с РНК в клетках человека; показано, что позиция связывания белка hnRNPL относительно сайтов сплайсинга определяет его активаторное или репрессирующее влияние на сплайсинг; сформулирована гипотеза об участии белка hnRNPL в регуляции стабильности мРНК за счет конкуренции с микроРНК, а также в биосинтезе мРНК; показано, что пространственно близкие фрагменты ДНК образуют между собой больше химерных РНК, чем пространственно далекие, в основном за счет транс-сплайсинга, а также характеризуются схожими эпигенетическими маркерами и состояниями хроматина, гены в них функционально подобны и ко-экспрессируются, что хорошо согласуется с теорией о фабриках транскрипции.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что: разработан и внедрен новый метод поиска консервативных вторичных структур, ассоциированных со сплайсингом, особенностью которого является вычислительная быстрота, позволяющая осуществлять поиск вторичных структур РНК в полногеномном масштабе без использования выравнивания; метод может быть применен для дальнейшего изучения взаимосвязи вторичных структур РНК и сплайсинга в других таксономических группах; идентифицировано несколько сотен генов млекопитающих, содержащих потенциальные консервативные вторичные структуры, и таким образом подтверждена гипотеза о широком распространении механизмов сплайсинга, опосредованных вторичной структурой; впервые получена и проанализирована точная полногеномная карта позиций связывания белка hnRNPL с РНК в клетках человека; подтверждена гипотеза о том, что участие белка hnRNPL в регуляции сплайсинга не ограничивается отдельными случаями, а носит

полногеномный характер; впервые систематически изучено функциональное состояние часто контактирующих участков ДНК, находящихся на разных хромосомах; показано, что часто контактирующие участки имеют схожие состояния хроматина и производят химерные РНК, большая часть которых образуется в результате транс-сплайсинга, что подтверждает гипотезу о существовании транскрипционных фабрик, обогащенных факторами транскрипции и сплайсинга, и открывает новый, более сложный уровень регуляции генной активности.

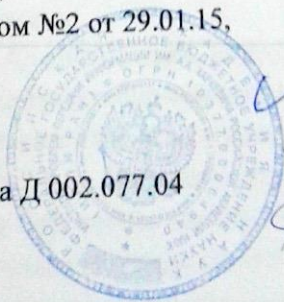
Оценка достоверности результатов выявила: результаты, изложенные в диссертации, согласуются с принятыми представлениями об участии вторичных структур РНК и белковых факторов в регуляции сплайсинга, а также о механизме транс-сплайсинга; выводы базируются на анализе большого объема полногеномных данных; основные результаты об участии вторичной структуры и белковых факторов в регуляции альтернативного сплайсинга проверены партнерами экспериментально; использованы современные методики обработки исходных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в сборе данных, обработке и анализе информации, формулировании результатов и выводов.

На заседании 2 февраля 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Храмеевой Е.Е. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 «Математическая биология, биоинформатика».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали за 17, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета Д 002.077.04
на заседании 02.02.2015,
в соответствии с приказом №2 от 29.01.15,
д.б.н.



Ю.С. Левик

Ю.С. Левик

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.077.04
д.б.н., профессор

Г.И. Рожкова

Г.И. Рожкова

2 февраля 2015 г.