

Prof. Dr. Olga V. Kalinina  
Head of research group for  
Drug Bioinformatics

Phone +49 681 98806-3600  
Fax +49 681 98806-3009

olga.kalinina@helmholtz-  
hips.de

**Helmholtz-Institute for Pharmaceutical  
Research Saarland**  
Campus E8.1  
66123 Saarbrücken  
Germany  
www.helmholtz-hips.de

Registered Office:  
Helmholtz-Zentrum  
für Infektionsforschung GmbH  
Inhoffenstraße 7  
38124 Braunschweig

Chair of Supervisory Board:  
MinDir'in Prof. Dr. Veronika von Messling,  
Federal Ministry of Education and  
Research

Scientific Director:  
Prof. Dr. Dirk Heinz

Administrative Director:  
Silke Tannapfel

Registry Court:  
Amtsgericht Braunschweig HRB 477  
VAT Reg. No DE 11 48 15 244

St.-Nr. 13/200/24006

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Мазина Павла Владимировича  
“Анализ возрастных изменений альтернативного сплайсинга в коре  
головного мозга высших приматов”, представленной на соискание  
ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
03.01.09 — математическая биология, биоинформатика**

Диссертация Мазина П.В. посвящена актуальной теме изучения изменений в паттернах альтернативного сплайсинга в ходе развития и старения организма у высших приматов и человека. Сплайсинг, процесс вырезания части (интронов) из незрелой молекулы мРНК и последующей сшивки оставшихся фрагментов (экзонов), является неперенным атрибутом процесса созревания мРНК у многих эукариотов. Альтернативный сплайсинг, т. е. использование разных фрагментов для формирования зрелой мРНК, ведет к увеличению разнообразия белков, которые могут быть необходимы на разных стадиях развития органов, в т. ч. мозга. Исследованию разнообразия сплайсинговых форм в мозге и посвящена эта диссертация. Эти исследования были проведены с помощью анализа секвенированных транскриптомов (всего массива мРНК) для большого количества индивидуумов из нескольких видов высших приматов и человека. Получить такие данные можно в настоящее время с помощью методов высокопроизводительного секвенирования, таким образом, данная диссертация представляет собой исследование, находящееся на переднем крае науки.

Форма автореферата обращает на себя внимание тем, что этот автореферат не является обзором диссертации, а, скорее, обзором исследований, представленных в диссертации. Автореферат содержит определения, формализованные модели и графики в значительно большем объеме, чем это принято, а также ссылки на литературу, и в силу этого, читается как самостоятельный научный текст.

Вначале автор вводит ключевое для своей работы понятие *сегмента*, как участка генома между двумя сайтами сплайсинга или между сайтом сплайсинга и сайтом инициации транскрипции или сайтом полиаденилирования. Белок-кодирующие сегменты в этой нотации соответствуют экзонам, и могут быть поддержаны прочтениями из секвенированного транскриптома. Далее вводится формальная величина *ЧВ* (*частота включения*), которая описывает эту меру поддержки.

An institution of

**HZI** HELMHOLTZ  
Centre for Infection Research

In cooperation with



UNIVERSITÄT  
DES  
SAARLANDES

Таким образом, описывается модель, с помощью которой можно сравнить паттерны альтернативного сплайсинга в разных секвенированных образцах, например, на разных стадиях развития или между разными видами. Сравнение осуществляется с помощью обобщенных линейных моделей, а именно логистической регрессии.

Далее автор представляет результаты нескольких исследований, в которых разработанная модель применялась для изучения различий паттернов альтернативного сплайсинга (а) в мозге человека на разных стадиях развития и старения, и (б) в мозге человека, шимпанзе и макаки также на разных стадиях развития и старения. Автором было показано, что тенденции к включению определенных сегментов на определенной стадии развития или старения хорошо коррелируют для представителей одного вида. С другой стороны, частоты включения для всех сегментов *en masse* видоспецифичны. Для тех сегментов, частота включения которых меняется с возрастом, было показано, что паттерны изменения частоты хорошо коррелируют между видами, что является важным практическим результатом: таким образом было доказано, что, как минимум в области возрастных изменений альтернативного сплайсинга мозг высших приматов хорошо моделирует человеческий.

Автор также приводит несколько примеров генов, в которых возраст-зависимый паттерн альтернативного сплайсинга у человека сильно отличается от других приматов, таких PARP2 и ULK3, где однонуклеотидные замены в сайтах сплайсинга у человека приводят к существенно разным частотам включения экзонов по сравнению с другими приматами.

К несущественным недостаткам автореферата можно отнести встречающиеся в нем опечатки и небрежности. Например, на стр. 4 использовано сокращение «ФС» без расшифровки. Мне не удалось найти в автореферате расшифровки этой аббревиатуры, но я могу догадаться, что это означает «фактор сплайсинга». С другой стороны, использованное на стр. 6 сокращение «МСНП» мне так и не удалось расшифровать. Однако эти замечания ни в коей мере не умаляют достоинств работы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, результаты не вызывают сомнений, выводы работы обоснованы полученными результатами. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в журналах ВАК, а также сделано 10 докладов на российских и международных конференциях, опубликованных в сборниках тезисов этих конференций. Квалификационная работа «Анализ возрастных изменений альтернативного сплайсинга в коре головного мозга высших приматов» удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам. Ее автор, Мазин Павел Владимирович, несомненно, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — Математическая биология, биоинформатика.

Кандидат физико-математических наук по специальности 03.01.03 — молекулярная биология, профессор Университета Земли Саар

Калинина Ольга Вячеславовна

Саарбрюкен, 27.03.2019

