

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Тимофея Михайловича Иванова  
«Альтернативный сплайсинг тандемно дублицированных экзонов»  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности «1.5.8. – математическая биология, биоинформатика»

### **Актуальность темы**

Диссертационная работа Тимофея Михайловича Иванова посвящена изучению механизмов альтернативного сплайсинга, в частности, описанию эволюционных механизмов, объясняющих происхождение взаимоисключающих экзонов и конкурирующих структур РНК путем тандемных дубликаций. Такие дубликации являются одним из механизмов повышения сложности и вариабельности генома. Принято считать, что в геноме человека альтернативные изоформы транскриптов, образующиеся в результате тандемных дубликаций экзонов, распространены в геноме человека и могут быть связаны с заболеваниями. Таким образом, работа актуальна как с прикладной, так и фундаментальной точки зрения.

### **Научная новизна диссертационного исследования, значимые научные результаты**

В ходе выполнения диссертационной работы был получен ряд новых и научно значимых результатов.

Показано, что интроны и нетранслируемые области генов человека и двух других видов содержат предположительно функциональные участки, имеющие высокую степень сходства последовательности с аннотированными экзонами и вероятно представляющие из себя неаннотированные тандемные дубликации экзонов. Для интронов в кластерах (ВИЭ) человека и дрозофилы характерна склонность к образованию комплементарных спариваний, совместимых с моделью докерных и селекторных сайтов, в отличие от интронов в группах экзонов, подверженных другим типам сплайсинга. Свойства интронов в кластерах ВИЭ указывают на общее происхождение конкурирующих структур РНК и взаимоисключающего сплайсинга через механизм тандемных дубликаций. Описана структура гена АТЕ1 человека как характерного примера исследуемых в данной работе механизмов.

Интересное наблюдение, сделанное в данной работе, заключается в том, что тандемные дубликации экзонов преобладают не только в кодирующих областях, но также и в нетранслируемых областях эукариотических генов, они, по-видимому, связаны с взаимоисключающим выбором тандемно дублицированных начальных и конечных экзонов.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Структура работы**

В ходе исследований применялись как традиционные, так и разработанные автором методы анализа геномных и транскриптомных данных. Предложенные в диссертационной работе научные положения и выводы можно считать обоснованными.

Диссертация изложена на 103 страницах и содержит следующие традиционные разделы: введение, четыре главы, заключение, список литературы и приложения. Большие таблицы с результатами анализа также выложены в открытый доступ в интернете. Работа включает 39 рисунков и несколько таблиц в основном тексте, а также список литературы, содержащий 157 ссылок.

По материалам диссертации опубликовано три статьи в рецензируемых международных научных журналах, входящих в основные библиометрические базы данных (PubMed, WoS и Scopus). Результаты работы были представлены на четырех международных и отечественных конференциях.

### Замечания

Диссертационная работа написана весьма грамотно и обстоятельно, практически не содержит опечаток, за редкими исключениями, например, «сакромерный» (стр. 45). Тем не менее, работа содержит ряд стилистических шероховатостей, иногда затрудняющих понимание смысла, например, на стр. 12: «каждая из копий накапливает вредные мутации до тех пор, пока дефекты дополняются другой копией». Или на стр. 13: «приобретение новой функции под давлением отбора, заключающимся в наличии двух копий региона».

На стр. 37:

«Таким образом, с одной стороны ВИЭ часто образуются в результате тандемных дупликаций, а с другой стороны их сплайсинг регулируется конкурирующими структурами РНК. В связи с этим возникает вопрос, не связаны ли друг с другом тандемные дупликации экзонов, взаимоисключающий сплайсинг и конкурирующие структуры РНК, и нет ли общего молекулярного механизма, связанного с природой геномных дупликаций, который может быть ответственен за связь между всеми тремя явлениями. Получению ответа на этот вопрос и посвящена настоящая диссертационная работа.»

Из первой фразы следует, что связаны, поэтому вторая фраза — в которой установление этой связи входит в постановку диссертационной задачи — несколько сбивает с толку.

Автор пренебрегает правилом написания названий генов человека курсивом и заглавными буквами (например, стр. 7: «сплайсинг экзонов в гене *Ate1* человека»), что в некоторых случаях не позволяет понять, идет ли речь о гене человека или ортологе. Например, на стр.25, описывается ген *mpr* дрозофилы, затем автор пишет: «ген *mpr* сплайсируется альтернативно с большей частотой в опухолях яичников, чем в контрольных нормальных тканях».

Другой пример на стр.17: «Например, заболевание, связанное с МУН9 (МУН9-related disease, МУН9RD), представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в гене *myh9*, кодирующем тяжелую цепь немышечного миозина IIА.»

### Заключение

Приведенные выше замечания не снижают научный уровень и практическую ценность рецензируемой работы. Описанные выше незначительные недостатки текста работы, очевидно, объясняются необходимостью вместить много информации в ограниченный по объему текст.

Необходимо отметить большой объем исследований, проведенных диссертантом и описанных в работе, разнообразие используемых методов, большое количество и сложность иллюстративного материала в диссертации. Автореферат и опубликованные статьи в полной мере отражают содержание диссертации. Актуальность темы, степень обоснованности выводов и научных положений работы, достоверность и новизна результатов позволяют заключить, что «Альтернативный сплайсинг тандемно дуплицированных экзонов» представляет собой законченную диссертационную работу высокого уровня.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации к кандидатским диссертациям, а её автор Тимофей Михайлович Иванов несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «1.5.8. – математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент

**Василий Евгеньевич Раменский,**  
Кандидат физико-математических наук,  
Руководитель Лаборатории геномной и медицинской биоинформатики  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
профилактической медицины» Минздрава России  
101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3  
Эл. почта: [VRamensky@gnicpm.ru](mailto:VRamensky@gnicpm.ru)

*Ра - 1 ноября 2022г.*

«Подпись к.ф.-м.н. В.Е.Раменского заверяю»

**Поддубская Елена Александровна**  
Кандидат медицинских наук,  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.  
Телефоны: 8-499-553-69-81, внутренний 2-80  
Эл. почта: [EPoddubskaya@gnicpm.ru](mailto:EPoddubskaya@gnicpm.ru)

