

## ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

о работе Иванова Тимофея Михайловича по кандидатской диссертации  
“Альтернативный сплайсинг тандемно дублицированных экзонов”, представленной к  
защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
1.5.8 «математическая биология, биоинформатика»

Диссертация Иванова Тимофея Михайловича на тему “Альтернативный сплайсинг тандемно дублицированных экзонов” посвящена исследованию роли тандемных дубликаций в регуляции взаимоисключающего сплайсинга. Изучение данной проблемы важно как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения для понимания молекулярных и эволюционных механизмов возникновения взаимоисключающих экзонов. Исследование взаимоисключающего сплайсинга в генах человека, связанных с такими заболеваниями как кардиомиопатия и рак, представляет колоссальный практический интерес, что свидетельствует об актуальности темы исследования.

Взаимоисключение экзонов представляет из себя особый тип альтернативного сплайсинга, который, с одной стороны, часто возникает при тандемных дубликациях, а с другой стороны, как показано во многих экспериментальных исследованиях, регулируется так называемыми конкурирующими структурами РНК --- группами селекторных сайтов, конкурирующими за комплементарное спаривание с общим докерным сайтом. Существование такого механизма регуляции было показано в разных генах и филогенетических группах. В представленной диссертации на основании сделанных наблюдений выдвигается гипотеза о том, что конкурирующие структуры РНК закономерно возникают при тандемных дубликациях, охватывающих не только экзоны, но и структурированные части интронов, таким образом создавая естественный механизм регуляции взаимоисключающего сплайсинга. Этим механизмом объясняется тот факт, что при тандемных дубликациях возникают именно взаимоисключающие, а не какие-либо другие формы сплайсинга. Выдвинутая гипотеза подтверждает конвергентность механизма регуляции взаимоисключающего сплайсинга конкурирующими структурами РНК и обобщает все имеющиеся в литературе сведения о взаимоисключающем сплайсинге.

При выполнении данной диссертации автор принимал активное участие в разработке плана исследования и выполнении всех его этапов. Автор участвовал в получении доступа к защищенным данным высокопроизводительного секвенирования РНК, что было весьма нетривиально, а также занимался их обработкой и анализом. Автор проявил свои лучшие качества при работе в группе, поскольку полученные данные были также использованы в диссертационных работах других аспирантов. Автор приобрел новые навыки работы с данными NGS, овладел методами анализа последовательностей и термодинамическими методами предсказания структуры РНК. Он участвовал в планировании экспериментальных работ по мутагенезу гена Ate1 по материалам данной диссертационной работы, а также в других проектах по изучению подписей стволости в опухолях. Автор регулярно докладывал результаты своей работы на международных конференциях, включая конференции МССМВ, ИТИС, собрания международного сообщества РНК и семинар "Вычислительные подходы к структуре и функциям РНК" в г. Бенаске, где он усовершенствовал свои ораторские

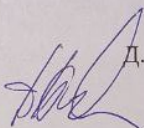
способности. По материалам работы автор опубликовал три статьи в престижных рецензируемых научных журналах. Выполнение диссертационной работы было поддержано грантом РФФИ №19-34-90174 “Эволюция взаимно исключаящих экзонов и регуляция альтернативного сплайсинга вторичной структурой РНК”, в написании отчетов по которому он принимал активное участие.

Несмотря на то, что данная работа является результатом биоинформатического анализа геномных последовательностей и не содержит экспериментальной части, сделанный в ней вывод о механизме взаимоисключения экзонов представляется нетривиальным и имеющим важное значение для молекулярной биологии в целом. Результаты диссертационной работы могут быть востребованы широким кругом специалистов, изучающих альтернативный сплайсинг, а также медицинскими генетиками и врачами для установления молекулярных механизмов заболеваний.

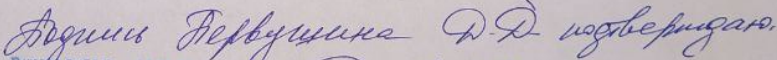
Диссертационная работа выполнена соискателем самостоятельно и на высоком научном уровне, а выводы диссертации представляют высокую научную и практическую ценность. Считаю, что Иванов Тимофей Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 «математическая биология, биоинформатика».

старший преподаватель Сколковского Института Науки и Технологии,  
доцент факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова

к.ф.-м.н.

  
Д.Д. Перушин

01.07.2022

  
Руководитель отдела  
Кадрового администрирования

