

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Аси Владимировны Менделевич
**«Статистические вопросы, связанные с техническими и биологическими
вариациями, возникающие при аллель-специфическом анализе данных
секвенирования»**,

представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности «1.5.8. – математическая биология, биоинформатика»

Актуальность темы

Диссертационная работа Аси Владимировны Менделевич посвящена изучению свойств variability результатов транскриптомных экспериментов, в частности, аллель-специфической экспрессии. Эта variability обусловлена стабильными различиями экспрессии внутри тканей и между ними, а также случайными факторами («шумом»), которые принято разделять на биологические (изменение транскрипции) и технические (ограниченность выборки, особенности обработки данных и пр.) Важной задачей, актуальной как с прикладной, так и фундаментальной точки зрения, является выявление биологически обусловленных изменений в транскрипции на фоне шума различной природы.

Научная новизна диссертационного исследования, значимые научные результаты

В ходе выполнения диссертационной работы был получен ряд новых и научно значимых результатов. Для оценки технического шума в задачах аллель-специфической экспрессии на данных РНК-секвенирования был разработан вычислительный подход, основанный на анализе различий в оценках аллельного дисбаланса между техническими репликами. Был предложен новый экспериментальный дизайн, который позволяет проводить количественный анализ данных аллель-специфической экспрессии экономичным способом. Была обнаружена ключевая роль метилирования ДНК в поддержании моноаллельной экспрессии (МАЭ). Было показано, что она является частью более общего механизма регуляции генов, подчеркнута роль взаимодействия генетического и эпигенетического контроля аллель-специфической транскрипции.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Структура работы

В ходе исследований применялись как традиционные, так и разработанные автором методы анализа транскриптомных данных. Предложенные в диссертационной работе научные положения и выводы можно считать обоснованными. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и трёх приложений. Полный объём диссертации составляет 174 страницы с 52 рисунками и 4 таблицами. Список литературы содержит 125 наименований.

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

Замечания

Диссертационная работа написана весьма грамотно и обстоятельно, практически не содержит опечаток и ошибок. Тем не менее, можно отметить некоторые недостатки текста:

1. Очень краткая глава 1 (Обзор литературы), она важна для понимания целеполагания работы в целом.
2. Нестандартный выбор названия глав, например, глава 2 называется «Реплики библиотек секвенирования играют важную роль в количественной оценке аллельного дисбаланса». В качестве названия этой главы более уместно было бы, например, «Разработка вычислительного метода для оценки технического шума...». Также можно отметить избыточно подробное структурирование каждой главы с отдельным введением (в главе 2) и обсуждением в середине, перед методами, которые расположены в конце глав 2 и 3. При этом в главе 4 методы, результаты и обсуждение находятся в более естественном порядке следования. Можно предположить, что текст и названия трех содержательных глав основаны на публикациях, где диссертант является соавтором. Введения в содержательные главы 2-4 содержат ряд тезисов, которые никак не отражены в положениях, выносимых на защиту.
3. Аббревиатуры не всегда поясняются при первом использовании. Например, в пункте «Основные положения...»: «анализ различий в оценках AI между техническими репликами...». То же про QCC (коэффициент коррекции качества), это одно из ключевых понятий, впервые встречается в заголовке раздела и определяется только в подписи к рисунку мелким шрифтом.
4. Некоторые термины используются не вполне корректно, например, в разделе «Научная новизна»: «техническая компонента избыточной дисперсии не отделима от биологического разнообразия». Видимо, имеется в виду от биологической компоненты дисперсии, в то время как «биологическое разнообразие» традиционно обозначает другое понятие.

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. Опубликованные статьи в полной мере отражают содержание диссертации. Актуальность темы, степень обоснованности выводов и научных положений работы, достоверность и новизна результатов позволяют заключить, что «Статистические вопросы, связанные с техническими и биологическими вариациями, возникающие при аллель-специфическом анализе данных секвенирования» представляет собой законченную диссертационную работу высокого уровня.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Ася Владимировна Менделевич несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности «1.5.8. – математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент

Р.с.

5.09.2023

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

«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



Handwritten signature of Elena Alexandrovna Poddubskaya.