

ОТЗЫВ

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

представленную в диссертационный совет 24.1.101.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН) на соискание степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.8. — «математическая биология, биоинформатика»

Актуальность темы исследования

К настоящему моменту известно, что около 4000 генов могут иметь моноаллельную экспрессию. Эти гены вносят значимый вклад в транскрипционную гетерогенность и ассоциированы с множеством заболеваний. Однако поиск генов с моноаллельной экспрессией осложняется несовершенством техник секвенирования РНК, которые шумны и могут давать множество ложно положительных результатов. Потому проблема разрешения аллель-специфической экспрессии как никогда актуальна и требует точного и вдумчивого анализа.

Новизна и научная значимость исследования

Результаты, полученные в ходе работы над диссертацией представляют как фундаментальный научный интерес, так и практическую значимость. Диссертант не только внес большой вклад в понимание природы избыточной дисперсии при анализе аллель-специфической экспрессии генов, но также разработал ряд программ, позволяющих корректно учитывать техническую компоненту избыточной дисперсии для анализа аллель-разрешенных данных РНК-секвенирования. Кроме того, диссертантом был предложен экспериментальный протокол с применением внешнего РНК-контроля, который позволяет без сильного увеличения стоимости эксперимента учитывать избыточную дисперсию данных РНК-секвенирования.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и трёх приложений. Объем диссертации составляет 174 страницы с 52 рисунками и 4 таблицами. Список литературы содержит 125 источников. Во введении диссертантом хорошо обоснованы актуальность данной диссертационной работы, сформулированы ее цель и задачи, обоснованы научная новизна и практическая значимость.

В первой главе обзора литературы рассмотрена история развития области исследования аллельного дисбаланса, механизмы поддержания аллельного дисбаланса в транскрипции, цис-регуляции и методы анализа аллель-специфической экспрессии. Отдельное внимание уделено вопросам технического шума в данных РНК-секвенирования. Следующая глава посвящена разработке вычислительного подхода для учета технического шума при количественной оценке аллельного дисбаланса, основанного на обработке данных технической репликации. В третьей главе автор убедительно показывает, что метилирование ДНК является одним из ключевых механизмов, но, видимо, не единственным, для поддержания митотически стабильной моноаллельной аутосомной экспрессии (МАЕ). В четвертой главе автором был предложен экспериментальный подход с применением внешнего РНК-контроля для оценки технического шума, а также был разработан алгоритм для анализа данных, полученных с применением этого протокола.

Достоинства диссертации

Диссертация Аси Владимировны имеет ряд неоспоримых достоинств: четкая структура работы, ясный язык изложения, аргументированность полученных выводов и возможность их практического применения. Но особое удовольствие доставляет элегантность разработанных алгоритмов и

предложенного экспериментального решения проблемы о необходимости технических решений для анализа аллель-специфичной экспрессии.

Недостатки и вопросы к диссертации

При чтении работы возникает некоторое количество замечаний:

1. Почему для анализа аллель-специфической экспрессии в качестве источника РНК использовали целый орган (почку мыши), а не гомогенную клеточную культуру? Может ли клеточная гетерогенность ткани влиять на результаты анализа аллель-специфической экспрессии?
2. Воздействие 5-aza-C может индуцировать хромосомную нестабильность и как следствие геномные перестройки. Можно ли в рамках Вашей модели оценить насколько это может влиять на аллель-специфическую экспрессию?
3. Нет ли искажений в определении аллель-специфической экспрессии генов человека при использовании в качестве внешнего контроля РНК мыши или любого другого достаточно близкого к человеку организма?

Сделанные замечания не являются принципиальными, и диссертация очень хорошая, ее интересно читать, она «живая», и живым языком написана. Результаты диссертации очень полезны и для классических, и для медицинских генетиков.

Таким образом, диссертационная работа Мецделевич Аси Владимировны «Статистические вопросы, связанные с техническими и биологическими вариациями, возникающие при аллель-специфическом анализе данных секвенирования», представленная на соискание степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.8. — «математическая биология, биоинформатика» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук и установленным «Положениям о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением

Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

член-корр. РАН, д.б.н., профессор РАН

Лагарькова Мария Андреевна

Генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

«08» сентября 2023 года

119435, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

Телефон: +7 (499) 246-49-00

e-mail: lagar@rcpcm.org

