

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Менделевич Аси Владимировны "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

Диссертационная работа Аси Владимировны Менделевич посвящена разработке методов для анализа аллель-специфичной экспрессии на основании данных РНК-сек и применения этих методов для определения роли метилирования РНК в аллель-специфичной экспрессии. В работе показано, что существовавшие ранее подходы не могут корректно учесть техническую вариабельность, что приводит к большому количеству ложных предсказаний. Автором разработано и реализовано в виде программных пакетов два метода учета технической вариабельности - на основе технических повторов или с помощью внешних контролей. Применение разработанных методов к данным полученным из эксперимента с ингибированием метилтрансферазы позволили предположить роль метилирования ДНК в поддержании аллель-специфической экспрессии у группы генов.

Автореферат не очень легко читается, так как в тексте не объясняется какие биологические вопросы предлагается решать при помощи разработанных методов. Сами методы в тексте описаны достаточно поверхностно, сложно понять как конкретно вычисляется поправки QCC/iQCC, а так же как устроены и используются внешние контроли. Однако большинство этих недостатков компенсируются тем, что результаты работы опубликованы в международных журналах, а программный код доступен на публичных репозиториях.

В ходе чтения автореферата у меня возникли следующие вопросы:

1. Насколько я понял по автореферату, разработанные методы поддерживают парные сравнения. Этого однако может быть недостаточно в более сложных экспериментальных дизайнах. Возможно ли использование более сложных моделей, например обобщенных линейных?
2. Обобщенные линейные модели могут быть использованы для учета избыточной вариабельности (при помощи негативно-биномиального или квазибиномиального распределений), чем предложенный автором подход лучше?
3. Согласно рис 6А аллель специфичная экспрессия большей часть генов не чувствительна к ингибированию метилазы (серые точки), и даже

чувствительные проявляют лишь небольшие изменения (красные точки недалеко от диагонали). Связано ли это с тем, что 5-aza-dC вызывает лишь незначительное деметилирование или с тем, что в большинстве случаев аллель-специфичная экспрессия не связана с метилированием?

4. Каким может быть механизм опосредованной метилированием ДНК аллель-специфичной экспрессии, может ли это быть аллель-специфичное метилирование? Есть ли комплиментарные (аллель-специфичные?) данные по метилированию ДНК для этих образцов?

Так же хотелось бы указать на несколько недочетов в оформлении:

1. рис 6B - легенда на рисунке и под ним отличаются, на рисунке серый - "diffAl", а под рисунком серый это "без изменений".
2. Рисунки в тексте идут не по порядку, например первая ссылка на Рис. 9 идет до первой ссылки на Рис. 3, а сам Рис. 9 помещен в конец текста.
3. Хочется отметить не совсем удачное название диссертации, хотя работа называется "вопросы...", текст посвящен скорее *ответам*.

Методологически работа не вызывает сомнений, все сделанные выводы хорошо обоснованы. По теме диссертации опубликованы три работы в высокорейтинговых международных журналах, в двух из которых Ася Владимировна является первым автором. Так же работа представлена на десяти конференциях. Квалификационная работа «Статистические вопросы, связанные с техническими и биологическими вариациями, возникающие при аллель-специфическом анализе данных секвенирования» удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам. Менделевич Ася Владимировна несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

06.09.2023

Старший биоинформатик
Института Сангера
к.б.н. П.В. Мазин



Wellcome Sanger Institute
email: pm19@sanger.ac.uk
tel: +44 7832 261823