

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.101.01  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ  
ИНФОРМАЦИИ ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК**

Аттестационное дело No \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета  
от 25 сентября 2023, протокол No 14

**О присуждении Менделевич Асе Владимировне,  
гражданке Российской Федерации,  
ученой степени кандидата физико-математических наук.**

Диссертация «**Статистические вопросы, связанные с техническими и биологическими вариациями, возникающие при аллель-специфическом анализе данных секвенирования**» по специальности **1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика**, принята к защите **20 июля 2023 года, протокол №12**, диссертационным советом **24.1.101.01** на базе Федерального бюджетного учреждения науки **Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук** (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д.19 стр. 1, приказ о создании No978/нк от 16 декабря 2013 года, номер изменен приказом No 561/нк от 03 июня 2021 года).

Соискательница Менделевич Ася Владимировна, гражданка Российской Федерации, 1994 года рождения, в 2017 году окончила факультет математики Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» по специальности математика. С 2017 по 2022 г. соискательница обучалась в очной аспирантуре Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт

науки и технологий» по специальности «Математическая биология, биоинформатика» по направлению «Биологические науки».

Соискательница работала в Dana-Farber Cancer Institute, Бостон, США, в рамках международного студенческого обмена, с 2018 по 2021 год, и в Altius Institute for Biomedical Sciences, Сизтл, США, в должностях научного консультанта (с января 2022 по декабрь 2022) и научного сотрудника (с февраля 2023 по настоящее время).

**Диссертация выполнена** в автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий».

**Научный руководитель** – доктор биологических наук, **Михаил Сергеевич Гельфанд**, профессор, директор Центра молекулярной и клеточной биологии, вице-президент по биомедицинским исследованиям в «Сколковский институт науки и технологий».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой компетентностью в области анализа транскриптомных и эпигеномных данных, соответствием научных интересов тематике диссертации, а также тем, что за последние годы ими было опубликовано большое количество научных работ, посвященных изучению регуляторных механизмов.

**Официальные оппоненты:**

**Лагарькова Мария Андреевна**, профессор РАН, член-корр. РАН, доктор биологических наук, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», г. Москва, **Раменский Василий Евгеньевич**, кандидат физико-математических наук, руководитель Лаборатории геномной и медицинской биоинформатики в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, дали **положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация** – Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской Академии Наук **дала положительное заключение**, подписанное кандидатом биологических наук Медведевой Юлией Анатольевной, старшим научным сотрудником, руководителем группы регуляторной транскриптомики и эпигеномики Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской Академии Наук, и утвержденное 9 июля 2023 доктором биологических наук Фёдоровым Алексеем Николаевичем, исполняющим обязанности директора ФИЦ Биотехнологии РАН.

В **замечаниях** к работе отмечено, что «в работе не было исследовано влияние протокола секвенирования РНК на поведение предложенных моделей (например, широко распространенный вариант захвата РНК за кэп), что несколько ограничивает применимость результатов. Также доклад давал довольно неполное представление о диссертационной работе в части положений, выносимых на защиту, что было рекомендовано исправить.»

Несмотря на замечания, **в отзыве содержится высокая оценка научного уровня выполненной работы.** В заключении отзыва указано, что «Диссертационная работа Менделевич Аси Владимировны «Статистические вопросы, связанные с техническими и биологическими вариациями, возникающие при аллель-специфическом анализе данных секвенирования» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена задача разработки методов точной количественной оценки дифференциальной аллель-специфической экспрессии, а также адаптации протокола для экономного и масштабируемого анализа данных ASE. Решение этой задачи имеет большое значение для повышения воспроизводимости результатов в исследованиях аллельного дисбаланса. По совокупности полученных результатов работа Менделевич Аси Владимировны соответствует п.7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК МОН Российской Федерации, утвержденных Постановлением Правительства РФ № 74 от 30 января 2002 года в редакции от 20.06.2011 №475. Результаты достоверны и опубликованы в рецензируемых журналах, индексируемых базами WoS и Scopus (Q1), автореферат адекватно отражает

содержание диссертации. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.8. — математическая биология, биоинформатика.».

Соискатель имеет **3 статьи по теме диссертации**, опубликованных в международных рецензируемых журналах, индексируемых базами WoS и Scopus (Q1):

1. Replicate sequencing libraries are important for quantification of allelic imbalance / Asia Mendelevich\*, Svetlana Vinogradova\*, Saumya Gupta, Andrey A. Mironov, Shamil R. Sunyaev, Alexander A. Gimelbrant // Nature Communications — 2021 — DOI:10.1038/s41467-021-23544-8
2. RNA sequencing-based screen for reactivation of silenced alleles of autosomal genes / Saumya Gupta, Denis L Lafontaine, Sebastien Vigneau, Asia Mendelevich, Svetlana Vinogradova, Kyomi J Igarashi, Andrew Bortvin, Clara F Alves-Pereira, Anwasha Nag, Alexander A Gimelbrant // G3 Genes|Genomes|Genetics — 2022 — DOI:10.1093/g3journal/jkab428
3. Foreign RNA spike-ins enable accurate allele-specific expression analysis at scale / Asia Mendelevich, Saumya Gupta, Aleksei Pakharev, Athanasios Teodosiadis, Andrey A. Mironov, Alexander A. Gimelbrant // Bioinformatics (ISMB/ECCB issue) — 2023 — DOI:10.1093/bioinformatics/btad254

**В двух публикациях** диссертант является **первым автором** (в публикации 1 – совместно с Виноградской С.В.). **Вклад диссертанта** в опубликованную работу по теме диссертации состоит в планировании исследования (непосредственное планирование в публикации 3, участие в планировании в публикации 1 и 2), участии в формулировке задач (основной вклад в публикации 1 и 3, участие в публикации 2), теоретической разработке и практической реализации методов (все публикации), обработке и анализе данных (все публикации).

Кроме того, результаты работы были представлены на **10 конференциях и научных семинарах**, включая **устные доклады на крупных международных конференциях RECOMB 2019 и ISMB/ECCB 2023**.

Разработанные программы могут быть применены в экспериментах РНК-секвенирования, а предложенные методы могут быть экстраполированы на

другие экспериментальные протоколы. Полученные результаты могут быть использованы при чтении курсов на биологических и биоинформатических факультетах ВУЗов и для специалистов, работающих в области обработки данных РНК-секвенирования. Исследования такого рода проводятся в ведущих лабораториях мира.

В отзыве оппонента **Лагарьковой Марии Андреевны**, профессора РАН, член-корр. РАН, доктора биологических наук, генерального директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», дана высокая оценка работы и рекомендация диссертации к защите, при этом имеется ряд **вопросов**:

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-dC 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 достаточно близкого к человеку организма?

В отзыве отмечено, что **«сделанные замечания не являются принципиальными**, и диссертация очень хорошая, её интересно читать, она “живая”, и живым языком написана. Результаты диссертации очень полезны и для классических, и для медицинских генетиков».

В заключении отзыва указано, что «диссертационная работа Менделевич 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 учёной степени кандидата физико-математических наук и установленным “Положениями о порядке присуждения учёных степеней”, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а её автор **заслуживает присуждения искомой степени**».

В отзыве оппонента **Раменского Василия Евгеньевича**, кандидата физико-математических наук, руководителя Лаборатории геномной и медицинской биоинформатики в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дана высокая оценка работы и рекомендация диссертации к защите. В отзыве отмечено, что «диссертационная работа написана весьма грамотно и обстоятельно, практически не содержит опечаток и ошибок», при этом имеется ряд **замечаний и пожеланий**:

1. Очень краткая глава 1 (Обзор литературы), она важна для понимания целеполагания работы в целом.
2. 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. Также перечислено несколько редакционных замечаний.

В отзыве отмечено, что «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». В заключении отзыва указано, что «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»».

На диссертацию поступило два отзыва на автореферат, оба отзыва положительные. В отзывах указывается, что не вызывает сомнений актуальность темы, также как и научная и практическая ценность работы, и отмечается, что диссертация является законченной квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне.

В отзыве на автореферат Мазина Павла Владимировича, кандидата биологических наук, старшего биоинформатика Института Сангера, указано, что «методологически работа не вызывает сомнений, все сделанные выводы хорошо обоснованы». Также приведен ряд вопросов и замечаний:

1. Возможно ли использование более сложных моделей, например обобщенных линейных? Обобщенные линейные модели могут быть использованы для учета избыточной вариабельности (при помощи негативно-биномиального или квазибиномиального распределений), чем предложенный автором подход лучше?

2. 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? 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?

Кроме того, перечислено несколько редакционных замечаний.

В отзыве на автореферат Жариковой Анастасии Александровны, кандидата биологических наук, старшего преподавателя факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова, указано, что «работа прекрасно структурирована, и, несмотря на специфику темы, проста для понимания». Также приведен ряд стилистических и редакционных замечаний, и задан вопрос:

1. Какие данные были использованы для исследования аллель-специфической экспрессии? На рисунке 1 схематично изображена почка мыши; были использованы данные, полученные из целого органа? Если да, то могут ли возникнуть какие-то проблемы, связанные с гетерогенностью клеток?

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

1) Был предложен новый экспериментальный дизайн с РНК-контролями, позволяющий проводить точный количественный анализ данных аллель-специфической экспрессии экономичным и масштабируемым способом, и разработаны точные математические подходы к анализу получаемых данных.

2) Для оценки и учёта избыточной дисперсии в данных аллель-специфической экспрессии в данных РНК-секвенирования были разработаны статистические модели и основывающиеся на них методы:

- `Qllelic`, в котором имплементирована биномиальная модель с поправкой покрытия на сверхдисперсию, и опирающийся на попарные сравнения технических реплик.

- `controlFreq`, в котором имплементирована расширенная биномиальная модель, и допускающий использование как в случае технической репликации, так и в случае РНК-контролей.

3) Методы были реализованы в виде программных пакетов на языке R, которые находятся в открытом доступе по ссылкам:

<https://github.com/gimelbrantlab/Qllelic>,

<https://github.com/gimelbrantlab/controlFreq>.

4) С помощью разработанных методов было показано, что метилирование ДНК является ключевым механизмом для митотически стабильного поддержания моноаллельной аутосомной экспрессии, и были исследованы



полногеномные эффекты применения ингибитора метилтрансферазы 5-аза-2'-деоксицитидина на различных клеточных линиях.

**Значение полученных соискателем результатов для практики** подтверждается тем, что применение разработанных методов вычислительной обработки и предложенных экспериментальных протоколов позволяют достигать существенно большей статистической корректности и избегать завышенного уровня ложноположительных результатов. Кроме того, в случае РНК-контролей представленный подход не требует существенного увеличения затрат на эксперимент.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что работа вносит вклад в понимание природы избыточной дисперсии в аллель-специфических данных РНК-секвенирования. Кроме того, разработанные модели не только находят широкое применение при анализе данных РНК-секвенирования, но и могут быть адаптированы для использования в различных областях, включая обработку данных эпигенетики и организации хроматина.

**Свидетельства достоверности результатов исследования:** Использование разнообразных экспериментальных и статистических методов при анализе данных обеспечивает высокую надежность результатов. Воспроизводимость оценки аллель-специфической экспрессии и измерений избыточной дисперсии подтверждена многократными экспериментами с репликами. Выводы и положения, изложенные в диссертации, были представлены на международных научных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных журналах. Кроме того, разработанные методы уже используются в нескольких лабораториях, и статьи насчитывают 3534, 945 и 278 просмотров соответственно.

**Личный вклад соискателя** состоит в планировании исследований, участии в постановке задач, теоретической разработке и практической реализации методов, анализе данных и написании статей. Результаты, описанные в диссертации, получены лично автором или при её непосредственном участии. В диссертации решены задачи, имеющие значение для развития исследований

в области аллель-специфической экспрессии, а также аллельного дисбаланса в других типах данных из смежных областей.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности «1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика».

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация представляет собой завершённое научное исследование. По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук.

**На заседании 25 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Менделевич Асе Владимировне ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности «1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика».**

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали за - 14, против - 0, недействительных бюллетеней — 0.

Председатель

диссертационного совета 24.1.10.01

доктор биологических наук

Ученый секретарь

доктор биологических наук

25 сентября 2023



М.С. Гельфанд

О.В. Казенников