

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
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____
Решение диссертационного совета
от 04 марта 2024 года, протокол № 20

о присуждении Храмеевой Екатерине Евгеньевне,
гражданке Российской Федерации,
ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Архитектура хроматина и ее регуляторная роль в клетках головного мозга» по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 28 ноября 2023 года, протокол № 18, диссертационным советом 24.1.101.01 на базе Федерального государственного 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 №978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель Храмеева Екатерина Евгеньевна, 1987 года рождения, в 2009 году с отличием окончила факультет биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова по специальности "биоинженерия и биоинформатика". В 2015 г. она защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по теме «Дальние взаимодействия в геномах эукариот и регуляция сплайсинга» по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика (КНД №007256 от 02.02.2015), научный руководитель — д.б.н., проф. Михаил Сергеевич Гельфанд. С 2007 года по настоящее время работает в Институте проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН. В 2014 году она перешла на основное место работы в Сколковский институт науки и технологий, где в настоящее время занимает должность старшего преподавателя в Центре молекулярной и клеточной биологии. Стаж научной работы после присвоения ученой степени кандидата биологических наук — 9 лет.

Диссертация выполнена в Центре молекулярной и клеточной биологии Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», г. Москва, Россия.

Научный консультант: Гельфанд Михаил Сергеевич, доктор биологических наук, профессор, директор Центра молекулярной и клеточной биологии, вице-президент по биомедицинским исследованиям, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий».

Официальные оппоненты:

1. **Пономаренко Елена Александровна**, доктор биологических наук, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича";
2. **Шайтан Алексей Константинович**, доктор физико-математических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, биологический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова;
3. **Москалев Алексей Александрович**, доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН) в своем положительном заключении, подписанном ведущим научным сотрудником, и.о. зав.сектором регуляторной компьютерной геномики, д.б.н. Пономаренко М.П. и председателем межлабораторного семинара по молекулярной генетике, клеточной биологии и биоинформатике, к.б.н., доцентом Афонниковым Д.А., и утвержденном и.о. директора ИЦиГ СО РАН, академиком РАН Кочетовым А.В., отметила, что «работа представляет новое направление биоинформатики и математической биологии: разработка алгоритмов и программного обеспечения для исследования трехмерной (3D) архитектоники интерфазного ядра ... Текст диссертационной работы является кратким, лаконичным, логичным, легким для чтения и восприятия, а также достаточно грамотным. ... Несмотря на

общую высокую оценку диссертации Храмеевой Е.Е., к представлению материалов в ней возник ряд следующих незначительных замечаний редакционного характера.

Прежде всего, бросается в глаза избыточность Положений, выносимых на защиту, половина которых (Положения №№ 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14) уже исчерпывающе раскрыла тему ...

Кроме того, не удалось найти в ней ответов на ряд концептуальных вопросов, среди которых были такие:

1. Как соотносятся результаты диссертации о 3D-архитектонике интерфазного ядра клеток головного мозга человека согласно исследованным в ней данным высокопроизводительного секвенирования Hi-C с одной стороны и, с другой стороны, предшествующие им представления об упаковке геномной ДНК во «фрактальный клубок» в рамках теории Леонида Мирного (MIT, USA): как они подтверждают, опровергают, уточняют или расширяют друг друга?

2. Как соотносятся выявленные соискателем различия по 3D-архитектонике интерфазного ядра между нейронами и другими типами клеток мозга человека (например, астроцитами) с тем, что можно было *a priori* ожидать в рамках самых общих биологических знаний о размерах ядер нейронов и астроцитов: в чем они согласуются друг с другом, а что стало неожиданным? ...

Тем не менее, эти замечания ни в коей мере не умаляют высокую оценку научного уровня диссертационной работы”.

В заключении указано, что "Диссертационная работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны на тему «Архитектура хроматина и ее регуляторная роль в клетках головного мозга» представляет законченное научное исследование, выполненное соискателем на высоком методическом уровне, который обеспечил как создание оригинального программного обеспечения, так и получение с его помощью достоверных результатов. Автор обсудила эти результаты в сравнении с независимыми литературными данными и обобщила в качестве ее выводов, как это сформулировано в Положениях, вынесенных на защиту, обоснованность которых не вызывает сомнений. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости рассматриваемая диссертационная работа Храмеевой Е.Е. отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - математическая биология, биоинформатика."

Отзыв на диссертацию был заслушан и утвержден на заседании межлабораторного семинара по молекулярной генетике, клеточной биологии и биоинформатике ИЦиГ СО РАН (Протокол №2 от 12 февраля 2024 года).

В отзыве оппонента Пономаренко Е.А., давшей положительную общую оценку работе, приведены следующие “Вопросы и комментарии по диссертационной работе:

1. Насколько, по мнению, автора, выявленные закономерности организации хроматина в клетках головного мозга могут быть экстраполированы на другие органы и ткани человека? Какие факторы необходимо принимать во внимание при адаптации полученных результатов на другой тип биологического материала?
2. Какую глобальную проблему решает или формулирует автор в диссертационной работе? Работа смотрелась бы более целостно, если бы автор объединила 12 поставленных в работе задач в 3-4 более крупных: многообразие задач затрудняет общее понимание логики работы. В работе не хватает главы «Заключение» с кратким итогом и обобщением выполненного исследования. В текущей редакции раздел содержит список выводов (также 12 пунктов), которые было бы желательно объединить общим заключением. Формат докторской диссертации позволяет использовать более крупные блоки на этапе формулировки задач и выводов, например, согласно логике представления данных в главе «результаты и обсуждение».
3. Автор предлагает методику оценки филогенетического родства приматов на основе результатов транскриптомного анализа тканей мозга. Насколько, по мнению автора, установленные отношения сохранятся при сравнении транскриптомов тех же видов, но других органов (например, ткани печени)?
4. Насколько сопоставимы результаты транскриптомного профилирования одного и того же образца, выполненные методами snRNA-seq (single nucleus RNA sequencing) и данные RNA-seq?
5. Как автор может объяснить сформулированную в работе гипотезу, что «эволюция липидов отражает фенотипические различия между видами более точно, чем различия в геноме и экспрессии генов» (с.143)?
6. Каким образом в работе была показана регуляторная роль длинной некодирующей РНК Falcor/LL35 (с.136)?
7. Какие существуют возможные (гипотетические) механизмы внешнего влияния на организацию хроматина? Если будут обнаружены какие-либо закономерности организации хроматина, которые связаны с развитием патологических состояний, то интересно мнение автора о потенциальных точках и возможных методах коррекции таких точек.”

Также приводятся “незначительные замечания” об опечатках, неточностях в оформлении списка литературы, и пожелания о пояснении некоторых деталей работы. Однако отмечено, что “Указанные выше замечания не являются принципиальными и не влияют на общее положительное заключение по диссертации ... Диссертационная работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны "Архитектура хроматина и ее регуляторная роль в клетках головного мозга" является законченной научно-квалификационной работой и соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением ...”.

В отзыве оппонента Шайтана А.К. отмечено: "В целом диссертационная работа производит очень положительное впечатление, как по объему выполненных работ, научной и методологической значимости, так и по качеству ее оформления и подаче материала." К работе выдвигается ряд замечаний и пожеланий. Лаконичность работы признается “безусловным плюсом”, однако некоторые разделы, концепции, и термины требуют более детальных пояснений. Приводится рекомендация расширить название диссертации, чтобы охватить работы соискателя из области “сравнительной геномики, транскриптомики, метаболомики и эпигеномики”. “В разделе 2.2.4 интересно было бы узнать, предсказывают ли нейросети ГАДы лучше, чем линейные модели.” Отмечены опечатки, недостатки оформления списка литературы и жаргонизмы, но в заключении указано: “Несмотря на имеющиеся замечания, считаю, что диссертационная работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны «Архитектура хроматина и ее регуляторная роль в клетках головного мозга» является законченной научно-квалификационной работой и отвечает требованиям п.9 «Положения ...”

В отзыве оппонента Москалева А.А., давшего положительную общую оценку работе, приводятся “несколько замечаний к работе:

- 1) Одной из интереснейших концепций упаковки и функциональной активности хроматина в интерфазном ядре, на мой взгляд, является фрактальная глобула и фрактальная природа упаковки хромосом. По какой-то причине ни в обзорной части диссертации, ни в обсуждении результатов эта концепция не упоминается.
- 2) В диссертационной работе обсуждается несколько статей автора, основанных на анализе данных RNA-seq. Однако, из-за краткости изложения, детали процедур анализа остаются неясными. Я предполагаю, что в разных статьях автора эти процедуры могли отличаться. Поскольку известно, что методология анализа RNA-seq данных может сильно влиять на конечный результат исследования, стоило бы упомянуть, какие программы были использованы для подсчета дифференциально экспрессирующихся генов в каждой конкретной статье, и т.п. Без этих подробностей сложно оценить

качество выполненного анализа данных.”

Остальные замечания касаются несбалансированности описания некоторых методических подходов, неясных подробностей некоторых процедур анализа, опечаток, стилистических замечаний, англицизмов и нерасшифрованных терминов. Однако в заключении указано: “Все сделанные замечания не являются принципиальными и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы. Таким образом, считаю, что диссертация Храмеевой Екатерины Евгеньевны "Архитектура хроматина и ее регуляторная роль в клетках головного мозга" является законченной научно-квалификационной работой и отвечает требованиям п. 9 "Положения ...”.

Материалы диссертационной работы отражены в **39 научных статьях** в высокорейтинговых журналах, индексируемых Scopus и/или Web of Science, включая 31 статью в журналах Q1.

Наиболее значимые статьи Храмеевой Е.Е. по теме диссертации:

1. Kobets VA, Ulianov SV, Galitsyna AA, Doronin SA, Mikhaleva EA, Gelfand MS, Shevelyov YY, Razin SV, **Khrameeva EE**. HiConfidence: a novel approach uncovering the biological signal in Hi-C data affected by technical biases. *Brief Bioinform.* 2023; 24(2):bbad044.
2. Smirnov D, Eremenko E, Stein D, Kaluski S, Jasinska W, Cosentino C, Martinez Pastor B, Brotman Y, Mostoslavsky R, **Khrameeva E#**, Toiber D#. SIRT6 is a key regulator of mitochondrial function in the brain. *Cell Death Dis.* 2023; 14(1):35.
3. Ilyin AA, Kononkova AD, Golova AV, Shloma VV, Olenkina OM, Nenasheva VV, Abramov YA, Kotov AA, Maksimov DA, Laktionov PP, Pindyurin AV, Galitsyna AA, Ulianov SV, **Khrameeva EE#**, Gelfand MS, Belyakin SN, Razin SV, Shevelyov YY#. Comparison of genome architecture at two stages of male germline cell differentiation in *Drosophila*. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(6):3203-3225.
4. Stepanova V, Moczulska KE, Vacano GN, Kurochkin I, Ju X, Riesenbergs S, Macak D, Maricic T, Dombrowski L, Schörnig M, Anastassiadis K, Baker O, Naumann R, **Khrameeva E**, Vanushkina A, Stekolshchikova E, Egorova A, Tkachev A, Mazarino R, Duval N, Zubkov D, Giavalisco P, Wilkinson TG, Patterson D, Khaitovich P, Paabo S. Reduced purine biosynthesis in humans after their divergence from Neandertals. *Elife.* 2021; 10:e58741.
5. Smirnov D, Mazin P, Osetrova M, Stekolshchikova E, **Khrameeva E**. The Hitchhiker's Guide to Untargeted Lipidomics Analysis: Practical Guidelines. *Metabolites.* 2021; 11(11):713.
6. Rozenwald MB, Galitsyna AA, Sapunov GV, **Khrameeva EE**, Gelfand MS. A machine learning framework for the prediction of chromatin folding in *Drosophila* using epigenetic features. *PeerJ Comput Sci.* 2020; 6:e307.
7. Stein D, Mizrahi A, Golova A, Saretzky A, Venzor AG, Slobodnik Z, Kaluski S, Einav M, **Khrameeva E**, Toiber D. Aging and pathological aging signatures of

- the brain: through the focusing lens of SIRT6. Aging (Albany NY). 2021; 13(5):6420-6441.
8. Ulianov SV, Zakharova VV, Galitsyna AA, Kos PI, Polovnikov KE, Flyamer IM, Mikhaleva EA, **Khrameeva EE**, Germini D, Logacheva MD, Gavrillov AA, Gorsky AS, Nechaev SK, Gelfand MS, Vassetzky YS, Chertovich AV, Shevelyov YY, Razin SV. Order and stochasticity in the folding of individual *Drosophila* genomes. Nat Commun. 2021; 12(1):41.
 9. Samborskaia MD, Galitsyna A, Pletenev I, Trofimova A, Mironov AA, Gelfand MS, **Khrameeva EE**. Cumulative contact frequency of a chromatin region is an intrinsic property linked to its function. PeerJ. 2020; 8:e9566.
 10. **Khrameeva E***, Kurochkin I*, Han D *, Guijarro P, Kanton S, Santel M, Qian Z, Rong S, Mazin P, Sabirov M, Bulat M, Efimova O, Tkachev A, Guo S, Sherwood CC, Camp JG, Paabo S, Treutlein B, Khaitovich P. Single-cell-resolution transcriptome map of human, chimpanzee, bonobo, and macaque brains. Genome Res. 2020; 30(5):776-789.
 11. Kurochkin I*, **Khrameeva E***, Tkachev A, Stepanova V, Vanyushkina A, Stekolshchikova E, Li Q, Zubkov D, Shichkova P, Halene T, Willmitzer L, Giavalisco P, Akbarian S, Khaitovich P. Metabolome signature of autism in the human prefrontal cortex. Commun Biol. 2019; 2:234.
 12. Ulianov SV*, Doronin SA*, **Khrameeva EE***, Kos PI*, Luzhin AV, Starikov SS, Galitsyna AA, Nenasheva VV, Ilyin AA, Flyamer IM, Mikhaleva EA, Logacheva MD, Gelfand MS, Chertovich AV, Gavrillov AA, Razin SV, Shevelyov YY. Nuclear lamina integrity is required for proper spatial organization of chromatin in *Drosophila*. Nat Commun. 2019; 10(1):1176.
 13. **Khrameeva E***, Kurochkin I*, Bozek K, Giavalisco P, Khaitovich P. Lipidome Evolution in Mammalian Tissues. Mol Biol Evol. 2018; 35(8):1947-1957.
 14. Ulianov SV*, **Khrameeva EE***, Gavrillov AA, Flyamer IM, Kos P, Mikhaleva EA, Penin AA, Logacheva MD, Imakaev MV, Chertovich A, Gelfand MS, Shevelyov YY, Razin SV. Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains. Genome Res. 2016; 26(1):70-84.
 15. **Khrameeva EE**, Bozek K, He L, Yan Z, Jiang X, Wei Y, Tang K, Gelfand MS, Prufer K, Kelso J, Paabo S, Giavalisco P, Lachmann M, Khaitovich P. Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans. Nat Commun. 2014; 5:3584.

* - первые авторы с равным вкладом

- авторы, ответственные за переписку, с равным вкладом

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от:

1. **Люпина Юлия Вячеславовна**, д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории биохимии процессов онтогенеза, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, г. Москва.
2. **Морозов Алексей Владимирович**, д.б.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт

молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, г. Москва.

3. **Лагунин Алексей Александрович**, д.б.н., профессор РАН, заведующий кафедрой биоинформатики медико-биологического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

4. **Шеваль Евгений Валерьевич**, д.б.н., заведующий лабораторией ультраструктуры клеточного ядра, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

5. **Краснов Алексей Николаевич**, д.б.н., профессор РАН, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии гена» Российской академии наук, г. Москва.

6. **Попцова Мария Сергеевна**, к.ф.-м.н., заведующий международной лабораторией биоинформатики Института искусственного интеллекта и цифровых наук, Факультет компьютерных наук, Научно-Исследовательский Университет Высшая Школа Экономики, г. Москва.

7. **Медведева Юлия Анатольевна**, к.б.н., старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук», г. Москва.

8. **Лагарькова Мария Андреевна**, д.б.н., член-корреспондент РАН, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства», г. Москва.

Замечания в отзывах на автореферат:

В отзыве **Ю.В. Люпиной** имеются следующие вопросы и замечания: «К сожалению, в автореферате диссертации в разделе «Методы исследования» не отмечено самцы или самки мышей использовались в экспериментах. Из «Обсуждения» не проясняются вопросы: «Почему нейрональные клетки показывают меньшую человек-специфичность по сравнению с другими типами клеток мозга, а астроциты, олигодендроциты и их предшественники стабильно демонстрируют наибольшую человек-специфичность?» «Какие условия окружающей среды в доисторической Европе могли привести к изменениям в катаболизме липидов у неандертальцев?» Указанные замечания не влияют на ценность представленной работы и носят частный рекомендательный характер.» В отзыве **А.В. Морозова** приводятся пожелания

о представлении материала диссертации редакционного характера. В положительном отзыве **Е.В. Шевалы** выражено “сожаление, что получаемые данные никак не интегрируются с данными, получаемыми морфологическими методами”. В отзыве **Ю.А. Медведевой** имеются следующие замечания. 1. “В части «Метод аннотации ТАДов на основе обогащения эпигенетическими метками» ... не обсуждается тот факт, что CTCF не всегда выступает в роли инсультатора”. 2. “В части «Разработка методов анализа липидного и метаболического состава мозга человека» практически ничего конкретного про эти методы не сказано”. 3. “компартиментализация генома ... меняется во время сперматогенеза. Было бы интересно отметить как указанный переход согласуется с заменой гистонов на протамины в ходе сперматогенеза”. 4. “В разделе «Эволюция липидного состава тканей мозга человека» сказано, что что липидный метаболизм оказывает существенное влияние на максимальную продолжительность жизни того или иного вида ... Не совсем понятно, как установлено направление причинно-следственной связи. ... Указанные замечания не снижают общего уровня работы.”

В отзывах **А.А. Лагунина, А.Н. Краснова, М.С. Попцовой, М.А. Лагарьковой** замечаний и дискуссионных комментариев нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован опубликованными ими работами по вопросам биоинформатики, математическому моделированию и анализу биомедицинских данных, в том числе по темам, непосредственно относящимся к тематике диссертации, и безусловной компетентностью в биоинформатических исследованиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан ряд новых подходов для анализа данных Hi-C о трехмерной упаковке хромосом, направленных на понижение технической вариабельности и решение других технических проблем в данных Hi-C, в том числе с использованием современных методов машинного обучения, а также методика интеграции данных Hi-C с другими типами омиксных данных. **Применение разработанных подходов** позволило показать, что хроматин имеет специфическую структуру в нейронах, по сравнению с другими клетками мозга. **Впервые подробно описаны** дальние взаимодействия в нейронах, которые опосредованы PcG белками и практически отсутствуют в других типах клеток, и установлена их функциональная роль, которая заключается в подавлении развитийных транскрипционных факторов. **Раскрыты функциональные свойства** и механизм формирования Топологически Ассоциированных Доменов (ТАДов). **Впервые показана** ключевая роль ядерной ламины в организации хроматина в целом и ТАДов в

частности. **Разработаны методики анализа** данных RNA-seq, ATAC-seq, ChIP-seq и др. для решения нестандартных задач в контексте изучения мозга человека. **Впервые разработан метод** анализа липидного и метаболического состава мозга человека, применение которого показало, что деацетилаза SIRT6 играет ключевую роль в регуляции митохондриальных процессов в головном мозге через взаимодействие с архитектурным белком YY1, участвующим в образовании хроматиновых петель. **Разработана методика интеграции** омиксных данных разных типов, с помощью которой впервые показано, что концентрации липидов и экспрессия генов значительно изменялись от шимпанзе к человеку в метаболических путях, связанных с катаболизмом липидов, у европейцев по сравнению с другими популяциями. **Впервые показано**, что частота неандертальских вариантов выше среднего по геному значения в три раза в генах катаболизма липидов, причем только у европейцев. **Впервые установлено**, что организация хроматина участвует в регуляции экспрессии генов в мозге человека, в особенности в участках генома, характеризующихся ускоренной эволюцией на человеческой ветке.

Теоретическая значимость диссертационной работы обусловлена тем, что, с помощью разработанных соискателем методов анализа данных, получен ряд важных фундаментальных результатов об упаковке хроматина внутри ядра клетки, и о том, как особенности упаковки влияют на регуляцию экспрессии генов:

- Хроматин имеет специфическую структуру в нейронах, по сравнению с другими клетками мозга человека. Дальние взаимодействия, опосредованные PcG белками, присутствуют только в нейронах, где выполняют функцию подавления развития транскрипционных факторов.
- Построение подробной транскриптомной карты мозга человека в сравнении с другими приматами позволило установить, какие регионы у человека быстрее эволюционируют: кора больших полушарий, гипоталамус и серое и белое вещества мозжечка.
- Деацетилаза SIRT6 играет ключевую роль в регуляции митохондриальных процессов в головном мозге через взаимодействие с архитектурным белком YY1, участвующим в образовании хроматиновых петель.
- В сравнении с другими видами млекопитающих, у человека липидные изменения локализованы преимущественно в мозге и вовлечены в метаболические пути, связанные с когнитивными заболеваниями.
- При аутизме, представляющем собой нарушение эволюционно новых механизмов работы мозга, наблюдаются существенные изменения

метаболизма в префронтальной коре головного мозга.

- В целом, ускорение эволюции экспрессии на человеческой ветке связано с консервативными участками генома, накопившими человек-специфические отличия в последовательности. Эти участки обогащены энхансерами генов с человек-специфической экспрессией, и их регуляция может быть опосредована архитектурой хроматина.

Практическая значимость диссертационной работы обусловлена усовершенствованием существующих и разработкой новых подходов к анализу биологических данных по пространственной структуре хроматина, а также методов интеграции этих данных с разнородными данными по функциональным характеристикам генома, которые позволяют изучать функции и механизмы формирования различных элементов организации хроматина (например, ТАДов и хроматиновых петель) вычислительными методами без выполнения дорогостоящих экспериментов. С удешевлением секвенирования, которое активно происходит в настоящее время, получение данных Hi-C для практического применения в медицине станет ещё более актуальным, в том числе для персонализированной медицины. А значит в будущем потребность в разработанных в диссертационной работе инструментах для анализа данных Hi-C будет только возрастать. Возможность сопоставления данных Hi-C с другими омиксными данными позволяет получать целостную картину изменений структурной и функциональной организации хромосом, связанных с тем или иным заболеванием, а значит приблизиться к пониманию механизмов заболеваний. Без детального понимания механизмов заболеваний невозможна разработка новых лекарственных препаратов и подходов к лечению заболеваний человека. Упаковка хромосом тесно связана с наследственностью и болезнями, поэтому изучение всего многообразия нарушений работы генов, связанных с изменениями в организации хроматина, необходимо при переходе к персонализированной медицине, для разработки новых высокотехнологичных методов лечения и диагностики.

Оценка достоверности результатов исследования обеспечивается использованием современных экспериментальных и вычислительных методов с необходимым количеством валидационных экспериментов и контрольных анализов, а также подтверждается публикацией результатов в ведущих рецензируемых журналах. Сравнение с литературными источниками подтверждает, что результаты соискателя находятся в соответствии с результатами, полученными позднее другими авторами.

Разработанные соискателем методы и алгоритмы позволили получить

ранее не известные научные факты об архитектуре хроматина в мозге человека, которые могут в перспективе способствовать более глубокому пониманию патологических процессов, приводящих к развитию таких заболеваний, как аутизм, нейродегенеративные расстройства и онкозаболевания. Полученные автором результаты существенно уточняют и обогащают современные биологические представления в этой области науки. В связи с этим было бы целесообразным включать материалы диссертации в учебные планы ВУЗов по специальности «1.5.8 — математическая биология, биоинформатика», а также в программы курсов повышения квалификации и факультативов на физических, естественно-научных, математических, информационно-технологических и медицинских факультетах ВУЗов.

Материалы диссертации полностью изложены в опубликованных работах. **Личный вклад** соискателя включает как разработку методов и алгоритмов, их тестирование, документирование программной реализации, анализ данных, так и постановку задач, разработку дизайна исследований, координацию процесса исследований и интерпретацию полученных биологических результатов. В 15 статьях автор лично выполняла биоинформатический анализ экспериментальных данных, статистический анализ и интерпретацию результатов анализа. В остальных статьях автор принимала непосредственное участие в планировании анализа данных и его непосредственном выполнении, интерпретации получаемых результатов, их обобщении, подготовке графического материала, написании и редактировании текстов. В 9 статьях по теме диссертации автор выступает в качестве первого автора, и ещё в 9 — в качестве автора, ответственного за переписку. В остальных статьях в качестве авторского вклада было отмечено выполнение соискателем биоинформатического анализа экспериментальных данных, полученных ее со-авторами. Таким образом, личный вклад соискателя в совместных работах является определяющим.

Работа обладает внутренним единством, цельным изложением и непротиворечивыми выводами. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности «1.5.8 — Математическая биология, биоинформатика», направления:

2. Компьютерная системная биология (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, другие омиксные исследования).

12. Разработка и применение новых вычислительных алгоритмов для анализа экспериментальных данных в биологии и медицине.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенное научное исследование. По актуальности, новизне, объему и значимости проделанной работы диссертация безусловно соответствует требованиям установленным Положением «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук.

На заседании 04 марта 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Храмеевой Екатерине Евгеньевне ученую степень доктора биологических наук по специальности 1.5.8. — математическая биология, биоинформатика.

При проведении тайного голосования из **15** человек, входящих в состав диссертационного совета, в заседании участвовали 12 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации. Проголосовали за - 12, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель

диссертационного совета 24.1.101.01

д.б.н.


 Гельфанд М.С.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.101.01

д.б.н.


Каленников О.В.

4 марта 2024