

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Храмеевой Екатерины Евгеньевны  
«АРХИТЕКТУРА ХРОМАТИНА И ЕЕ РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ В КЛЕТКАХ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА»,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 1.5.8 - «Математическая биология, биоинформатика».

Молекула ДНК является уникальным носителем информации благодаря своей исключительной долговечности и компактному хранению. Особый интерес вызывают функциональные особенности упаковки ДНК в клетках у млекопитающих. За последние десятилетия анализ микроскопии хроматина клеток и изучение контактов ДНК хромосом в трехмерном пространстве клеточного ядра позволили предложить модель укладки хроматина, в которой организация ДНК в ядре включает петли хроматина и контактные домены размером до нескольких миллионов пар нуклеотидов. Отдельные гены часто переключаются между активными и неактивными компартментами во время развития, а специфические взаимодействия внутри и вне топологически ассоциированных доменов (ТАДов) часто изменяются. Современные технологии высокопроизводительного захвата конформации хромосом (Hi-C) и сравнение карт Hi-C эволюционно удаленных животных и одного вида до и после подавления транскрипции показали, что трехмерная структура хроматина регулирует экспрессию генов, и также может быть модулирована генами, связанными с транскрипцией. Очевидно, что архитектура упаковки хроматина внутри ядра является важнейшим аспектом регуляции различных клеточных процессов и поддержания целостности генома. Как длинная цепочка ДНК упаковывается в ядра размером 3-20 микрон в диаметре нейральных клеток мозга человека? Изучению структурно-функциональной организации доменов хроматина клеток мозга с помощью молекулярных, биоинформатических, математических и компьютерных подходов посвящена представленная работа.

Автором впервые получены и проанализированы данные пространственной структуры хроматина нейральных клеток головного мозга человека, создан алгоритм HiConfidence, который позволяет решить проблему высокого уровня технической вариабельности в данных Hi-C. Кроме того, Храмеевой Е.Е. разработан оригинальный метод аннотации ТАДов на основе обогащения эпигенетическими метками, реализованный в программе OptimalTAD. Автором разработаны методы интеграции данных Hi-C с другими

омиксными данными, в частности, создан программный пакет для анализа липидного и метаболического состава мозга человека. Установленные автором диссертации регуляции метаболических путей подтверждены экспериментальными работами, что отражено в публикациях. Автором диссертации Храмеевой Е.Е. в автореферате отражено, что архитектура хроматина организует контакты энхансеров и промоторов генов и регулирует уровни экспрессию генов, которые определяют количество структурных белков, ферментов и, опосредованно, синтезируемых ими метаболитов, что в комплексе и определяет фенотип и особенности функционирования клеток мозга человека.

Полученные Храмеевой Е.Е. карты конформации хромосом с высоким разрешением для мозга человека закладывает основу для создания тонких инструментов устранения причин патологий мозга, таких как, нейродегенеративные и онкологические заболевания.

В автореферате диссертации Храмеевой Е.Е. представлены все разделы диссертационной работы, сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту, описаны методы исследования, основные результаты, выводы и заключение.

Кроме того, в автореферате отмечено личное участие автора диссертации в планировании и получении экспериментальных данных, написании статей и апробации материалов диссертации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 39 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых Scopus и/или Web of Science.

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.

На основании материала, изложенного в автореферате, можно заключить, что диссертационная работа Храмеевой Е. Е. «АРХИТЕКТУРА ХРОМАТИНА И ЕЕ РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - «Математическая биология, биоинформатика», выполнена на высоком научном и

методическом уровнях, соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям, а ее автор - Храмеева Екатерина Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - «Математическая биология, биоинформатика».

14 февраля 2024 года

Главный научный сотрудник

лаборатории биохимии процессов онтогенеза

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова

Российской Академии наук (ИБР РАН),

доктор биологических наук  Ю. В. Люпина

Подпись заверяю,

Ученый секретарь,

Кандидат биологических наук  М. Ю. Хабарова 14 февраля 2024 года

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26,

[info@idbras.ru](mailto:info@idbras.ru)

Тел.: 7 (499) 135-33-22

Факс: +7 (499) 135-80-12