

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


Разработка технологии захвата конформации хромосом и высокопроизводительного захвата конформации хромосом (Hi-C) позволила совершить прорыв и существенно продвинуть наше понимание пространственной структуры геномов. Сложная иерархия организации генома влияет на экспрессию генов в процессе развития, способствует формированию тканеспецифичных паттернов экспрессии, поддержанию целостности генома и имеет целый ряд других ключевых функций. Таким образом, исследование архитектуры генома – крайне важное, актуальное и очень интересное научное направление с большими перспективами развития. Одной из которых является интеграция данных об организации хроматина, данных об экспрессии генов, эпигенетических модификациях, данных о связывании транскрипционных факторов, в один блок с целью проведения комплексного биоинформатического анализа. Особенно перспективным это направление выглядит в контексте установления закономерностей функционирования мозга человека в норме и при патологиях. Работа Храмеевой Екатерины как раз ставит перед собой такую задачу, понять как особенности упаковки ДНК в ядрах клеток мозга влияют на экспрессию генов. В этой связи, актуальность и значимость диссертационной работы Храмеевой Екатерины Евгеньевны, очевидна.

Автором была разработана новая методика для облегчения проведения и повышения достоверности анализа результатов Hi-C. Доказана эффективность ее применения. Были успешно решены ряд технических проблем при интерпретации полученных данных. Эти разработки безусловно будут крайне полезны всем, кто занимается биоинформатическим анализом карт Hi-C. Используя методы машинного обучения автор показала, что наличие определенных модификаций гистонов позволяет лучше аннотировать границы топологически-ассоциированных доменов нежели профиль связывания белка CTCF. Благодаря разработанной автором методике ассоциации данных Hi-C с другими омиксными данными, удалось получить новые представления о роли контактов хроматина с ядерной ламиной в изменении структуры хроматина, а также в регуляции экспрессии ряда генов. Применяемый комплексный подход анализа данных, позволяет выявлять взаимосвязь особенностей структуры хроматина и экспрессии генов, паттерном посттрансляционных модификаций гистонов и связыванием транскрипционных факторов, что очень важно для формирования целостной картины о механизмах поддержания, передачи и реализации генетической информации. Автором было установлено взаимодействие архитектурного белка YY1 и деацетилазы SIRT6, а также их влияние на экспрессию генов в мозге в норме и при патологическом старении. Кроме того, автором получены новые данные, касающиеся структуры хроматина в нейронах и отличиях нейронов от других клеток головного мозга. Так, было показано, что хромосомные территории и топологически-ассоциированные домены более выражены в нейронах чем в клетках глии. Выявлены закономерности, указывающие на то, что дальние взаимодействия, опосредованные белками группы polycomb, оказывают существенное влияние на модуляцию транскрипционных факторов, задействованных в процессах развития. Следует отметить также результаты сравнительного анализа транскриптомных карт головного мозга человека и 3 видов приматов. Всего методом RNA-seq было проанализировано 422 образца охватывающие 33 анатомические области мозга. Для трех из 33 областей был проведен анализ экспрессии генов в отдельных типах клеток, что позволило авторам сделать вывод, что клетки глии, а не нейроны демонстрируют наибольшую человек-специфичность по паттернам экспрессии генов. Таким образом, получены данные о значительной роли глии в эволюции головного мозга человека. Далее, автором работы были проведены исследования

содержания липидов в 669 образцах тканей (включая мозг), полученных от различных животных, включая приматов и человека. Показано, что у приматов изменения содержания липидов наиболее выражены в целом и локализованы преимущественно в мозге. При этом анализ липидов характерных для человека, показал их вовлеченность в метаболические пути, изменения в которых наблюдаются при серьезных нейродегенеративных заболеваниях. В совокупности это может указывать на значительную роль пептидного метаболизма в эволюции и развитии высшей нервной деятельности. Сравнительный анализ липидного состава префронтальной коры 14 представителей трех человеческих рас: монголоидной, негроидной и европеоидной с 14 образцами, полученными от шимпанзе, выявил существенные отличия в содержании липидов, а также активацию метаболического пути катаболизма липидов у представителей европеоидной расы по сравнению с другими. Продолжая эти исследования автором работы получены интересные данные, касающиеся эволюции генома человека, наличия генов неандертальцев и их роли в адаптации кроманьонцев к климатическим условиям древней Европы. В заключение следует отметить, что автором получены результаты, раскрывающие роль метаболического пути пуринов в развитии аутизма, что может иметь важное прикладное значение.

Должен отметить, что работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны оставляет очень приятное и сильное впечатление. Важно подчеркнуть высокий профессиональный уровень ее выполнения. Автором были использованы современные методы биоинформатики, генетики и молекулярной биологии, разработаны новые подходы и алгоритмы для биоинформатического анализа данных. Автореферат диссертации достаточно полно отражает суть проведенного исследования. Выводы достоверны и основаны на результатах проведенных исследований. Цели и задачи работы достигнуты. По результатам исследований автором были опубликованы 39 статей, в частности в журналах Nature Communications, Nucleic Acid Research, Developmental Cell и др. Результаты работы были неоднократно доложены на международных научных конференциях. Из пожеланий, у меня вызывает некоторое недоумение наличие разделов, в тексте которых указывается то, что должно быть в этом разделе. В тексте Введения, Обзора литературы, Материалов и методов присутствуют абзацы, где дается такое описание. Например, во введении автор пишет, что «во введении обосновывается актуальность исследований, формулируется цель, ставятся задачи» и т.д. Также, на мой взгляд некоторые результаты, представленные в разделе материалы и методы, целесообразно было бы поместить в раздел результатов работы. Однако, высказанные замечания носят характер предложений и ни в коей мере не снижают высокую ценность работы.

В целом, диссертационная работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны представляется законченной научно-квалификационной работой и по всем критериям соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Храмеева Екатерина Евгеньевна заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика.


Морозов Алексей Владимирович
д.б.н., ведущий научный сотрудник
Института Молекулярной Биологии
им. В.А. Энгельгардта РАН

