

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы ХРАМЕЕВОЙ ЕКАТЕРИНЫ ЕВГЕНЬЕВНЫ
на тему «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»

В настоящее время стала очевидна важность изучения молекулярной организации мозга человека комплексно путем интеграции данных по организации хроматина совместно с экспрессией генов, эпигенетическими модификациями, связыванием транскрипционных факторов, открытостью хроматина и метаболизмом клеток в целом. Результаты таких исследований представляют собой фундаментальную основу для трансляционных исследований в области нейро-дегенеративных заболеваний. Однако, несмотря на важную роль трехмерной организации генома в регуляции функционирования различных исследований в этой области ограничены необходимостью глубокого секвенирования и наличия систематических ошибок в процессе работы с образцами. Тем не менее, современные методы и технологии высокопроизводительного секвенирования клеток животных, а также разработанные методы биоинформатического анализа позволили перейти к новому уровню анализа структуры хроматина, предполагающему интеграцию мульти-омикных данных.

Целью данной диссертационной работы является установление роли трехмерной организации генома в регуляции функционирования разных типов клеток животных, в том числе клеток репродуктивного пути, клеток мозга и других. Изучение мозга человека заняло заметную часть представляемой к защите работы, особое внимание было уделено гетерогенности клеточного состава мозга человека, а также интеграции разных уровней молекулярной организации клеток: экспрессией генов, эпигенетическими модификациями, связыванием транскрипционных факторов, открытостью хроматина и метаболизмом клеток в целом.

В автореферате диссертации кратко, но содержательно представлено состояние современных исследований области структуры хроматина, обозначена их фрагментированность и обоснована необходимость их дальнейшего развития в рамках целостного подхода, основанного на интеграции разных типов данных. Соискателем представлена целостная работа, включающая в себя методическую и биологическую части. Впечатлят спектр компетенций, которыми владеет автор, и выполненных задач, начиная с разработки методов анализа данных Hi-C, интеграции данных секвенирования с помощью методов машинного обучения и заканчивая интерпретацией полученных результатов.

Разработанные подходы и полученные результаты могут быть применены при дальнейшем исследовании структуры хроматина мозга человека, в частности при анализе изменений при старении и различных нейродегенеративных заболеваниях, при поиске новых генов-кандидатов, ассоциированных с врожденными и приобретенными отклонениями в функционировании нервной системы.

Результаты исследований, представленные в автореферате Храмеевой Е.Е. широко опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в МБД WoS и Scopus, в их числе 39 в журналах первого/второго квартили и активно цитируются.

По автореферату имеются следующие замечания:

1. В части «Метод аннотации ТАДов на основе обогащения эпигенетическими метками» утверждается, что использование активаторных модификаций гистонов дает более надежное предсказание структуры ТАДов, чем использование данных о связывании классического маркера доменов CTCF. Однако не обсуждается тот факт, что CTCF не всегда выступает в роли инсультатора и иногда выполняет роль обычного ТФ. Также, возможно, на качество предсказаний влияет общее число пиков ChIP-seq, определенных для CTCF и гистоновых модификаций (пиков для гистоновых модификаций обычно сильно больше).
2. В части «Разработка методов анализа липидного и метаболического состава мозга человека» практически ничего конкретного про эти методы не сказано, идет просто отсылка к диссертационной работе. Хотелось бы все же прочесть хоть что-то в автореферате.
3. В разделе результатов сказано, что компартиментализация генома зависит от типа клеток и подвергается ремоделированию во время дифференцировки клеток, а также меняется во время сперматогенеза. Было бы интересно отметить как указанный переход согласуется с заменой гистонов на протамины в ходе сперматогенеза и что происходит в тех регионах, где гистоны сохраняются.
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 в нашей работе. Не совсем понятно, как установлено направление причинно-следственной связи. Возможно, наблюдалась корреляция между этими величинами.

Указанные замечания не снижают общего уровня работы. С учетом вышеизложенного, автореферат диссертации позволяет сделать вывод о том, что диссертация Храмеевой Е.Е. «Архитектура хроматина и ее регуляторная роль в клетках головного мозга», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по

специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые научно обоснованные и практически реализованные методы анализа данных структуры хроматина, а также получены уникальные результаты в области строения и эволюции мозга человека.

В целом, диссертационная работа соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. No 842 (с изм., утв. 21.04.2016 г. No 335, 02.08.2016 г. No 748, 29.05.2017 No 650, 28.08.2017 No 1024, 01.10.2018 No 1168, ред. 18.036.2023), предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Храмева Екатерина Евгеньевна заслуживает присуждения ей ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - Математическая биология, биоинформатика.

Кандидат биологических наук,
Старший научный сотрудник Федерального исследовательского центра
«Фундаментальные основы биотехнологии»
(ФИЦ биотехнологии РАН)
Медведева Ю.А.

15 февраля 2024 г.

Организация:

ФИЦ биотехнологии РАН

119071, Ленинский пр-т., 33 стр.2, Москва, телефон: 8 (495) 954-52-83

E-mail: ju.medvedeva@gmail.com

Подпись Медведевой Ю.А. заверяю:



Зам. начальника
отдела кадров
И. В. Шиян