

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»

В настоящее время наличие большого объема экспериментальных полногеномных данных делают возможным изучение способов кодирования информации в геноме, что позволяет открывать ранее неизвестные взаимосвязи как внутри, так и между разными уровнями кодирования. Различия в организации генома в разных клеточных состояниях позволяют определить тканеспецифичность регуляторных процессов, а также определить процессы, характеризующие или приводящие клетку в патологическое состояние. Трехмерный уровень организации хроматина представляет собой отдельный уровень кодирования информации, с помощью которого осуществляется включение и выключение генетических программ посредством регуляции активности генов, поэтому его изучение является актуальной задачей для понимания алгоритмов работы генома.

Изучение трехмерной организации хроматина стало возможно благодаря технологиям Hi-C, и определение структурных единиц – хромосомных территорий, компартментов, топологически ассоциированных доменов (ТАДов) – является сложной научной и методологической задачей. Автором представлена разработка методов биоинформационического анализа и методов машинного обучения, нацеленных на определение границ ТАДов и других структурных единиц хроматина, а также методов устранения технической вариабельности данных Hi-C. С помощью разработанных методов был сделан ряд значимых научных открытий.

Автором была установлена важная взаимосвязь между уровнем организации хроматина и эпигенетическим уровнем. Оказалось, что гистоновые метки H3K4me3 и H3K27ac определяют границы ТАДов лучше, чем сайты связывания CTCF.

Важные открытия были сделаны автором при изучении организации хроматина в нейрональных клетках и клетках глии. В нейрональных клетках были обнаружены ярко выраженные хромосомные территории и, так называемые, “нейрональные точки”, в которых частота контактов намного выше по сравнению с частотой контактов тех же пар областей в других типах клеток мозга. Было показано, что нейрональные точки обогащены транскрипционными факторами, участвующими в развитии, которые подавлены белками группы поликомб. Данные результаты открывают целую область исследований, направленных на изучение механизмов регуляции хроматина посредством регуляции белков группы поликомб, и механизмов, ответственных за перепрограммирование эпигенетического слоя кодирования информации посредством вторичных структур ДНК.

Также автором был разработан метод интеграции данных Hi-C с другими омиксными данными, что очень важно для определения взаимосвязей между

разными уровнями кодирования информации в геноме. С помощью разработанного автором метода были определены человек-специфичные области мозга и липидный состав. Была показана роль липидного состава в функционировании клеток головного мозга человека в норме и при заболеваниях, в частности при психических расстройствах.

В целом, в ряде работ автора было показано, как нарушение трехмерной организации хромосом приводит к нарушениям развития и заболеваниям, таким как образование нейробластом, глиом, и другим многофакторным онкологическим заболеваниям, что может быть использовано для разработки лекарственных препаратов.

Автором сделан большой вклад в понимание принципов и механизмов действия генетического компьютера, и развиваемое автором направление исследований по изучению трехмерной организации хроматина содержит много открытых методологических и научных задач, нацеленных на понимание уровней организации генома для определения способов воздействия на патологические состояния, приводящие к заболеваниям.

На основании материала, изложенного в автореферате, считаю, что диссертационная работа Храмеевой Екатерины Евгеньевны “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» является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук согласно п. 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 с последующими изменениями), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика»

Организация:

Научно-Исследовательский Университет Высшая Школа Экономики, 109028,
Москва, Покровский б-р, 11

Телефон: +7 (495) 531-00-00 доб. 27335

E-mail: mpoptsova@hse.ru

Заведующий Международной лабораторией биоинформатики
Института искусственного интеллекта и цифровых наук ФКН ВШЭ,
кандидат физ.-мат. наук

Попцова М.С.

14 февраля 2024 г.

подпись заверяю
специалист по персоналу

Keygarow T.

