

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»

Основной задачей диссертационной работы Храмеевой Е.Е. являлось изучение архитектурной организации хроматина, с особым вниманием к хроматину в клетках головного мозга. При этом под термином “архитектура” автор подразумевает исключительно описание трехмерных комплексов хроматина различными высокопроизводительными методами (прежде всего Hi-C, но также с привлечением других данных). Эти методы очень сильно повлияли на изучение структурной организации хроматина, позволив дать первое описание молекулярной трехмерной организации хроматина. Немалую роль в развитии этих исследований играли и играют различные математические методы, от точности и аккуратности которых зависят те трактовки, которые дают авторы работ по результатам проведенных экспериментов. Именно такого рода работе посвящено проведенное диссертационное исследование, его актуальность не вызывает никакого сомнения.

В автореферате работа представлена с очень систематическом виде. Автор отдельно разбирает собственные методические разработки и полученные данные в разделах *Материалы и методы* и *Результаты и обсуждение*. При этом заметное внимание уделяется не попыткам описать данные, что весьма затруднительно в формате автореферата, сколько дать четкую их оценку и трактовку. В итоге автореферат позволяет составить представление не только об объеме работы, но и, что кажется важным, о значимости как разработанных методов, так и полученных результатов. В целом, автореферат и написан, и проиллюстрирован крайне удачно, он позволяет составить представление об этой большой и интересной работе.

Работа содержит разные результаты, поэтому хотелось бы особо отметить следующие данные, которые произвели наибольшее впечатление на меня:

1. На основании результатов анализа Hi-C и РНК секвенирования в четырех клеточных линиях *D. melanogaster*, обосновывается представление о том, что топологически ассоциированные домены представляют собой однородные по транскрипции и организации нуклеосом участки генома. Предполагается механизм формирования топологически

ассоциированных доменов на основании способности неацетилированных нуклеосом взаимодействовать друг с другом.

2. Большое интерес и важность представляют данные о возможной внутренней организации топологически ассоциированных доменов. Для популяции клеток показано, что топологически ассоциированные домены имеют иерархическую структуру, т.е. более мелкие активные топологически ассоциированные домены вложены в крупные неактивные. В ядрах отдельных клеток *D. melanogaster*, напротив, наблюдаются неиерархические топологически ассоциированные домены. Эти данные интересны и с биологической точки зрения, и с точки зрения трактовки стандартных (“популяционных”) данных Hi-C.

3. Чрезвычайно интригующе смотрятся данные об особенностях организации хроматина в нейронах. Эта тема привлекала и привлекает внимание исследователей уже очень давно. Будучи терминально дифференцированными клетками с чрезвычайно высоким уровнем синтеза белка и варьирующими размерами (среди нейронов есть и самые крупные клетки млекопитающих, и одни из самых маленьких), нейроны всегда привлекали внимание с точки зрения изучения структуры хроматина. Для их ядер характерно небольшое количество гетерохроматина, что, в свете данных о роли активного хроматина в организации топологически ассоциированных доменов, может косвенно говорить о возможных вариантах организации архитектуры генома в этих клетках. С использованием Hi-C данных показано наличие ярких точек, расположенных далеко от главной диагонали, представляющих собой сильные контакты на большом расстоянии (“нейрональные точки”). Удивительно то, что из всех генов в локусах нейрональных точек, 80% являются транскрипционными факторами, причем они значимо ассоциированы с развитием организма, согласно анализу GO онтологий. Этот результат кажется совершенно фантастическим, он очень убедительно говорит об особой организации хроматина и его регуляции в нейронах. Конечно, следует учитывать и то, что ядра многих нейронов обладают довольно специфической морфологической организацией, но выявление этой специфики на молекулярном уровне представляется очень значимым открытием.

У меня нет никаких принципиальных замечаний по автореферату, хотя хотелось бы выразить сожаление, что получаемые данные никак не интегрируются с данными получаемыми морфологическими методами.

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 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 технологии решения задач анализа хроматина. В целом, диссертационная работа соответствует требованиям “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с последующими изменениями), а ее автор, Храмеева Екатерина Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.8 - «Математическая биология, биоинформатика».

Заведующий лабораторией ультраструктуры клеточного ядра
Научно-исследовательского института физико-химической биологии
имени А.Н.Белозерского Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, доктор биологических наук

Э.Ш.

Шеваль Евгений Валерьевич

«14» февраля 2024 г.

Организация:

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н.
Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 40,
тел: +7 (495) 939-53-59, e-mail: fxb@genebee.msu.su, <https://belozersky.msu.su/>

Подпись д.б.н. Шевалея Е.В. заверяю:

Ученый секретарь НИИ физико-химической биологии
имени А. Н. Белозерского МГУ, кандидат биологических наук



Севостьянова Ирина Александровна

«14» февраля 2024 г.