

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.101.01  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ  
ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета  
от 16 сентября 2024 года, протокол № 5

О присуждении Жегаловой Ирине Владимировне,  
гражданке Российской Федерации,  
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Анализ трехмерной структуры хроматина эукариот» по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 11 июля 2024 года, протокол № 3, диссертационным советом 24.1.101.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН) (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1, приказ о создании № 978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель **Жегалова Ирина Владимировна**, гражданка РФ, 1995 года рождения, в 2018 году окончила факультет фармации Сеченовского университета по специальности «фармация». В период подготовки диссертации с 2018 года по 2022 год соискатель являлась аспиранткой факультете биоинженерии и биоинформатики Московского Государственного Университета (МГУ) им. М.В. Ломоносова и с 2019 года по 2023 год работала в должности младшего научного сотрудника в Учебно-научном центре «Биоинформатика» ИППИ РАН.

**Диссертация выполнена** на факультете биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова и в Учебно-научном центре «Биоинформатика» ИППИ РАН.

**Научные руководители** – **Гельфанд Михаил Сергеевич**, доктор биологических наук, профессор Сколковского института науки и технологии и **Храмеева Екатерина Евгеньевна**, доктор биологических наук, старший преподаватель Сколковского института науки и технологии

**Официальные оппоненты:**

**Васецкий Егор Сергеевич**, гражданин РФ, доктор биологических наук, директор научных исследований 1 класса НЦНИ Франции, заведующий лабораторией динамики хроматина и канцерогенеза UMR9018, Институт Гюстава Русси (Виллежюиф, Франция), ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии процессов онтогенеза Института биологии развития РАН.

**Баттулин Нариман Рашитович**, гражданин РФ, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики развития Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН.

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что за последние годы ими было опубликовано большое количество научных работ в области биоинформатики, эпигеномики и трехмерной геномики, в том числе по темам, относящимся к тематике диссертации.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» – **дала положительное заключение**, подписанное кандидатом физико-математических наук Попцовой Марией Сергеевной, доцентом, зав. международной лабораторией биоинформатики Института искусственного интеллекта и цифровых наук, факультета компьютерных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», и утвержденное доктором экономических наук Радаевым Вадимом Валерьевичем, первым проректором Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики». В заключении отмечается актуальность работы, ее научная новизна и значимость, полнота изложения материала диссертации в публикациях, достоверность изложенных результатов.

**В отзыве содержится высокая оценка научного уровня диссертационной работы и сказано, что «диссертация Ирины Владимировна Жегаловой по своей теме и содержанию соответствует заявленной специальности и автореферату. <...> Диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9-10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика».**

**Соискатель имеет 3 статьи в российских и международных рецензируемых журналах, включенных в международные библиографические базы данных и перечень ВАК, все 3 статьи по теме диссертации, общим объемом 49 страниц. Кроме того, соискателем опубликовано 5 тезисов по теме диссертации в материалах российских и международных конференций, включая 10th International Moscow Conference on Computational Molecular Biology (MCCM) в 2021 году, Информационные технологии и системы (ИТИС) в 2019 и 2021 годах, Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS) в 2022 году.**

**Статьи по теме диссертации:**

1. Trisomies reorganize human 3D genome / **I. Zhegalova**, P. Vasiluev, I. Flyamer, A. Shtompel, E. Glazyrina, N. Shilova, M. Minzhenkova, Z. Markova, N. Petrova, E. Dashinimaev, S. Razin, S. Ulianov // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, ino. 22. – P. 16044. – (15 стр., Q1).
2. Domain model of eukaryotic genome organization: from DNA loops fixed on the nuclear matrix to TADs / S. Razin, **I. Zhegalova**, O. Kantidze // Biochemistry (Moscow). – 2022. – Vol. 87, no. 7. – P. 667–680. – (3 стр., Q2).
3. Conservative and atypical ferritins of sponges / K. Adameyko, A. Burakov, A. Finoshin, K. Mikhailov, O. Kravchuk, O. Kozlova, <...> **I. Zhegalova**, A. Georgiev, V. Mikhailov, N. Gogoleva, G. Gazizova, E. Shagimardanova, O. Gusev, Y. Lyupina // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, no. 16. – P. 8635. – (31 стр., Q1).

**Вклад диссертанта в опубликованные работы по теме диссертации состоит в непосредственном планировании исследований, участии в постановке задач, теоретической разработке и практической реализации подходов к анализу данных, обработке и анализе данных. В одной из журнальных публикаций диссертант является первым автором.**

Полученные результаты могут быть использованы при чтении спецкурсов на естественнонаучных факультетах ВУЗов (в первую очередь, на биологических и биоинформатических факультетах). Кроме того, полученные автором результаты и разработанные подходы к анализу данных могут служить основой для проведения последующих исследований в области анализа трехмерной геномики и влияния структуры хроматина на транскрипцию генов (в т.ч. в биотехнологических приложениях).

**В отзыве оппонента Васецкого Егора Сергеевича, доктора биологических наук, в целом дана высокая оценка работе, но имеется ряд замечаний и вопросов:**

1. В автореферате присутствуют опечатки, например, целью работы обозначено изучение трисомии хромосомы 19, а на самом деле изучалась трисомия по хромосоме 18.
2. При изучении трисомий использовались как клетки хориона, так и первичные фибробласты. Известно, что трехмерная организация хроматина зависит от стадии дифференцировки и типа клеток. Влияние этого параметра на полученные результаты нуждается в дополнительном обсуждении.
3. Вызывает сожаление отсутствие корреляционного анализа трехмерной организации генов при трисомии и их экспрессии с использованием опубликованных данных.

**В отзыве отмечено,** что «отмеченные недостатки не снижают высокого качества исследования и не влияют на главные результаты диссертации, описанные выше».

**В заключении отзыва указано,** что «диссертация Ирины Владимировны Жегаловой “Анализ трехмерной структуры хроматина эукариот” соответствует требованиям п. 7 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика».

**В отзыве оппонента Баттулина Наримана Рашитовича, кандидата биологических наук, в целом давшего работе высокую оценку и рекомендовавшего диссертацию к защите, сделаны следующие замечания:**

1. Для описания координат внутри хромосом автор вводит понятия 5'- и 3'-конец хромосом, например “центромерных регионов, расположенных в области 5'-конца хромосом”. Это неудачные термины, так как такое обозначение позволяет задать ориентацию только для одноцепочечной молекулы ДНК, тогда как хромосома состоит из двухцепочечной молекулы ДНК и на каждом её конце есть и 5'- и 3'-конец ДНК. В литературе общепринятым для этих целей способом, для задания системы координат в пределах плеча хромосомы, является обозначение направления на центромеру.
2. В диссертации утверждается, что при проведении анализа усредненных внутри хромосомных контактов “не усматривается существование выраженных хромосомных территорий, которые присутствуют, например, у млекопитающих, что также может свидетельствовать в пользу иной укладки хроматина в ядре, вероятно, структуры Рабля”. Этот тезис не понятен. Хромосомные территории отчетливо видны на полногеномной карте контактов (рис 14). Каким образом особенность распределения отдельных хромосом в пространстве, чем по сути является конфигурация по Раблю, может влиять на внутривнутрихромосомные контакты (хромосомные территории) остается непонятным? Не может ли наблюдаемое явление объясняться более плотной упаковкой хромосом *Dictyostelium*?
3. Одна из интересных находок работы обнаружение дальних контактов в хроматине *Dictyostelium*. К сожалению, в работе не приведены примеры таких контактов на Hi-C карте. Вид таких “сырых” необработанных структур на картах бывает очень информативным для специалистов в 3D геномике, поэтому стоило бы их привести в работе.

4. Очень интересен результат описания цис-регуляторных элементов (энхансеров) в геноме *Dictyostelium*. При этом с выводом автора, что “энхансеры в *D. discoideum* представляют собой не специфичные для стадий регуляторные элементы, как это известно для млекопитающих и дрозофилы, а скорее элементы, поддерживающие стабильную экспрессию” можно не согласиться. Так, как и у млекопитающих и у дрозофилы множество энхансеров имеют очень широкую активность в разных тканях и стадиях развития. Поэтому вполне возможно что если бы подобный набор анализов как был проведен в диссертации для *D. discoideum* был бы проведен для энхансеров млекопитающих, автор бы тоже пришёл к выводу (неверному) и несущественной роли энхансеров в стадиеспецифической регуляции активности генов млекопитающих.
5. Вывод, что в хроматине *H. dujardini* обнаружены хроматиновые фонтаны, на мой взгляд, не достаточно обоснован. В работе показаны только фонтаны на агрегированных плотах, при этом на показанных в диссертации Hi-C картах глазом фонтанов не видно. Для построения агрегированных плотов были использованы участки карт, для которых проведена автоматическая аннотация фонтановых структур. Такой подход позволяет выявить фонтан на агрегированном плоте даже при анализе карт с белым шумом, так как на агрегированном плоте должна проявиться маска, которую использовали для аннотации фонтанов. Хотелось бы конечно увидеть структуры типа фонтан на необработанных картах.
6. Дизайн эксперимента по описанию особенностей организации хроматина в клетках с трисомиями, на мой взгляд, неудачный. Описываются трисомии по трем разным хромосомам, на двух разных типах клеток, при этом каждая трисомия представлена лишь одной биологической репликой (организмом). Надежно выявить общие закономерности при таком дизайне эксперимента навряд ли возможно. Мне кажется, стоило бы дополнить эту часть разделом, в котором перечислить ограничения такого подхода и обсудить возможность обобщения проведенных наблюдений на все трисомии.
7. Диссертация отлично написана и оформлена, мне стоило больших трудов найти в тексте небольшое число опечаток, например “обеденная генами хромосома 18” и “образцов с трисомиями человека”. Использование лабораторного жаргона, например, “было

разработано несколько методов для оценки воспроизводимости анализа Hi-C в популяционных данных” - имеется в виду данных, полученных на популяции клеток, bulk Hi-C. И перепутанные подписи левой и правой панели в рисунке 27.

**В заключении отзыва указано,** что «Диссертация Жегаловой Ирины Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года <...>. Таким образом, соискатель Жегалова Ирина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика».

**На диссертацию поступило три отзыва на автореферат.**

**В отзыве на автореферат Фишмана Вениамина Семеновича,** кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника, зав. сектором геномных механизмов онтогенеза ИЦиГ СО РАН дана **высокая оценка работе, но указаны недочеты:**

1. Название диссертации мне кажется слишком общим. Ясно, что автору было сложно объединить три исследования в одну работу, и участие в широком спектре проектов похвально, но все-таки следовало более тщательно подумать над формулировками. «Анализ трехмерной структуры хроматина эукариот» предполагает исследование куда более широкого спектра таксонов, включая растения, грибы и т.д.
2. Результаты 8-10 основаны на выборке с  $N=1$  и поэтому могут быть связаны с образец-специфичными артефактами.

**В отзыве на автореферат Медведевой Юлии Анатольевны,** кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» (ФИЦ биотехнологии РАН)

**дана высокая оценка работе, но высказаны предложения:**

1. Полученные результаты о структуре хроматина у гаплоидной амебы *D. discoideum* и морской губки *H. dujardini* с некоторым трудом воспринимаются из текста. Схематическое изображение предполагаемой структуры сильно бы облегчило восприятие, особенно если бы удалось включить в модель результаты про экспрессию и нкРНК в основании петель.

2. При изучении изменения структуры хроматина при трисомиях, отчетливо видно обогащение контактами между 18 и 9 хромосомами при трисомии 18. Связано ли это с увеличением копийности 18 хромосомы? Почему затронуло только контакты с 9 хромосомой? Почему подобных обогащений не наблюдается при других трисомиях? Было бы очень полезно увидеть попытки интерпретации этого наблюдения.

**Отзыв на автореферат Раменского Василия Евгеньевича,** кандидата физико-математических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава Российской Федерации дана высокая оценка работе, но сделано замечание:

1. Небольшим недостатком автореферата диссертационной работы можно отнести компоновку раздела «Актуальность темы», который по смыслу больше похож на Введение с достаточно подробным описанием объектов исследования и большим количеством ссылок на литературу.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**впервые систематически исследовано устройство хроматина у гаплоидной амебы *D. discoideum*.** Показано, что хромосомы уложены по типу Рабля. Выполнено оригинальное исследование дальних контактов (преимущественно межхромосомных) хроматина *D. discoideum* и показана их взаимосвязь с длинными некодирующими РНК, значительно меняющими свои уровни экспрессии. Показана связь уровня транскрипции конвергентно ориентированных генов и структуры хроматиновых контактов у *D. discoideum*. Показана колокализация границ синтенных блоков и границ петель *D. discoideum*. Показано наличие ассиметричных петель, образование которых связано с уровнями транскрипции в основаниях петель в хроматине *D. discoideum*. Показано наличие цис-регуляторных элементов, которые обогащены в основаниях петель.



**Впервые исследованы особенности хроматина у губки *Halisarca dujardini*.** Показано, что хромосомы *H. dujardini* уложены по типу конфигурации Рабля. Показано, что хроматин *H. dujardini* обладает выраженной структурой компартментов. Показано наличие у *H. dujardini* хроматиновых фонтанов.

**Впервые проведено исследование организации хроматина при анеуплоидиях.** Показано, что при трисомиях крупные и малые хромосомы образуют два кластера с повышенной частотой контактов внутри кластера и пониженной между кластерами. Показано значительное изменение межхромосомных контактов для кластеров крупных и малых хромосом, в частности значительное повышение частот взаимодействий между малыми хромосомами при трисомиях по хромосомам 13 и 18 в сравнении с нормальным кариотипом и значительное понижение частот взаимодействий внутри этого кластера. Показано изменение локальной упаковки хроматина и преимущественная декомпактизация регионов, принадлежащих к гетерохроматину при трисомии по хромосоме 18. Показано, что декомпактизованные при трисомии по хромосоме 18 регионы содержат меньше генов домашнего хозяйства, чем наблюдается в случайном контроле, что, по-видимому, объясняет нелетальность данной трисомии.

**Основные результаты диссертации опубликованы** в трех статьях в российских и международных рецензируемых журналах, включенных в международные библиографические базы данных и перечень ВАК, а также в пяти тезисах докладов на конференциях.

**Теоретическая значимость исследования обоснована** тем, что оно вносит вклад в понимание разнообразия укладки хроматина у различных организмов, а также связи трехмерной организации генома и уровня экспрессии генов. Результаты, представленные в работе, объясняют ряд сделанных ранее наблюдений, в частности, роль транскрипции как экструсионного барьера и нелетальность некоторых из трисомий человека. Разработанные методы могут быть применены для исследования организации хроматина в других организмах, а также анализа структур хроматина, зависящих от уровней транскрипции в регионе.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** состоит в том, структура хроматина может быть изменена под влиянием изменяющимся уровнем транскрипции. Разработанные подходы могут применяться и для других организмов.

**Достоверность результатов исследования** обеспечивается статистической значимостью сделанных наблюдений с использованием адекватных тестов, в том числе, с применением коррекции на множественное тестирование. Результаты согласуются с работами и результатами других исследователей.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном планировании исследований, участии в постановке задач, теоретической разработке и практической реализации подходов к анализу данных, обработке и анализу данных, а также в написании статей. **Основные результаты, описанные в диссертации, получены автором самостоятельно.**

**В диссертации решены задачи, имеющие значение для изучения организации хроматина у представителей эукариот. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности «1.5.8 – математическая биология, биоинформатика».**

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Жегаловой Ирины Владимировны «Анализ трехмерной структуры хроматина эукариот» представляет собой завершенное научное исследование. По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

**На заседании 16 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Жегаловой Ирине Владимировне ученую степень кандидата биологических наук по специальности «1.5.8 – математическая биология, биоинформатика».**

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **15** человек, из них **6** докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **10** человек,

входящих в состав совета, проголосовали за – «10», против – «0»,  
недействительных бюллетеней – «0».

Председатель

диссертационного совета

д.б.н., профессор



Гельфанд М.С.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.б.н.

Казенников О.В.

16 сентября 2024 г.