

В диссертационный совет Д 24.1.101.01 при
Федеральном государственном бюджетном учреждении
науки Институт проблем передачи информации им. А.А.
Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН) по
адресу: 127051, г. Москва, Большой Каретный переулок,
д.19 стр. 1.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации
Жегаловой Ирины Владимировны
«Анализ трехмерной структуры хроматина эукариот»

Работа Ирины Владимировны Жегаловой посвящена исследованию трехмерной организации хроматина у различных представителей эукариот – от простейших многоклеточных животных (губок) до человека. Выяснение принципов укладки генома является важнейшим вопросом современной биологии, поскольку организация хроматина влияет на многие молекулярные процессы: от контроля транскрипции до репарации повреждений ДНК. В то время как хроматин человека, мыши и некоторых других модельных животных активно изучается, принципы укладки ДНК за пределами этих видов изучены значительно менее полно. Таким образом, выбор эволюционно-обособленных объектов и использование современных молекулярно-генетических методов, позволяющих получить детальные данные об организации генома, обуславливают актуальность представленной работы.

Работа Ирины Владимировны состоит из трех частей. В первой части Ирина Владимировна проводит подробный анализ контактов ДНК в клетках гаплоидной амёбы *Dictyostelium discoideum*. Это основная часть работы, которая позволила получить блестящие результаты. В работе впервые показано, что у эукариот транскрипционная активность может быть основным фактором, обуславливающим контакты хроматина. Хотя предположения о взаимодействии экструдеров хроматина и транскрипционной машины высказывались и ранее (в первую очередь - в работе Vanigan et al., 2023, которую автор цитирует), эти предположения основывались на анализе искусственных систем с удаленными компонентами экструзионной машины. Анализ Ирины Владимировны убедительно демонстрирует, что для некоторых таксонов этот механизм является определяющим в формировании петель и инсуляции доменов хроматина. Это замечательный результат, который подчеркивает роль исследования немодельных объектов для понимания основ функционирования генома. Следует отметить, что сходные данные получены нами недавно при исследовании хроматина ооцитов курицы, в которых гипертранскрипционная активность приводит к формированию хромосом типа ламповых щеток. Интерес представляют и другие аспекты организации хроматина *Dictyostelium*, такие как сравнение разных жизненных стадий, анализ промотор-энхансерных взаимодействий, анализ взаимосвязи между расположением синтенных блоков и петель хроматина и т.д.

Я считаю, что даже приведенных выше результатов было бы достаточно для подтверждения квалификации автора. Однако в работе присутствуют ещё две части. Одна из них посвящена исследованию организации хроматина в клетках губок (*Halisarca dujardini*). Для этих животных автором проведено качественное, хотя и менее подробное, чем в случае *Dictyostelium discoideum*, исследование различных структур хроматина. Эти

результаты важны, так как позволяют нам накопить больше знаний о структуре и эволюции хроматина у животных.

Третья часть посвящена анализу структур хроматина нескольких анеуплоидных эмбрионов человека. Исходя из текста диссертации, анализ выполнен на ограниченной выборке образцов (один образец для каждой дубликации) и, хотя и сопровождается анализом большого количества контрольных образцов без хромосомных перестроек, не позволяет исключить артефакты, связанные с пробоподготовкой конкретного образца. Полученные данные, таким образом, следует считать скорее предварительными, но если они будут в дальнейшем подтверждены на расширенной выборке, то позволят открыть новые эффекты, связанных с хромосомными патологиями у человека.

Хочется отметить нестандартную форму последних разделов — вместо «классических» выводов приведен перечень основных результатов. Мне такая форма заключения понравилась.

В целом, работа производит очень хорошее впечатление, большая часть результатов опубликована, а результаты по укладке хроматина у *Dictyostelium discoideum*, представленные на данный момент в форме тезисов докладов и препринта, безусловно заслуживают публикации в одном из наиболее престижных журналов. Несмотря на это, в целом позитивное, впечатление, можно выделить ряд замечаний.

Существенные замечания:

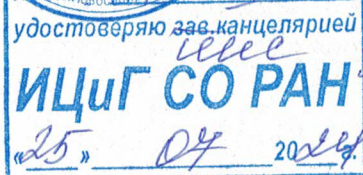
1. Название диссертации мне кажется слишком общим. Ясно, что автору было сложно объединить три исследования в одну работу, и участие в широком спектре проектов похвально, но все-так следовало более тщательно подумать над формулировками. «Анализ трехмерной структуры хроматина эукариот» предполагает исследование 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.

Замечания редакционного характера:

1. Иллюстрации сильно выиграли бы от наличия подписей. В большинстве случаев рядом с цветовой шкалой (color-bar) не указано, какой величине эта шкала соответствует. В автореферате на многих рисунках не подписаны оси, а также в ряде случаев не расшифрованы обозначения (например, «NotLasLoops»). Автореферат выиграл бы от добавления примеров репрезентативных фрагментов Hi-C-карт, демонстрирующих «вытянутые петли».

Несмотря на приведенные выше замечания, я абсолютно уверен, что работа проведена на самом высоком уровне, а автор безусловно имеет необходимые навыки и квалификации для присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. — «Математическая биология, биоинформатика».




Ведущий научный сотрудник, зав. сектором
геномных механизмов онтогенеза ИЦиГ СО РАН
к.б.н. Фишман Вениамин Семенович
+7-952-900-8413, minja@bionet.nsc.ru
25 июля 2024