

**УТВЕРЖДАЮ**

И.о. директора Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова  
Российской академии наук



А.В. Мисюрин

27 декабря 2024 г.

### **ОТЗЫВ**

**ведущей организации на диссертационную работу Кононковой Анны Дмитриевны «Структура хроматина дрозофилы в контексте влияния белков ядерной периферии и процессов, ассоциированных с ранними стадиями сперматогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика»**

**Актуальность темы.** В диссертации Анны Кононковой представлено исследование трехмерной архитектуры генома дрозофилы на основе данных, полученных методом захвата конформации хроматина, Hi-C. Применение метода Hi-C в значительной мере способствовало формированию текущих представлений об особенностях структуры хроматина в различных видах. Однако, несмотря на широкое распространение этого молекулярно-биологического подхода, понимание принципов пространственной организации генома в разных клеточных типах, а также факторах, на нее влияющих, остается весьма ограниченными даже для модельных организмов. В работе А. Д. Кононковой предприняты попытки заполнить некоторые пробелы в общей картине закономерностей изменения структуры хроматина в вышеуказанном контексте, что говорит об актуальности выбранной тематики.

**Новизна полученных результатов и выводов.** В основе диссертации лежит классический подход к исследованию данных Hi-C, выполненный достаточно стандартными методами с учетом особенностей исследуемого

организма. Новизна метода заключается в оригинальном этапе интеграции данных Hi-C с другими типами данных; такой анализ позволяет сделать ряд неочевидных наблюдений и выводов, что также обусловлено оригинальностью экспериментальной базы исследования. Так, в работе обсуждаются некоторые особенности организации хроматина, которые оказываются существенными для возможности изменений в его структуре, необходимых для активации транскрипции. Проанализирована взаимосвязь между повышением частот контактов сперматоцитспецифичных генов и сходством их молекулярных функций, представленных GO категориями. Впервые продемонстрирована роль нуклеопорина Elys в компактизации хроматина. Все эти результаты являются новыми.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты, представленные в работе, опубликованы в двух статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки для опубликования основных научных результатов диссертаций. Обе публикации входят в список рецензируемых научных изданий (Web of Science/Scopus), причем А. Д. Кононкова является первым соавтором, а также в тезисах ряда конференций: 11-ой Московской конференции по вычислительной молекулярной биологии МССМВ 2023, 43-й и 47-й междисциплинарной школе-конференции ИППИ РАН (2019 и 2023).

**Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Работа Анны Кононковой представляет собой всесторонний анализ структуры хроматина на различных уровнях организации. Наблюдаемые изменения проявляются на нескольких масштабах структур укладки ДНК и хорошо согласуются для биологических повторностей, что указывает на корректность полученных результатов и сделанных на их основе выводов. Аннотация взаимодействий сперматоцитспецифичных генов проводилась с помощью сравнения частот их контактов с частотами контактов, полученными для "убиквитных" генов, транскрипция которых активна в широком спектре тканей и органов. Кроме того, проводился анализ категорий GO молекулярных функций генов, который не противоречил результатам сравнения специфических генов и генов с широким профилем экспрессии. Выводы работы хорошо дополняют сложившиеся ранее представления о

регуляции организации хроматина у дрозофилы. Так, изменения в структуре хроматина, наблюдаемые при снижении концентрации белка Elys, согласуются с тенденцией, обнаруженной в эксперименте с деплецией белков ламины, что является аргументом в поддержку результатов этого раздела исследования.

**Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности.** В целом диссертационная работа А. Д. Кононковой посвящена актуальной биологической проблеме и содержит несколько этапов сложного биоинформатического анализа. Таким образом, данное исследование относится к междисциплинарной области. Работа отвечает требованиям, предъявляемым к оригинальному научному исследованию. Тема работы соответствует паспорту специальности "1.5.8 - математическая биология, биоинформатика", конкретно разделу 2 "Компьютерная системная биология (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, другие омиксные исследования)".

Текст автореферата включает основные положения, результаты и выводы, полученные в диссертации, и отличается более сжатым введением, без ущерба его содержательной части. Положения, выносимые на защиту, представлены в автореферате. Результаты диссертации полностью и корректно отражены в автореферате.

**Значимость результатов для науки и производства.** Результаты работы играют важную роль в формировании более полной картины закономерностей изменения структуры хроматина, как с точки зрения влияющих на нее факторов, так и в контексте взаимосвязи с разнообразными, протекающими в клетке процессами. Полученные результаты формируют задел для новых исследований в данной области, что подтверждает значимость полученных выводов как для молекулярной биологии, так и для биологии развития. Представленные в работе этапы и виды анализа данных могут оказаться полезными в прикладном отношении и использоваться в качестве методического пособия для исследования структуры хроматина у такого важного модельного организма, как дрозофила. Часть исследования, посвященная нуклеопорину Elys, представляет собой редкий пример попытки напрямую определить влияние конкретного фактора на структуру хроматина, а не просто описать наличие взаимосвязи. Результаты анализа данных по

организации хроматина в сперматогенезе представляют собой основу для сравнительного анализа с привлечением других организмов, типов клеток и групп генов, что в перспективе может послужить основой для разработки медицинских приложений.

**Замечания.** Работа очень хорошо подготовлена, однако не свободна от ряда замечаний. Наибольшую досаду вызывает раздел 3.1.2 (Взаимодействия сперматоцитспецифичных генов), в котором анализируются частоты контактов стартов транскрипции сперматоцитспецифичных генов. Из подписи к рисунку 13 не понятно вообще ничего, можно предположить, что 0 соответствует контактам стартов транскрипции, но поскольку на графике не показан масштаб, то не ясно, какого размера наблюдаемый эффект. У меня сильное подозрение, что масштаб различается раз в 10 для левой панели ("убиквитные гены") и для средней и правой панелей (сперматоцит-специфичные и низко-экспрессирующиеся гены). Та же беда и с рис. 15, где показаны межхромосомные контакты. Тут по крайней мере сказано, что на графиках показано расстояние до старта транскрипции, и дана цифра (60) - по видимому - это килобазы.

На рисунке 16 производится подразделение между типами компартментов и указан масштаб, но не сказано, имеются ли в виду межхромосомные или внутрихромосомные контакты. Несколько в меньшей степени, но беда с подписями к рисункам продолжается и в других разделах: на рис. 21 опять не сказано, что находится по осям, и какой масштаб графика. По аналогии с рисунком 22 хочется предположить, что это перцентили первой главной компоненты, но это вообще никак не отражено в тексте и рисунок 21 встречается по ходу текста первый раз, а рисунок 22 на следующей странице. Для меня это было тем более досадно, что меня лично интересовал вопрос межхромосомных взаимодействий у дрозофилы. В диссертации имеется несколько грамматических и пунктуационных ошибок. Все перечисленные замечания не подвергают сомнению достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, сделанных в диссертации, и не снижают ее научной значимости.

**Заключение.** Диссертационная работа А. Д. Кононковой выполнена на высоком научном и методическом уровне и соответствует требованиям по

актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, практической значимости и новизне, установленным пунктами 9-14 "Положения о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539; 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Учитывая наличие достаточного числа публикаций в рецензируемых научных изданиях первого квартиля и научную значимость полученных результатов, автор диссертационной работы заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 - "Математическая биология, биоинформатика". Диссертация заслушана на семинаре лаборатории системной биологии и вычислительной генетики 25.12.2024.

**Сведения о ведущей организации:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук

Адрес института: 119991, ГСП-1 Москва, ул. Губкина, д.3

Телефон: 8-499-135-62-13

Электронная почта: iogen@vigg.ru

Сайт института: www.vigg.ru

В.н.с. лабораторией системной биологии и  
вычислительной генетики ИОГен им. Н.И. Вавилова РАН

к.б.н. М.В. Фридман

Зам. директора  
по научной работе



НЕСТОВ Н.Б.

Подпись  
удостоверяю