

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета НТУ.1.5.8.01

Рогаева Евгения Ивановича

на диссертацию **Колмыкова Семёна Константиновича**

«Разработка методов контроля качества и построения карты геномных районов связывания транскрипционных факторов на основе сравнительного анализа ChIP-seq экспериментов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы.

За последние годы был накоплен колоссальный объем экспериментальных данных, позволяющих картировать геномные районы связывания более чем тысячи транскрипционных факторов человека. Эти данные предоставляют уникальные возможности для исследования регуляции генов на уровне всего генома. Однако, высокая вариабельность результатов, полученных из разных экспериментов, делают задачу контроля качества и воспроизводимости этих данных чрезвычайно важной. Тема диссертации Колмыкова С.К. посвящена разработке методов, которые позволяют повысить точность и достоверность интерпретации данных ChIP-seq экспериментов, что является крайне актуальной в области регуляторной геномики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертации использован комплексный подход к построению карты геномных районов связывания факторов транскрипции, основанный на разработке и использовании новых алгоритмов сравнительного анализа большого объема данных секвенирования нового поколения. Все научные положения, представленные в диссертации, аргументированы и подтверждаются обширными экспериментальными данными из базы данных GTRD.

Научная новизна работы определяется тем, что:

Научная новизна диссертации заключается в предложении и реализации новых методов оценки качества ChIP-seq экспериментов. Кроме того, был предложен алгоритм построения наиболее достоверных районов связывания ТФ на основе мета-анализа ChIP-seq данных. Важной частью работы является использование этих методов для исследования вклада в регуляцию транскрипции однонуклеотидных геномных вариаций, связанных с нарушениями сперматогенеза, что открывает новые перспективы в изучении причин мужского бесплодия.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке новых подходов к сравнительному анализу ChIP-seq данных, которые могут быть использованы для оценки воспроизводимости результатов различных экспериментов. Предложенные методы могут применяться для более точной идентификации геномных регионов, вовлеченных в регуляцию транскрипции, что имеет важное значение для всех областей, где изучаются механизмы регуляции генов.

Предложенные алгоритмы и методики могут быть применены для создания более точных карт геномных районов связывания ТФ. Построенные автором карты районов связывания могут быть применены в широком спектре фундаментальных и прикладных исследований. В том числе, для предсказания функциональных последствий однонуклеотидных вариантов, что крайне важно в контексте исследований ассоциаций генетических вариантов с патологическими процессами. В качестве примера исследование затрагивает проблему снижения мужской фертильности, вызванной изменениями на уровне транскрипционной регуляции, что также добавляет практическую значимость данному исследованию.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

На основании проведенных автором статистических тестов и оценок достоверности, выполненных на больших объемах экспериментальных данных, можно заключить, что результаты, представленные в диссертационной работе, являются статистически достоверными. В работе также были использованы стандартные и общепринятые подходы обработки NGS данных.

Публикации основных результатов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования были опубликованы в 25 научных статьях, из которых 13 опубликованы в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Важно отметить, что 8 из этих публикаций относятся к журналам первого квартиля (Q1), что свидетельствует о высокой значимости и качестве научных результатов.

Структура диссертационной работы.

Диссертация оформлена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения и выводов, списка публикаций и литературы. Представленный в диссертации и автореферате материал полностью соответствует заявленной теме и логично структурирован. Автор уделяет должное внимание каждому из разделов, что позволяет глубоко понять предложенные подходы и научные результаты.

Вопросы по диссертационной работе/ Замечания

Диссертационная работа Колмыкова Семёна Константиновича выполнена на достаточно высоком методическом и научном уровне. Тем не менее, как и любое исследование, она не лишена некоторых недостатков и вопросов, требующих дополнительного обсуждения и проработки. В свете этого хотелось бы отметить следующие замечания и задать несколько

вопросов, направленных на дальнейшее совершенствование предложенных методов и углубление понимания полученных результатов.

Одним из замечаний, которое хотелось бы отметить, является недостаточное освещение автором в литературном обзоре роли различных молекулярных механизмов в конкретных нарушениях морфологии сперматозоидов. Кроме того, в разделе, посвященном полученным результатам, не раскрыт вопрос биологической интерпретации выявленных однонуклеотидных вариантов. Хотелось бы увидеть более подробное обсуждение потенциальных механизмов, с помощью которых данные геномные варианты могут приводить к нарушениям морфологии сперматозоидов. Это позволило бы глубже понять биологические последствия генетической изменчивости в контексте патогенеза сперматогенеза.

В работе представлено решение для ChIP-seq экспериментов. Интересно узнать, рассматривалась ли возможность адаптации предложенных алгоритмов для других типов данных, например, для DNase-seq или ATAC-seq, которые также имеют проблемы с шумом и вариабельностью?

Описанный в диссертационной работе метод приоритезации районов связывания ТФ позволяет выделять достоверные районы связывания. Использовались ли дополнительные низкопроизводительные методы картирования районов связывания ТФ для валидации полученных результатов? Поскольку хранящиеся в базе данных GTRD ChIP-seq эксперименты получены из разных клеточных типов в разных условиях, интересно, как на результаты работы данного алгоритма влияет биологическая гетерогенность используемых ChIP-seq данных?

Несмотря на указанные недостатки, они не умаляют высокого качества исследования и не оказывают влияния на ключевые теоретические и практические выводы диссертации. Полученные результаты являются оригинальными, обладают научной новизной и практической значимостью.

Заключение

Диссертационная работа Колмыкова Семёна Константиновича представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научном уровне. Диссертация соответствует пунктам 2, 11 и 12 паспорта научной специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Диссертационная работа Колмыкова Семёна Константиновича «Разработка методов контроля качества и построения карты геномных районов связывания транскрипционных факторов на основе сравнительного анализа ChIP-seq экспериментов» отвечает требованиям пп.2.1–2.6 Положения о присуждении ученых степеней Автономной некоммерческой образовательной организацией высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» утвержденного приказом от 25 декабря 2023 г. № 350/1-ОД-У, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Колмыков С.К., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Член диссертационного совета НТУ.1.5.8.01
д.б.н., профессор, академик РАН,
научный руководитель
Научного центра генетики и наук о жизни
АНОО ВО «Университет «Сириус»,
федеральная территория «Сириус»

Рогаев Евгений Иванович



17.10.2024 г.

Сведения:

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Адрес организации: 354349, Российская Федерация, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский проспект, д.1

Телефон: 8 (800) 100 41 55

e-mail: rogaev.ei@talantiuspeh.ru