

## **О Т З Ы В**

члена диссертационного совета НТУ.1.5.8.01

**Кулаковского Ивана Владимировича**

на диссертацию

**Колмыкова Семёна Константиновича**

*«Разработка методов контроля качества и построения карты геномных районов связывания транскрипционных факторов на основе сравнительного анализа ChIP-seq экспериментов»,*

представленную на соискание ученой степени

**кандидата биологических наук**

по специальности

**«1.5.8. Математическая биология, биоинформатика»**

**Актуальность темы.** Вопрос расшифровки структуры регуляторных последовательностей в протяженных геномах эукариот сохраняет остроту на протяжении десятилетий. Сегодня исследовательское сообщество вооружено мощнейшими омиксными технологиями, включая экспериментальные методы полногеномного картирования участков связывания факторов транскрипции. Осознание и адекватная интерпретация таких данных на пути к достоверной полногеномной карте участков, распознаваемых регуляторными белками, требуют

продвинутых вычислительных методов систематизации, стандартизации, контроля качества и агрегации экспериментальной информации об участках связывания белков. Это обуславливает высокую актуальность темы работы в контексте роли биоинформатики для обработки и интерпретации результатов применения высокопроизводительных омиксных методов в регуляторной геномике.

**Научная новизна работы** определяется тем, что в работе предложены новые методы контроля качества и объединения данных различных экспериментов в единый геномный каталог наиболее достоверных участков связывания регуляторных белков путем крупномасштабного анализа широкого спектра опубликованных экспериментальных данных. Предложенные методы успешно апробированы для идентификации новых регуляторных вариантов, определяющих процесс сперматогенеза.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая и практическая значимость работы определяются как методической стороной, включая методы контроля качества и агрегации данных по связыванию регуляторных белков с геномом, так и результатами широкомасштабной апробации методов на большой коллекции экспериментальных данных, и использованием полученных геномных карт для функциональной аннотации однонуклеотидных вариантов присутствующих в российской популяции и связанных с нарушениями морфологии сперматозоидов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Обоснованность и достоверность представленных результатов не вызывает сомнений. Некоторые выбранные автором методические подходы являются остроумной адаптацией методов, используемых в смежных областях, и, с некоторыми допущениями, дают адекватные

оценки полноты получаемых геномных карт. Важный аргумент в пользу достоверности и обоснованности результатов: фокус автора на воспроизводимых районах, подтверждаемых по результатам различных экспериментов либо различных вычислительных алгоритмов.

**Публикации основных результатов диссертационной работы.** Масштаб публикаций по теме диссертации заслуживает самой высокой оценки: материалы диссертации изложены в 25 печатных работах, включая 9 статей в журналах, индексируемых в системах Scopus и WoS, в том числе 6 работ в известном и престижном журнале *Nucleic Acids Research*, и 3 статьи в роли первого автора. Рискну заявить, что такой объем и уровень публикаций значительно превышает не только требования, но и самые смелые ожидания от работы уровня кандидатской диссертации.

**Структура диссертационной работы.** Работа полностью выдержана по классической схеме, включая отдельные главы, посвященные обзору литературы, материалам и методам и, собственно, результатам работы, заключение, выводы, список публикаций и литературы. Автореферат адекватно отражает содержание диссертации, включая основные положения и результаты. Автора хочется поблагодарить за богатый иллюстративный материал (35 рисунков) и явный список сокращений.

**Вопросы и замечания к диссертационной работе.** Работа выполнена на прекрасном методическом и научном уровне, богато проиллюстрирована, и адекватно оформлена. Однако, увы, не лишена и заметного числа технических и оформительских недостатков.

Например, автор вольно и взаимозаменяемо использует термины SNV (однонуклеотидный вариант) и SNP (однонуклеотидный полиморфизм), хотя последний акроним соответствует более узкому

термину, который отражает не любые варианты, а лишь достаточно распространенные в популяции.

В обзоре литературы присутствует раздел, посвященный морфологии сперматозоидов. Не вполне понятно насколько этот раздел информативен, учитывая, что апробация авторских методов на задаче функциональной аннотации однонуклеотидных вариантов не достигает стадии интерпретации и проверки конкретного молекулярного механизма и связи с физиологией процесса сперматогенеза.

С точки зрения оформления работы, часть рисунков представляет собой снимки экрана («скриншоты») программы BioUML. Такие технические материалы не следовало включать в работу вовсе, либо расположить в приложениях. Также, работа не избежала использования жаргона, например «пикколлеры» на рисунке 3.1.2.

Отмеченные недостатки не снижают высокого качества исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации, описанные выше. Результаты оригинальны, обладают научной новизной и практически значимы.

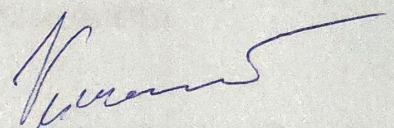
**Заключение.** Диссертационная работа Колмыкова Семёна Константиновича по теме «Разработка методов контроля качества и построения карты геномных районов связывания транскрипционных факторов на основе сравнительного анализа ChIP-seq экспериментов» является законченной научно-квалификационной работой, которая выполнена на достойном научном уровне и содержательно соответствует паспорту научной специальности «1.5.8. Математическая биология, биоинформатика» (пп. 2,11,12).

Таким образом, обобщая все вышесказанное, диссертационная работа Колмыкова Семёна Константиновича 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  
к.ф.-м.н., д.б.н., в.н.с. Группы  
регуляции биосинтеза белка  
Института белка РАН (ИБ РАН,  
Пушино), проф. учебного центра  
молекулярной биологии ИБ РАН

Кулаковский  
Иван Владимирович

  
14 октября 2024

### Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
белка Российской академии наук

**Почтовый адрес:** 142290 Московская область, г. Пушино, ул.  
Институтская, 4, Институт белка РАН

**Телефон:** +7 (495) 514-02-18, +7 (4967) 31-84-01

**E-mail:** protres@vega.protres.ru

ПОДПИСЬ  
УДОСТОВЕРЯЮ  
ЗАВ. КАНЦЕЛЯРИИ  
ИБ РАН  
АКСЕНОВА

14.10.2024

