

## ОТЗЫВ

на автореферат

диссертационной работы Романова Дмитрия Евгеньевича на тему «Анализ связи между структурно функциональной организацией генома в окрестностях регулирующих рост генов и морфо-физиологическими характеристиками млекопитающих», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика

Представленная к рассмотрению работа посвящена амбициозной задаче поиска геномных механизмов регуляции роста млекопитающих. Целью работы являлся анализ связи между структурно-функциональной организацией генома в окрестностях семнадцати регулирующих рост генов и морфофизиологическими характеристиками млекопитающих, такими как масса и размер тела взрослого животного, период полового созревания и продолжительность жизни.

В рамках этой работы решалось два крупных блока задач. В первом блоке были методологические задачи, такие как создание набора инструментов для автоматизации типовых задач запросов и извлечению информации из базы данных, разработка и модификации метода построения и анализа точечной матрицы гомологий, позволяющих проводить множественное сравнение геномов, а также разработка набора инструментов для поиска в геномных последовательностях известных элементов генома. Второй блок задач был посвящен непосредственно анализу связи между структурно-функциональной организацией генома в окрестностях семнадцати регулирующих рост генов и выбранными морфофизиологическими характеристиками.

Работа построена по традиционному плану. Обзор литературы выдает вовлеченность автора в развитие данной области знаний в мире. Он читается с интересом и может быть рекомендован для ознакомления с достижениями эволюционной генетики в области поиска геномных механизмов регуляции роста. Все методы и результаты также получены в контексте актуальных исследований, ведущихся в мире. Общее содержание работы полностью отражено в автореферате. Авторы работы показали значимые высокие по абсолютному значению корреляции Спирмена между морфофизиологическими характеристиками и геномным расстоянием между некоторыми консервативными элементами в окрестностях регулирующих рост генов *Mycn*, *Plagl1* и *Ezh2*. Также авторы показали, что у млекопитающих есть значимая связь между периодом полового созревания и геномным расстоянием от гена до ближайшей теломеры для двух генов соматотропной оси *Ghrh* и *Sst* и для двух генов *Cls* и *Notch1*. Соискателем также были предложены конкретные биологические механизмы, объясняющим найденные корреляции и связи.

Весь методологический блок работы вопросов и комментариев не вызывает. Были созданы востребованные программные продукты, которые



МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ для поиска консервативных элементов для большого количества геномов, а также проводить подобные исследования на других объектах и генах. Однако стоит отметить, что разработанных программных продуктов в открытом доступе нет. Для части созданных инструментов были получены свидетельства о государственной регистрации. Для другой части код не был выложен в открытый доступ, например, в известные репозитории кода. Поэтому не совсем понятно, насколько созданные инструменты доступны для научной общественности.

В поисковой части работы были показаны очень высокие корреляции, которые адекватны используемому в работе дизайну. Однако, именно к дизайну есть главное замечание. А именно то, что в анализе корреляций не учитывается филогенетический сигнал: корреляции считаются так, как будто каждый исследуемый вид - это независимое измерение одного и того же параметра (например, расстояние между консервативными участками). Но на самом деле эти измерения очень скоррелированы у близких видов, при этом эта корреляция определяется филогенетическим расстоянием. В анализе это можно учесть несколькими способами, например, введя в используемую модель матрицу филогенетических расстояний как случайный эффект.

Стоит отметить, что недавно (в августе 2020 года) была опубликована статья в журнале PNAS (<https://www.pnas.org/content/117/34/20662>), в которой международная группа ученых расшифровала геном китовой акулы и сравнила его с геномами 84 других организмов. Тщательный анализ разных характеристик генетического кода выявил ряд зависимостей между параметрами генома и биологическими особенностями организмов. В данной работе авторы также показали очень высокие значимые корреляции между продолжительностью жизни, размерами и массой тела, уровнем метаболизма с длиной интронов и длиной генома. В данной работе авторы, так же как и в работе соискателя, не учитывали филогенетический сигнал, и обнаружили очень похожие закономерности.

Возможно, учет филогенетического сигнала и не полностью объяснит наличие таких высоких корреляций. Однако в ситуации с корреляциями между расстояниями элементов генома и морфо-физиологическими характеристиками длина генома/интронов и доля мобильных элементов должны быть включены в модель как возможные конфаундеры.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что Романов Дмитрий Евгеньевич обладает необходимыми знаниями и компетенциями для формулирования и постановки и выполнения исследовательских задач. Способен самостоятельно поставить научную проблему, определить цели и задачи исследования; осуществлять анализ полученных данных, формулировать выводы, творчески применять в научной и производственно-технологической деятельности знания фундаментальных и прикладных



разделов молекулярной и классической генетики, биоинформатики, прикладной математики.

Диссертационная работа Романова Дмитрия Евгеньевича по своей научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 №842 (ред. от 01.10.2018, с изм. От 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «Генетика».

Заместитель директора по научно-клинической работе,  
заведующая лабораторией генетической  
эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический  
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
доктор медицинских наук (03.02.07 – генетика), профессор

Зинченко Рена Абульфазовна  «01» декабря 2020 г.

Личную подпись доктора медицинских наук профессора Зинченко Рены  
Абульфазовны заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Медико-генетический  
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна  «01» декабря 2020 г.

Сведения о составителе отзыва:

Зинченко Рена Абульфазовна  
доктор медицинских наук по специальности 03.02.07-генетика  
Должность: Заместитель директора по научно-клинической работе,  
заведующая лабораторией генетической Федеральное государственного  
бюджетного научного учреждения «Медико-генетический  
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Адрес организации: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Телефон:+7 (499) 324-12-24 Сайт организации: <https://med-gen.ru/>,

e-mail: [renazinchenko@mail.ru](mailto:renazinchenko@mail.ru)