

ФАНО РОССИИ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук
(ИОГен РАН)

ул. Губкина, д. 3, г. Москва, ГСП-1, 119991
Тел.: (499) 135-62-13, (499) 135-20-41
Факс: (499) 132-89-62

E-mail: iogen@vigg.ru
http://www.vigg.ru

28.09.2016 №112 02-03/8

На №_____

УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по научной работе

Института общей генетики

им. Н.И. Вавилова РАН,
д.б.н., проф. С. К. Абильев

16 сентября 2016

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Ершовой Анны Степановны

«Анализ систем рестрикции-модификации в полногеномном контексте»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Системы рестрикции-модификации играют огромную роль в защите прокариотических организмов от бактериофагов, так же, что немаловажно, для ряда видов бактерий установлено, что они могут оказывать влияние на экспрессию генов, что может в ряде случаев влиять на патогенность данного вида. Таким образом, изучение коэволюции этих систем и бактерий является важной задачей. В связи с развитием массового параллельного секвенирования число известных полногеномных бактериальных последовательностей с каждым годом увеличивается. Появление большого числа последовательностей бактериальных геномов позволило автору выявить новые особенности влияния систем рестрикции-модификации на недопредставленность

их сайтов в геномах, а также обнаружить новые формы организации генов систем рестрикций-модификации. Эти данные были получены на всех доступных на момент выполнения работы полногеномных последовательностях.

Диссертационная работа изложена на 152 страницах, построена по стандартной схеме и включает следующие разделы: Введение, в котором также сформулированы актуальность темы, цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, список положений выносимых на защиту, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы и Список литературы. Работа также включает 15 рисунков и 9 таблиц. Список литературы содержит 264 источника.

В обзоре литературных данных (Глава 1) описаны классификация и номенклатура систем рестрикций – модификации, организация генов систем-рестрикций-модификации в геноме и их мобильность, функции систем рестрикций-модификации, влияние систем рестрикций – модификации на эволюцию геномов прокариот и основные сведения о методах сравнительной геномики и оценке частот встречаемости олигонуклеотидов в геноме. В Главе 2 рассмотрены использованные при выполнении работы программы и методы.

В главе 3 автор приводит основные результаты, полученные в ходе выполнения работы. В частности в первом разделе третье главы приводятся сведения об идентифицированных в рассмотренных геномах прокариот одиночных эндонуклеазах рестрикции и рассредоточенных системах рестрикции - модификации. Во втором разделе третьей главы автор приводит результаты исследований о недопредставленности и перпредставленности сайтов узнавания систем рестрикций-модификации в ряде геномов прокариот, в частности показано наличие влияния на продолжительность жизни систем рестрикций-модификации в геноме на недопредставленность палиндромных сайтов.

Новизна и значимость основных научных результатов, полученных диссертантом

Основные результаты, полученные Ершовой Анной Степановной, таковы:

1. Было обнаружено, что гены белков, входящих в одну систему рестрикций-модификации, могут быть не колокализованы, и находиться на большом (больше 4 т.п.н.) расстоянии друг от друга. Такие системы автором предложено называть рассредоточенными.

2. Предложен метод систематического поиска рассредоточенных систем рестрикции-модификации в геномах прокариот, который заключается в поиске систем, содержащих белки, гомологичные одиночным эндонуклеазам рестрикции (и ДНК-метилтрансферазам).
3. Было обнаружено, что системы рестрикции-модификации типа II, состоящие из независимо действующих эндонуклеаз рестрикции и ДНК метилтрансферазы, вызывают недопредставленность своих сайтов в кодирующих их геномах независимо от свойств сайта. Сайты систем рестрикции-модификации типов I, III, IV, IIIC/G, как правило, не избегаются в соответствующих геномах.
4. Установлено, что продолжительность жизни систем рестрикции-модификации в геномах прокариот влияет на недопредставленность соответствующих сайтов узнавания в данных геномах.
5. В геномах прокариот автором обнаружена недопредставленность сайтов потерянных систем рестрикции-модификации.
6. Показано, что избегание сайта узнавания системы рестрикции-модификации может быть адаптацией к горизонтальному переносу генов между бактериями, имеющими взаимоисключающие системы, способные расщеплять один и тот же метилированный или неметилированный сайт.

Работа выполнена с использованием стандартных, хорошо зарекомендовавших себя методов биоинформатики. Результаты диссертации получены автором самостоятельно и впервые, и в качестве трех статей опубликованы в международных рецензируемых журналах *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, *BMC Genomics* и *Nucleic Acids Research* и в российском рецензируемом журнале *Биохимия*.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Ряд сделанных автором предсказаний может послужить основой дальнейших исследований. Большой интерес представляет собой экспериментальное изучение функциональной роли одиночных эндонуклеаз рестрикции и активности рассредоточенных систем рестрикции модификации.

Предложенные подходы для поиска систем рестрикции-модификации могут быть использованы при разработке алгоритм функциональной аннотации геномных последовательностей прокариот.

Наблюдения о влиянии времени жизни систем рестрикции-модификации в геноме на недопредставленность их сайтов могут быть полезны для определения времени жизни систем рестрикции-модификации в геноме.

Общие замечания

Следует отметить, что текст диссертации не лишен некоторых недостатков..

Описание биоинформационических подходов, используемых при проведении анализов в основной части работы, в литературном обзоре дано излишне кратко.

Фразу “Такие пары сайт-геном были названы называли актуальными.” на стр. 65 диссертации следовало бы изложить следующим образом “Такие пары сайт-геном были названы актуальными.”

На стр. 69 диссертации употребляется термин “метод Pacific Bio”, вместо него более удачно было бы использовать термин “SMRT секвенирование”

Для анализа проведенного в пункте 3.1.2 диссертации в «Материалах и методах» не указано с помощью какого программного обеспечения было получено множественное выравнивание и построено филогенетическое дерево

Раздел 3.1.7 диссертации следовало бы разделить на два раздела. Первый посвящённый одиночным эндонуклеазным рестриктазам, второй посвященный рассредоточенным системам рестрикции-модификации.

В таблице 3.4 диссертации не очевидно, что понимается под числами в скобках. В тексте раздела соответствующего этой таблице указано, что недопредставлено 38 из 42 сайтов в наборах актуальных пар для эндонуклеаз рестрикции типа IIМ указано, в таблице же сказано о 38 из 54 случаев.

Заключение

Диссертационная работа А.С. Ершовой представляет собой законченное исследование на актуальную тему, проведенное на высоком научном уровне с использованием широкого арсенала современных методов биоинформатики. Работа аккуратно оформлена, написана грамотным языком, сделанные выводы хорошо обоснованы. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение. Работа А. С. Ершовой отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Отзыв рассмотрен на расширенном семинаре лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН 15 сентября 2016 года, протокол №1.

кандидат физико-математических наук,
научный сотрудник
лаборатории системной биологии и вычислительной генетики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института общей генетики им. Н. И. Вавилова
Российской академии наук(ИОГен РАН)

 /Касьянов А.С./

15 сентября 2016 года

Подпись научного сотрудника лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН, кандидата физико-математических наук Касьянова Артема Сергеевича удостоверяю.

Ученый секретарь ИОГен РАН
д.б.н. Огаркова О.А.

