

ОТЗЫВ  
официального оппонента на диссертационную работу  
Ершовой Анны Степановны  
на тему: “Анализ систем рестрикции-модификации в полногеномном контексте”,  
представленную на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 “математическая  
биология, биоинформатика”

### **Актуальность темы**

Диссертация посвящена изучению коэволюции генов систем рестрикции-модификации и геномов прокариот. В работе рассматриваются два аспекта такой коэволюции: (i) существование неколокализованных (рассредоточенных) генов систем рестрикции-модификации, (ii) влияние закодированных в геноме систем рестрикции-модификации на частоты их сайтов в полных геномах прокариот. В ходе работы проанализировано более двух тысяч геномов прокариот, кодирующих более чем три тысячи систем рестрикции-модификации, взаимодействующих с шестьюстами различными сайтами узнавания.

Ранее существование рассредоточенных систем было показано в литературе на отдельных примерах, и систематического анализа этого явления не проводилось. Избегание сайтов систем рестрикции-модификации также было показано для палиндромных сайтов на нескольких десятках геномов.

Кроме того, в настоящее время появилось большое число работ, показывающих связь метилирования геномов бактерий системами рестрикции-модификации и их фенотипических свойств, в том числе и вирулентности. В связи с этим изучение коэволюции систем рестрикции-модификации и прокариот в тысячах доступных в настоящее время геномах прокариот является **актуальной научной задачей** и может быть использовано для исследования влияния систем рестрикции-модификации на сообщества бактерий и возможного влияния систем рестрикции-

модификации на патогенность бактерий.

### **Научная новизна результатов и обоснованность выводов**

Впервые показана распространенность такого явления, как существование рассредоточенных систем рестрикции-модификации (ранее показанная в литературе только для некоторых представителей вида *Staphylococcus aureus* и рода *Mycoplasma*). Предложен оригинальный алгоритм для поиска рассредоточенных систем рестрикции-модификации в геномах прокариот.

Показано, что в геномах прокариот избегаются, главным образом, сайты классических систем рестрикции-модификации типа II, которые включают независимо узнающие ДНК эндонуклеазу рестрикции и ДНК-метилтрансферазу. В работе показано, что избегание сайтов чаще наблюдается для систем рестрикции-модификации, которые дольше находятся в данном геноме. Результаты работы свидетельствуют также о том, что недопредставленные сайты могут быть следами систем рестрикции-модификации, потерянных в данном геноме. Как и в более ранних работах, в данной работе избегание сайтов узнавания систем рестрикции-модификации объясняется токсичностью эндонуклеазы рестрикции. Однако, исследование систем рестрикции-модификации, узнавших последовательность GATC, впервые показало, что токсичность систем рестрикции-модификации может быть связана не только с присутствием в клетке эндонуклеазы рестрикции, но и с присутствием белков взаимоисключающих систем.

Для поиска рассредоточенных систем рестрикции-модификации, анализа недопредставленности сайтов систем рестрикции-модификации в геномах прокариот, поиска участков генома, предположительно недавно полученных за счет горизонтального переноса генов были использованы современные методы биоинформатики и сравнительной геномики. Представленная работа может являться фундаментом для дальнейшего анализа взаимодействия бактерий внутри микробиомного сообщества, а также эволюции систем рестрикции-модификации.

Не вызывает сомнений квалификация автора как исследователя и способность

автора использовать методы биоинформатики.

### **Научная и практическая значимость**

Данная работа имеет высокую научную и практическую ценность.

Полученные результаты могут быть применены при аннотации систем рестрикции-модификации во вновь секвенированных геномах, исследовании эволюции систем рестрикции-модификации, а также в учебных курсах.

### **Оценка содержания и структуры работы**

Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. Общий объем диссертации, включая 15 рисунков и 9 таблиц, составляет 152 страницы, в том числе список литературы включает 264 источника.

Во введении дана общая характеристика работы, указаны цели и задачи исследования.

Глава 1 содержит обзор литературы о структурно-функциональной организации систем рестрикции-модификации, их влиянии на различные стороны жизни прокариот, а также краткий обзор методов биоинформатики и сравнительной геномики.

Глава 2 содержит описание материалов и методов, использованных в работе.

Глава 3 содержит результаты, полученные в работе. Глава 2 разделена на два больших раздела. Первый раздел содержит результаты по поиску рассредоточенных систем в геномах прокариот. Второй раздел содержит результаты анализа недопредставленности сайтов узнавания систем рестрикции-модификации.

### **Публикации по теме работы**

Результаты диссертации опубликованы в трех научных статьях в международных рецензируемых журналах из списка ВАК, а также в 14 тезисах сборников трудов конференций.

Автореферат отражает все основные выводы и результаты работы.

### **Недостатки работы и замечания по её тексту**

Часть анализов по поиску и аннотации систем рестрикции-модификации была проведена по более старым версиям геномных баз данных, естественно, что сами версии баз данных меняются со временем, однако желательно было бы поддерживать такие данные в одной версии. В процессе рецензии были выявлены синтаксические ошибки.

Указанные недостатки не являются принципиальными и не снижают высокого качества диссертационной работы.

### **Заключение.**

В заключение хочу отметить, что диссертационная работа Ершовой Анны Степановны “Анализ систем рестрикции-модификации в полногеномном контексте” является законченным научно-квалификационным исследованием и полностью соответствует требованиям “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842. Диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 “математическая биология, биоинформатика”.

Кандидат биологических наук,  
заведующий Лабораторией сложных биологических систем  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский физико-технический институт  
(государственный университет)»  
141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9  
[exarpeal@gmail.com](mailto:exarpeal@gmail.com)  
+79168139913

/Алексеев Дмитрий Глебович/

«29» сентября 2016 года

Подпись Алексеев  
специалист опускается  
отдел кадров