

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института общей

генетики им. Н.И. Вавилова РАН,

чл.-корр. РАН д.б.н., проф. Н. К. Янковский

28 апреля 2016

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Суворовой Иинны Андреевны

«Коэволюция транскрипционных факторов семейства GntR и их сайтов
связывания»,

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

Актуальность выбранной темы для науки и практики

Появление технологий высокопроизводительного секвенирования привело к накоплению большого объема бактериальных полногеномных данных. Благодаря этому возможен переход от экспериментального изучения отдельных бактерий к массовому анализу бактериальных геномов методами биоинформатики. Что в свою очередь позволило на основе анализа больших объемов данных сравнительно дешево получать новые закономерности, делать нетривиальные предсказания и определять перспективные направления дальнейших экспериментальных исследований. Особую роль выполняют сравнительно-геномные методы исследования. Они получили широкое применение при решении задач метаболической реконструкции и регуляции экспрессии генов. Исследования регуляторных взаимодействий и их эволюции важны для понимания разных аспектов жизнедеятельности бактерий. Результаты таких исследований актуальны для различных областей биотехнологии и медицины, например, могут быть использованы при конструировании штаммов бактерий-продуцентов и разработке различных антибактериальных лекарственных препаратов.

Диссертационная работа изложена на 132 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, Обзор литературы, Материалы и методы, три главы, в которых изложены полученные результаты, Выводы, Список литературы и Приложения. Работа также включает 18 рисунков, 10 таблиц и 4 приложения. Список литературы содержит 259 источников.

В обзоре литературных данных (Глава 1) описаны: основные принципы регуляции экспрессии генов, механизмы действия факторов транскрипции, методы сравнительной геномики, ДНК-белковые взаимодействия, а также семейство регуляторов GNTR и примеры метаболических систем, регулируемых транскрипционными факторами этого семейства. В Главе 2 рассмотрены использованные при выполнении работы программы и методы.

В главе 3 автор приводит результаты анализа корреляции НTH-доменов транскрипционных факторов семейства GNTR и нуклеотидов соответствующих сайтов связывания, результаты изучения дивергонов семейства GNTR и результаты исследования дополнительных полусайтов мотивов связывания транскрипционных факторов того же семейства.

В главе 4 приводятся результаты сравнительно-геномного анализа метаболизма гексуронатов у Gammaproteobacteria.

В главе 5 дается описание регуляции и эволюции метаболизма малоната и пропионата у Proteobacteria.

Новизна и значимость основных научных результатов, полученных диссертантом

Диссертационная работа И.А. Суворовой носит теоретический характер. Основные результаты, полученные соискателем, таковы:

1. Предсказаны мотивы связывания ДНК и реконструированы регулоны для 1252 транскрипционных факторов семейства GNTR из 64 ортологических групп в 307 геномах.
2. Исследована коэволюция мотивов связывания и аминокислотных последовательностей регуляторов транскрипции семейства GNTR, предсказаны

вероятные ДНК-белковые контакты, показано их сходство для всех трех подсемейств семейства.

3. Проведен анализ дивергонов, регулируемых факторами транскрипции семейства GNTR, выявлены основные тенденции расположения сайтов связывания в дивергонах с единичными и двойными сайтами.

4. Исследована структура мотивов связывания, в 23 ортологических группах регуляторов семейства GNTR показано наличие дополнительных боксов рядом с основным сайтом связывания.

5. Изучена регуляция метаболизма гексуронатов у Gammaproteobacteria факторами транскрипции семейства GNTR, построена модель эволюции родственных регуляторов UxuR и ExuR, разделены их мотивы связывания, реконструированы соответствующие регулоны, в том числе, идентифицирован ряд новых членов гексуронатных регуляторов.

6. Исследована регуляция метаболизма малоната и пропионата у Proteobacteria факторами транскрипции семейства GNTR, показана ее вариабельность и разнообразие в различных таксонах, построена модель эволюции этих метаболических систем. Идентифицирован ряд ранее не описанных регуляторов метаболизма малоната и пропионата, выявлены их мотивы связывания и реконструированы соответствующие регулоны.

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 Bacteriology* и *PLoS One*.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Ряд сделанных автором предсказаний может послужить основой дальнейших исследований. Так, представляет интерес экспериментальное изучение роли идентифицированных в работе дополнительных боксов мотивов связывания, которые, предположительно, могут участвовать в альтернативной димеризации или же в связывании дополнительных субъединиц факторов транскрипции. Сделанные предсказания о новых членах регулона метаболизма гексуронатов, малоната и пропионата могут быть использованы на практике специалистами в области

биотехнологии, фармакологии и медицины. Также необходимо продолжать работу по исследованию геномов бактерий, реконструкции различных метаболических путей и их регуляции методами сравнительной геномики.

Общие замечания

Следует отметить, что текст диссертации не лишен некоторых недостатков.

Литературный обзор представляется слишком подробным и объемным, некоторые разделы не имеют прямого отношения к теме диссертационной работы. В то же время, описание использованных в работе методов биоинформатики излишне кратко (3 страницы из 132 страниц работы).

На рис. 3-5 отсутствует цветовая шкала для значений «интенсивности корреляций». Краткое описание, что обозначают те или иные цвета дается в подписи к рисунку, но его явно недостаточно. На рис. 4 и 5 вместо описания приводится фраза “Обозначения как на рис. 3”.

Для понятия “интенсивность корреляции” не дается определения в тексте диссертации.

В таблице 3 приведены числовые значения для пар аминокислота – нуклеотид, смысл которых невозможно понять опираясь на текст диссертации.

На рис. 6-10, 12 отсутствуют подписи на осях.

Отмеченные недостатки не снижают качество представленной работы и не влияют на ее высокую оценку.

Заключение

Диссертационная работа И.А. Суворовой 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 И.А. Суворовой 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 28 марта 2016 года, протокол №2.

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./

27 апреля 2016 года

Подпись
удостоверяю

Ученый секретарь ИОГен РАН
доктор биологических наук

Огаркова О.А.

