

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации И.В. Кулаковского

«Регуляторные мотивы в геномах высших эукариот и их роль в экспрессии генов»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук.  
Специальность 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

Диссертационная работа И.В. Кулаковского посвящена актуальной проблеме современной биологии – функциональной аннотации некодирующих областей геномов. Благодаря техническому прогрессу, современные биологи получили различные инструменты для исследования полногеномного распределения полиморфизмов, районов связывания транскрипционных факторов и ДНК-связывающих белков, модифицированных нуклеотидов. Интеграция этих данных позволяет решать нетривиальные задачи, в том числе задачи персонализированной медицины. Поиск функционально-значимых сигналов в регуляторных последовательностях требует развития биоинформатических методов. В работе Ивана Владимировича разработан целый ряд оригинальных методов, позволяющих проводить поиск и анализ сигналов в нуклеотидных последовательностях. Методы апробированы в решении самых разных биологических задач - автором получен ряд важных результатов в регуляторной геномике высших эукариот.

Автором проведена большая работа по созданию коллекции сайтов связывания транскрипционных факторов мыши и человека. Данные представлены онлайн в базе HOSOMOSO, востребованном мировым сообществом ресурсе. Эта, казалось бы, рутинная работа, на самом деле является важнейшим этапом в развитии регуляторной геномики, который значительно ускорит дальнейшие исследования генетики животных и человека. Показательно, что в ходе проекта FANTOM5 было показано, что разнообразие промоторных регуляторных сигналов практически полностью описывается существующим каталогом известных регуляторных мотивов. Хотелось бы лишь пожелать автору в дальнейшем расширять список организмов в коллекции, для которых знания о регуляторных элементах не являются столь исчерпывающими.

Исходя из собственного опыта знакомства с методами ChIPMunk/diChIPMunk, могу утверждать, что они являются эффективными в решении целого ряда задач, в том числе тех, для которых изначально не были предназначены. Так, методы разработанные И.В. Кулаковским, лучше справлялись с задачей анализа данных с белковых микрочипов, в сравнении со стандартными программами. Решения, предложенные автором элегантные и новаторские.

С помощью разработанных методов, Иван Владимирович получил целый ряд значимых результатов, перечисленных в пункте 3 выводов и опубликованных в ведущих международных журналах. Хотелось бы остановиться на первых двух выводах:

В результате анализа полногеномных профилей сайтов связывания факторов плюрипотенции животных выявлен композиционный элемент для связывания OCT4-SOX2-NANOG с интересной структурой, которая может объяснять антоганизм между NANOG и OCT4. Исследование экспрессии генов под управлением регуляторных взаимодействий OCT4-SOX2-NANOG давно проводится методами математического моделирования (обзор в Morris et al., 2014). Гипотеза, полученная Иваном Владимировичем может быть проверена в математических моделях. По-видимому, это будет тот пример, когда методы биоинформатики встретятся с методами математического моделирования.

Не меньший интерес представляют данные по кластеризации сайтов связывания фактора Sp1. Показаны различия в экспрессии генов, у которых в регуляторных областях находятся прямые или эвертированные повторы (палиндромы). Интересно, были ли отличия для инвертированных повторов?

Автореферат написан логично, понятным языком, хорошо проиллюстрирован и не вызывает замечаний.

Считаю, что диссертация «Регуляторные мотивы в геномах высших эукариот и их роль в экспрессии генов» отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям, а автор диссертации Иван Владимирович Кулаковский заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

Миронова Виктория Владимировна  
Зав. сек., к.б.н.

Сектор системной биологии морфогенеза растений  
Отдел Системной биологии  
ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630090, Россия, НСО, Новосибирск, пр. Лаврентьева 10  
Тел.: +7 913 4632045

Эл. почта: [victoria.v.mironova@gmail.com](mailto:victoria.v.mironova@gmail.com)



Миронова В.В.

« 22 » 09 2017 г.

Подпись Мироновой В.В. заверяю \_\_\_\_\_

