

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Кулаковского Ивана Владимировича  
«Регуляторные мотивы в геномах высших эукариот и их роль в экспрессии генов»,  
представленной на соискание степени доктора биологических наук  
по специальности «03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика»

Работа Кулаковского И.В. посвящена исследованию структуры и закономерностей функционирования генома высших эукариот, в частности, анализу некодирующих последовательностей ДНК, связывающих белковые факторы транскрипции, определяющие экспрессию генов. Стремительное развитие данного направления молекулярной биологии, важного для фундаментальной науки и медицины, обусловлено появлением методов массового прочтения последовательностей ДНК и возрастающим объемом данных по ДНК-белковому узнаванию, что вызывает потребность системного анализа доступной информации и, следовательно, развитие адекватных биоинформатических методов. Поэтому диссертационная работа, посвященная разработке и практическому применению новых вычислительных методов анализа последовательностей геномов, весьма актуальна.

Диссертантом проанализированы существующие биоинформатические методы идентификации регуляторных мотивов, созданы и апробированы новые алгоритмы. Разработанные и усовершенствованные методы в виде соответствующих компьютерных программ предоставлены в открытый доступ в сети Интернет и получили независимую положительную оценку. Автором проанализированы доступные результаты масштабных экспериментов по изучению связывания ДНК факторами транскрипции и создана новая, наиболее полная на сегодняшний день коллекция мотивов ДНК-белкового узнавания факторов транскрипции мыши и человека. Коллекция мотивов, представленная диссертантом в сети Интернет в виде интерактивной базы данных, несомненно, послужит исходной базой данных для молекулярных биологов, изучающих регуляторные механизмы высших эукариот.

С помощью разработанных биоинформатических методов Кулаковским И.В. выявлены важные закономерности в регуляторной геномике высших эукариот. На основе высокопроизводительного анализа экспрессии генов предложена модель, предполагающая перекрытие сайтов нескольких регуляторов при их совместном участии в регуляции плюрипотентности в эмбриональных стволовых клетках мыши. Показано, что направленность экспрессии генов мишеней в мышинной модели эритролейкемии зависит от локализации тандемных пар участков связывания фактора транскрипции. Проанализирована аккумуляция соматических мутаций в регуляторных областях в различных типах раковых клеток. Установлено, что боксы с низким информационным содержанием аккумулируют больше по сравнению с контролем соматических мутаций, таким образом, выявлено действие отрицательного отбора на мутации в окрестностях сайта связывания. В полногеномном каталоге промоторов в различных типах клеток проведена идентификация мотивов ткань-специфичных регуляторов. Проведена оценка связи метилирования и активности промоторов в различных типах клеток, в результате выявлена низкая вероятность присутствия сайтов метилирования в

коровой позиции сайтов связывания, что объясняется автором как результат давления эволюционного отбора. Выявленные диссертантом закономерности вносят существенный вклад в познание регуляторных механизмов экспрессии генов у живых организмов.

Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, материал полностью изложен в виде статей в реферируемых преимущественно международных журналах, рецензируемых сборниках и приглашенных глав в книгах. Материал изложен логично, достаточно иллюстрирован, автореферат практически лишен опечаток.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы дискуссионного характера. Как автор диссертации видит развитие сферы применения разработанных биоинформатических методов при изучении генетических детерминант у высших эукариот? Планирует ли автор изучать более простые модели регуляции на примере прокариотных организмов?

Диссертационная работа Кулаковского Ивана Владимировича «Регуляторные мотивы в геномах высших эукариот и их роль в экспрессии генов» соответствует п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности «03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика».

Хмеленина Валентина Николаевна  
д.б.н., ведущий научный сотрудник  
лаборатории радиоактивных изотопов,  
Института биохимии и физиологии микроорганизмов  
Российской академии наук  
142290, Россия, Московская область, г. Пущино, проспект Науки, 5  
Тел.: +7 926 2734593  
Эл. почта: [khmelenina@rambler.ru](mailto:khmelenina@rambler.ru)

*Валентина Николаевна* Хмеленина В.Н.  
«29» 09. 2017 г.

Подпись Хмелениной В.Н. заверяю



*Хмелениной В.Н.*  
Зав. канцелярией  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов  
им. Г.К. Сирябина Российской академии наук