

28 сентября 2017 года.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Шмакова Сергея Анатольевича**
«Разработка биоинформатического подхода для поиска новых CRISPR-Cas систем»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Специальность 03.01.09 математическая биология, биоинформатика

Элементы CRISPR за последние 4-5 лет полностью изменили наши представления о возможностях редактирования генов как в клетках, так и в организмах млекопитающих, включая человека. Тем не менее, как и всякая новая революционная технология, ее самые первые версии имеют недостатки. Например, изначально открытая CRISPR/Cas9 система работает не с абсолютной эффективностью и может достаточно часто приводить к повреждениям геномной ДНК в местах, не задуманных изначально.

Один из подходов к решению этой важной проблемы это попытаться найти системы CRISPR, отличающиеся от оригинальной системы более приемлемой специфичностью внесения двухцепочечных разрывов. В связи с этим большое научное и практическое значение приобретает обнаружение новых CRISPR систем, компоненты которых, возможно, будут отличаться лучшей специфичностью.

В работе Сергея Анатольевича применен биоинформатический подход по обнаружению возможных CRISPR/Cas систем в бактериальных геномах с известными на конец 2016 года нуклеотидными последовательностями. В работе был разработан метод поиска кандидатов CRISPR/Cas систем на основе сравнения спрогнозированных аминокислотных последовательностей из различных геномов с последовательностью известного белка-затравки. Несомненным положительным качеством работы является использование нескольких методов подтверждения найденных кандидатов, включая анализ последовательностей в непосредственной близости от генов Cas кандидатов и дополнительная селекция по размеру.

Актуальность работы **Шмакова Сергея Анатольевича** не вызывает сомнений, так как полученные результаты могут использоваться для клонирования

обнаруженных генов и последующей экспериментальной проверки. Работа соискателя, скорее всего, послужит основой для целого направления научных исследований.

По поводу чисто научных выводов данной работы. С одной стороны, я разочарован тем, что в работе не было обнаружено большее разнообразие CRISPR/Cas систем II типа. Вместо этого, работа ясно показала, что большая часть CRISPR/Cas систем, в принципе, уже открыта. С другой стороны, достаточно строгая многоуровневая селекция кандидатов позволяет думать, что другие системы существуют, но имеют последовательности (и функции) отличные от известных к настоящему времени. В целом, проделанная работа оставляет очень положительное впечатление. Заметных просчетов в логичности выводов и применяемых методов не обнаружено.

Несмотря на высокий уровень работы, нельзя не упомянуть несколько замечаний. В частности, одним из выводов работы является предложение вариантов применения открытых CRISPR/Cas систем. Я считаю, что выводом собственно работы это можно считать лишь с натяжкой, так как это является только лишь элементом дискуссии, хотя и, без сомнения, интересным. Другой недостаток данной работы или, по-крайней мере, автореферата, это то, что в тексте присутствуют стилистические ошибки и погрешности. Например, фраза "не специфичное разрезание не позволяет надёжно использовать их для чувствительных задач" похожа на перевод с иностранного языка слово в слово.

Указанные замечания ни в коей мере не снижают общей ценности диссертационной работы и не влияют на теоретические и практические её результаты. Ознакомившись с работой, я был бы рад видеть кандидата такого высокого уровня в моей лаборатории. Автореферат отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, его автор, Шмаков Сергей Анатольевич, несомненно заслуживает присуждения ученой степени Кандидата Биологических Наук.

Нечаев Сергей Юрьевич,
К. Б. Н., профессор,



Медицинская Школа
Университета Северной Дакоты,
Гранд Форкс, Северная Дакота,
США