

Prof. Dr. Olga V. Kalinina
Head of research group for
Drug Bioinformatics

Phone +49 681 98806-3600
Fax +49 681 98806-3009

olga.kalinina@helmholtz-
hips.de

**Helmholtz-Institute for Pharmaceutical
Research Saarland**
Campus E8.1
66123 Saarbrücken
Germany
www.helmholtz-hips.de

Registered Office:
Helmholtz-Zentrum
für Infektionsforschung GmbH
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig

Chair of Supervisory Board:
MinDir'in Prof. Dr. Veronika von Messling,
Federal Ministry of Education and
Research

Scientific Director:
Prof. Dr. Dirk Heinz

Administrative Director:
Silke Tannapfel

Registry Court:
Amtsgericht Braunschweig HRB 477
VAT Reg. No DE 11 48 15 244

St.-Nr. 13/200/24006

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Хорошкина Матвея Сергеевича
“Реконструкция регулонов метаболических путей в бактериях микробиоты
кишечника человека”, представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 —
математическая биология, биоинформатика**

Диссертация Хорошкина М.С. описывает проведенные диссертантом исследования регуляции экспрессии генов в бактериальных сообществах кишечника человека – актуальной научной проблемы, имеющей важное значение как для фундаментальной науки, так и в здравоохранении. Было изучено несколько регуляторных систем в разных образцах микробиоты и получены новые оригинальные результаты.

Изучение эволюционного состава и динамики в бактериальных сообществах стало возможно благодаря развитию высокопроизводительных методов секвенирования, которые позволили прочитать геномы всех бактерий (т.н. *метагеном*), населяющих какое-либо место обитания, например, кишечник человека или Мировой океан на определенной глубине в определенной географической локации. Эти данные представляют собой принципиально новый биологический ресурс и позволяют, например, изучать биологию некультивируемых бактерий на основании их генома.

Автореферат построен по классической схеме: вначале дана общая характеристика работы, следом описаны результаты, полученные в каждой главе диссертации. Обращает на себя внимание большое количество положений, выносимых на защиту – 11.

Глава 1 диссертации содержит обзор литературы и не излагается в автореферате.

Глава 2 посвящена описанию проведенной диссертантом реконструкции регулонов и путей метаболизма углеводов в *Bifidobacteria*. Автором была построена карта метаболических и регуляторных путей в различных видах рода *Bifidobacterium*, поражающая своими размерами и подробностью (рис. 1; должна отметить, что формат автореферата А5 даже не позволяет рассмотреть все ее

An institution of
HZI HELMHOLTZ
Centre for Infection Research

In cooperation with



детали). Далее кратко описаны несколько примеров конкретных регуляторных систем.

Глава 3 посвящена описанию эволюции одного из самых сложно устроенных семейств транскрипционных факторов - семейства LacI – в разных бактериях на материале более трехсот геномов с широким таксономическим покрытием. Автор проводит каталогизацию транскрипционных факторов этого семейства в разных геномах, реконструкцию их оперонов и предсказание сайтов связывания. Приведены примеры эволюции отдельных факторов от регуляции одного конкретного оперона к глобальному контролю многих оперонов. Эта масштабная работа не только представляет собой бесценный каталог предсказанных регуляторных взаимодействий, который может быть использован для биотехнологических манипуляций, но и, несомненно, вносит важный фундаментальный вклад в понимание эволюции регуляции у бактерий.

В главе 4 представлена проведенная автором реконструкция путей биосинтеза витаминов группы В в бактериях из образцов кишечного микробиома человека. И в этот раз автор провел масштабную работу, проанализировав геномы более двух тысяч бактерий из различных типов. Автор сформулировал правила, предсказывающие, обладает ли бактерия с данным геномом способностью синтезировать определенный витамин из группы В или имеет транспортеры, способные переносить этот витамин из окружающей среды. Таким образом, автор описывает не только метаболизм витаминов этой группы внутри одного организма, но и взаимодействия между видами, типичные для бактериальных сообществ. Автор проводит примеры полных и неполных путей биосинтеза и строит гипотезы о случаях, когда в неполные пути рекрутируются новые или неизвестные ферменты (неортологическое замещение). Автор показывает, как в некоторых случаях можно различить неортологическое замещение и транспорт предшественников витаминов из внешней среды, решая фундаментальную задачу метаболической реконструкции для данной системы. Автор демонстрирует мозаичный характер распределения организмов, способных самостоятельно синтезировать витамины группы В во всех исследованных типах, а также показывает, что распределение способных к такому синтезу организмов мало зависит от диеты донора образца микробиома. Выводы этой работы имеют большое практическое значения для исследований в области влияния кишечного микробиома на здоровье человека.

К недостаткам автореферата можно отнести некоторые орфографические и пунктуационные ошибки, опечатки, небрежности оформления (например, непоследовательное использование курсива для обозначения таксонов; отсутствие панелей А, В, С на рис. 6 и присутствие их в подписи к рисунку), а также наличие в нем нескольких терминов, которым не дано определения, например, «глобальные» и «локальные» регуляторы транскрипции. Эти незначительные недостатки никоим образом не умаляют качества работы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, результаты не вызывают сомнений, выводы работы обоснованы полученными результатами. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах ВАК, а также сделано 5 докладов на российских и международных конференциях, опубликованных в сборниках тезисов этих конференций. Квалификационная работа «Реконструкция регулонов метаболических путей в бактериях микробиоты кишечника человека» удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам. Ее автор, Хорошкин Матвей Сергеевич, несомненно, заслуживает присуждения

ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 –
Математическая биология, биоинформатика.

Кандидат физико-математических наук по специальности 03.01.03 –
молекулярная биология, профессор Университета Земли Саар

Калинина Ольга Вячеславовна

Саарбрюкен, 28.04.2019

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized first letter 'O' followed by a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.