

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.077.04 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 20 мая 2019, протокол № 13

о присуждении Хорошкину Матвею Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Реконструкция регулонов и метаболических путей в бактериях микробиоты кишечника человека» по специальности 03.01.09 — Математическая биология, биоинформатика, принята к защите 11 марта 2019 года, протокол № 9 диссертационным советом Д 002.077.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1., приказ о создании № 978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель Хорошкин Матвей Сергеевич, гражданин Российской Федерации, 1994 года рождения, в 2014 году окончил биологический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова по специальности «Биохимия». В период подготовки диссертации, с 20.09.2014 по 01.10.2018 обучался в аспирантуре в ИППИ РАН, и с 13.10.2013 года работает в ИППИ РАН в должности стажера-исследователя.

Диссертация выполнена в секторе №6 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им А.А. Харкевича Российской академии наук.

Научный руководитель Родионов Дмитрий Александрович, кандидат биологических наук, заведующий сектором №6 ИППИ РАН.

Официальные оппоненты:

Озолинь Ольга Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной геномики и клеточного стресса Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

Тягт Александр Викторович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории моделирования и терапии наследственных заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской академии наук

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН) дала **положительное** заключение, подписанное кандидатом физико-математических наук, заведующим лабораторией метаболизма экстремофильных прокариот ФИЦ Биотехнологии РАН Кублановым И.В., и утвержденное доктором биологических наук, заместителем директора по науке ФИЦ Биотехнологии РАН, профессором Пименовым Н.В. В заключении **отмечена** актуальность темы диссертации, высокая научная новизна и значимость полученных результатов. Также отдельно отмечен обзор литературы и сказано, что обзор «можно прямо в таком виде использовать в качестве пособия по регуляции транскрипции прокариот». В отзыве также сказано, что «Результаты данной работы обладают не только большой фундаментальной значимостью, но и могут быть использованы в широком спектре биотехнологических применений, в первую очередь, связанных с медициной, а именно для диагностики и терапии болезней и синдромов, связанных с дисбиозом, для подбора персонализированных пробиотиков, микроэлементов и пребиотиков. Выводы обоснованы и полностью отображают суть основных полученных результатов».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован опубликованными ими работами по вопросам биоинформатики, в том числе по темам, относящимся к тематике диссертации, и безусловной компетентностью в биоинформатических исследованиях, в частности, в области реконструкции метаболизма прокариот и сравнительной геномики.

Соискатель имеет 4 статьи в международных рецензируемых журналах, включённых в перечень ВАК, из них 3 статьи по теме диссертации, общим объёмом 38 страниц. Кроме того, соискателем опубликовано 6 тезисов по теме диссертации в материалах российских и международных конференций.

Основные публикации по теме диссертации:

1. **Khoroshkin MS**, Lelyn SA, Van Sinderen D, Rodionov DA. “*Transcriptional regulation of carbohydrate utilization pathways in the Bifidobacterium genus*”, *Frontiers in microbiology*, 2016; 7:120-134.
2. Wu M, McNulty NP, Rodionov DA, **Khoroshkin MS**, Griffin NW, Cheng J, Latreille P, Kerstetter RA, Terrapon N, Henrissat B, Osterman AL, Gordon JI. “*Genetic determinants of in vivo fitness and diet responsiveness in multiple human gut Bacteroides*”, *Science*, 2015; 350(6256):aac5992,1-8;
3. Ravcheev DA*, **Khoroshkin MS***, Laikova ON, Tsoy OV, Sernova NV, Petrova SA, Rakhmaninova AB, Novichkov PS, Gelfand MS, Rodionov DA. “*Comparative genomics and evolution of regulons of the LacI-family transcription factors*”, *Frontiers in Microbiology*, 2014; 5:294-310.; * ко-первые авторы

Вклад диссертанта в опубликованные работы по теме диссертации состоит в непосредственном планировании исследований, участии в формулировках задач, непосредственной обработке экспериментальных данных и проведении вычислительных экспериментов, формулировке новых научных гипотез на основании полученных результатов. В трех из четырех журнальных публикациях диссертант является ко-первым автором.

В отзыве оппонента Ольги Николаевны Озолинь, доктора биологических наук, профессора, заведующей лабораторией функциональной геномики и клеточного стресса Института биофизики клетки Российской академии наук сказано, что ««Рецензируемая работа, вне всякого сомнения, является уникальным по объёму, хорошо спланированным и продуманным исследованием. Особого упоминания заслуживают широкое использование доступных экспериментальных данных на разных этапах работы, а также то, что реконструированные регулоны факторов транскрипции и идентифицированные мотивы их связывания сделаны общедоступными в базе данных RegPrecise. Диссертационная работа очень хорошо оформлена и содержит мало опечаток (стр. 4, 20, 29, 41, 43, 82, 95 и 112), несогласованных предложений (стр. 4, 5, 15, 18, 58, 111, 118) и

других технических погрешностей (стр. 29, 51, 53, 113). Достоверность полученных результатов никаких сомнений не вызывает, и они обязательно будут востребованы широким кругом исследователей. Фактические выводы отражают суть полученных данных, хотя второй, шестой и десятый могли бы быть сформулированы более предметно. Автореферат соответствует содержанию диссертации, хотя число Приложений к диссертации в нём указано не верно (2 вместо 3, на Стр. 6). В 9 публикациях автора отражены практически все результаты»

В отзыве отмечены следующие недочеты:

1. «В тексте указано что первоначальный выбор факторов транскрипции, был осуществлён по гомологии с регуляторами любого из 6 семейств, содержащих регуляторы генов сахарного метаболизма, но перечислено 7 семейств (а на стр. 31 даже 8). Не понятно также, почему для факторов семейств LacI и RpiR указаны общие идентификаторы семейств (PF00356 и PF01418, соответственно), а также идентификаторы подсемейства (PF00532 и PF01380, соответственно) но не указаны другие аналогичные подсемейства (PF04198 и PF13580, соответственно). Гомология с ними не учитывалась?»
2. «В тексте указано (стр. 30), что сайты связывания регуляторов искали в диапазоне «от -350 до +50 нуклеотидов относительно предполагаемого сайта начала транскрипции». Так ли это, ведь задача поиска промоторов в работе не ставилась, а в геномах бифидобактерий они картированы только для малого числа генов. Если же -350/+50 относится к иницирующему кодону репликации, то почему выбрана такая правая граница (+50)?»
3. «Важным результатом работы является информация о потенциальных эффекторах исследованных регуляторов. В тексте указано, что она получена из «доступных экспериментальных данных» (стр. 31), ссылки на которые не приведены.»
4. «В Таблице 1. видовые обозначения указаны не полностью и не для всех штаммов. Кроме того, есть несоответствие между представленными в ней количествами ортологов и информацией, помещённой авторами на сайт RegPrecise. Так, например, в Таблице указано, что проанализированы регуляторы семейства GntR из 7 геномов, включая *B. adolescentis*, *B. bifidum* и *B. dentium* но в RegPrecise регуляторы этого семейства в этих геномах отсутствуют.»

5. «Хотя полученные данные выложены в базу данных RegPrecise, отсутствие общего списка геномов, отобранных для эволюционного анализа семейства LacI, не позволяет их в полной мере оценить, т.к. в RegPrecise, кроме данных, полученных в данной работе, содержится информация и о других геномах.»
6. «Последняя часть называется «Влияние генов витаминного метаболизма на выживаемость бактерий из рода Bacteroides в кишечном микробиоме человека». Это не совсем верно, т.к. исследовали выживаемость в модельном микробиоме, помещённом в кишечник мыши.»
7. «Подход, использованный для оценки выживаемости бактерий после транспозонной бомбардировки изложен плохо. Не понятно, например, что означают цифры «от 81,5% до 91,8%» (стр. 110). Для процента генов с нарушенной функциональностью это много. Так как в тексте указано, что «каждый мутантный геном содержал вставку транспозона», можно думать, что для отбора мутантов был использован селективный маркер, помещённый в транспозон, хотя при использовании рестрикции по сайтам MmeI, помещённым на концы транспозонов, это лишнее. Но в таком случае, в библиотеках присутствовали геномы и без пертурбаций, что осложняет интерпретацию данных о «факторах выживаемости».»
8. «Не понятно, какой смысл в группу незаменимых генов было включать гены с «ненулевой численностью в библиотеке мутантов»»

Также в отзыве приведено несколько замечаний редакционного характера. Несмотря на сделанные замечания, в отзыве говорится, что «Актуальность, научная новизна и практическая значимость проведенных в работе исследований полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученой степени», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 29.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Хорошкин Матвей Сергеевич, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика»

В отзыве оппонента Тяхта Александра Викторовича, научного сотрудника лаборатории моделирования и терапии наследственных заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии гена Российской

академии, дана положительная оценка работе, но имеются следующие замечания и вопросы:

1. «Стр. 31 - Непонятно, почему в сравнительный геномный анализ представительных видов бифидобактерий не был включен геном *Bifidobacterium catenulatum*. Несмотря на то, что он - наряду с выбранными - один из распространенных представителей кишечных бифидобактерий.»
2. «Стр. 33 и далее в разделе - Не приведены методы построения филогенетических деревьев (такие, как использованные метрики расстояния).»
3. «Стр. 39 - Интерес представляют возможные объяснения избыточной регуляции путей утилизации сахаров транскрипционными факторами. Помимо приведенных объяснений, было бы интересно обсудить, как это связано с особенностями ниши (кишечник человека).»
4. «В свете тематики двух других разделов работы, было бы интересно более подробно остановиться на сравнении разнообразия транскрипционных факторов семейства Bas1 между бифидобактериями и другими основными кишечными представителями, присутствующими в анализе»
5. «В разделе очень детально описана реконструкция метаболизма для простых сахаров. Автору стоило упомянуть, возможна ли подобная реконструкция для полисахаридов (ввиду их важной микробиотно-опосредованной роли для здоровья человека).»
6. «Стр. 83 - Из описания методов анализа данных секвенирования не очень ясна граница между описанием того, что проводилось в других публикациях, а что - автором диссертации. Там же, для анализа были взяты таблицы состава микробиоты, полученные разными методами (в одном случае порог сходства для единиц OTU - 97% , в другом - 99%). Не пояснено, насколько сильно это могло сказаться на результате предсказания синтеза витаминов. Обработка ДНК-ридов с начала и по унифицированному алгоритму была бы более точна. В частности, имеет смысл максимизировать точность предсказания путем замены OTU-подхода на рассмотрение уникальных ридов без кластеризации в духе ASV (amplicon sequencing variants) - например, как предлагается в алгоритмах Deblur и DADA2.»
7. «Стр. 95 - В качестве предложения: ввиду обнаруженной возможности обмена кишечных бактерий витаминами, было бы интересно реконструировать реальные

сети обмена исходя из состава реальных сообществ, наблюдаемого посредством метагеномики, и оценить роль витаминов в поддержании гомеостаза кишечного сообщества.»

8. «Стр. 103-105 - В результате оценки степени ауксотрофии кишечной микробиоты по различным витаминам по массиву 16S рРНК данных микробиоты населения США из проекта Human Microbiome Project («Микробном человека») автор делает вывод о том, что кишечник заселен по большей части прототрофными организмами. Между тем, не исключено, что данное наблюдение связано с аномально высоким преобладанием рода *Bacteroides* в данной выборке (а ведь *Bacteroides* - протрофы практически по всем витаминам). Последующие исследования на аналогичной популяции (*American Gut*) и других популяциях показали, что широко распространены и другие варианты нормы - в том числе сообщества с низкой долей *Bacteroides* и преобладанием различных *Firmicutes*. Поскольку среди последних много ауксотрофов по витаминам, было бы интересно валидировать вывод о преобладании прототрофии по более актуальным новым данным.»
9. «Стр. 105-108 - Описан анализ изменения баланса между прототрофами и ауксотрофами в кишечнике при изменении рациона питания у хозяина. Делается вывод о том, что изменения незначительны (что отражено в положении 11). Стоит заметить, что вывод сделан на основании анализа данных из 2 исследований, которые могут быть недостаточно представительными для такого широкого утверждения. В исследовании David et al, *Nature*, 2014 выборка состоит из всего лишь из нескольких человек - такой объем может не обеспечивать достаточной статистической мощности для детекции изменений «микробиомных фенотипов». Также добровольцы изменяли свой рацион пусть и радикально, но на протяжении лишь нескольких дней. Между тем, из других исследований известно, что для значимых изменений состава микробиома (а также влияния на организм человека) необходим срок интервенции от 2 недель или 2 месяцев. Во втором исследовании (Zhang et al, *Scientific reports*, 2014), по монгольской популяции, сезонные переключения диеты действительно существенны (между мясными и молочными продуктами) - однако, очевидно, не включают изменения количества и спектра потребляемых пищевых волокон - которые и представляют собой важные рычаги влияния на отдельные группы бактерий в кишечнике. Таким образом,

представляет интерес дополнительно проверить вывод о неизменности баланса прототрофы- ауксотрофы на расширенных когортах и в связи с вариацией уровня сложных сахаров в пище.»

Также приведено несколько замечаний редакционного характера, и, кроме того, было высказано несколько пожеланий о более подробном обсуждении некоторых результатов в тексте работы. В отзыве отмечено, что «Описанные в работе результаты обладают высокой степенью новизны; методы, использованные для их получения, детально описаны. «...» Работа отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор Хорошкин Матвей Сергеевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 "математическая биология, биоинформатика".

В отзыве ведущей организации в качестве общих замечаний отмечена перегруженность текста англицизмами, наличие отдельных примеров упрощенного стиля, недостаточно детальное описание некоторых результатов. Также, в заключении указан ряд отдельных замечаний:

1. «Стр. 15. Я бы не согласился, что ключевая идея методов сравнительной геномики состоит в том, что на последовательности, несущие жизненно важную функцию действует положительный отбор. Это несомненно важная идея, но я бы сказал, что главной идеей является: «то, что схоже по последовательности – то и родственно»
2. «Стр. 29. Что значит регуляторы «расположены по соседству» с предсказанными генами? Это сколько? Ближайшие XXX генов? YYY нуклеотидов? Важна ли цепь?»
3. «Стр. 38. Про часть, где большинство углеводных транспортеров относились к ABC и MFS. Это согласуется с литературой, но странно, что не было найдено группы SSS (Sodium solute symporter, 2.A.21). Они довольно часто транспортируют сахара.»
4. «Стр. 38. «Некоторые регулоны, наоборот, содержат углеводные транспортеры, но не содержат полных катаболических путей (например, SgaR2, MsmR1, MsmR2, RafR); возможно, недостающие ферменты контролируются в составе других регулонов, или не регулируются вообще». А может быть их нет и в целом регулон не работает? или их нет и необходимые промежуточные метаболиты транспортируются теми самими транспортерами?»

5. «Стр. 41. «Таким образом, мы предполагаем, что несколько рибозо-специфичных регулонов *RbsR* обнаруженных в различных бифидобактериальных геномах контролируют катаболизм рибозо-содержащих нуклеозидов». А почему именно катаболизм?»
6. «Стр. 44. «Реконструкция регулона *MalR3* у *B. bifidum*, позволяет предположить, что данный ТФ контролирует экспрессию только гликоген фосфорилазы *glgP*, а также самого гена *malR3*.». Т.е. возможно этот микроорганизм не может расти на мальтозе/мальтодекстрине или делает это совсем другими белками? А данная гликоген фосфорилаза нужна только для гидролиза внутреннего (своего) гликогена (или, кстати, его синтеза)»
7. «Стр. 52. Что такое «таксономическая группа»? В целом конечно понятно, что имеется в виду и по-видимому, определение есть в базе RegPrecise (вообще в тексте полно отсылок к этой базе), но это не совсем правильно с точки зрения того, что диссертация – это законченная и полноценная работа. Т.е. ссылка на какие-то наборы промежуточных данных видится уместной, а вот какое-то определение или термин должно быть расшифровано в самой диссертационной работе.»
8. «Стр. 73-74 и Рисунок 14 (обсуждение Главы 3): Можно ли сделать такой вывод, что специфичность ТФ совершенно не наследуется вертикально? Т.е. скорость дубликаций и смены функции у паралогов существенно выше благодаря чему на дереве одни и те же специфичности находятся не вместе, а разбросаны по разным ветвям.»
9. «Стр. 73-74 и Рисунок 14 (обсуждение Главы 3): Можно ли оценить вероятности превращения ТФ регулонов одних метаболитов в другие? Например, сказать, что превращения ТФ, отвечающего за регулон метаболизма "сахар X" ---> "сахар Y" сильно более вероятно чем "сахар Z" --> "сахар K". Например, судя по дереву, бета-галактозиды часто находятся вместе с бета-глюкозидами. Эти соединения близки с точки зрения родственности "работающих с ними" ферментов (бетаглюкозидазы часто родственны бета-галактозидазам, но не, скажем, альфа-глюкозидазам) и значит ТФ у них близки или мотивы связывания близки. Или эта близость на дереве как раз следствие вертикальной эволюции?»
10. «Стр. 73-74 и Рисунок 14 (обсуждение Главы 3): Какова роль HGT на этом дереве?»

11. «Стр. 100-101. *«Среди них, 45 видов (-15%) варьируют хотя бы по одному витаминному фенотипу».* Выше (стр. 83-84) было сделано допущение о том, что представители одного вида должны быть одинаковы по отношению к профилю синтезируемых витаминов: *«По результатам проведенной реконструкции витаминных фенотипов для бактерий из кишечного микробиома мы наблюдали, что у большинства бактерий фенотипы консервативны на уровне видов. Поэтому мы предположили, что бактерии, относящиеся к одному ОТЕ, обладают похожими фенотипами».* Не нужно ли это допущение пересмотреть исходя из результатов, показанных на стр. 100-101?»
12. «Стр. 117. Пересмотр таксономии по результатам анализа витаминов выглядит достаточно странным во многом из-за того, что вообще понятие вида у прокариот довольно искусственно.»
13. «Стр. 117. *«поэтому обмен витаминами между ауксотрофами и прототрофами был бы правдоподобным объяснением механизма поддержания такого большого бактериального сообщества в человеческом кишечнике».* Другим вариантом может быть получение витаминов не путем обмена между живыми микробами, а путем «поедания» живыми мертвых (включая даже «микробные антибиотические войны»). Такой вариант мог бы быть разрешен исследованием динамики сообщества.»

Также, было высказано несколько пожеланий о более подробном обсуждении некоторых результатов в тексте работы. Несмотря на замечания, в отзыве содержится высокая оценка научного уровня выполненной работы и отмечено, что «Все указанные замечания и вопросы не снижают значимость и новизну полученных результатов», а также то, что «Диссертационная работа Хорошкина Матвея Сергеевича на тему «Реконструкция регулонов метаболических путей в бактериях микробиоты кишечника человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук является законченной научно-квалификационной работой. По своей научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. Диссертационная работа удовлетворяет критериям, установленным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013), а ее автор, Хорошкин Матвей Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.»

На диссертацию поступило 5 отзывов на автореферат, все **отзывы положительные**. В отзывах отмечается высокий методический уровень работы, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В отзыве на автореферат Ольги Вячеславовны Калининой, кандидата физико-математических наук, профессор Университета Земли Саар дана положительная оценка работы, однако отмечается, что «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.»

В отзыве на автореферат Александра Владимировича Предеуса, кандидата химических наук, директора по научной работе Института Биоинформатики в г. Санкт-Петербург, дается высокая оценка проделанной работы, в качестве замечаний к работе «можно отнести недостаточность описания методов», а также «некоторые опечатки и неаккуратности». В отзыве сказано, что «обсуждаемая работа является примером эффективного и остроумного использования полногеномной информации о бактериях, объем которой увеличивается с каждым годом. Именно такие исследования позволяют углубить биологическое понимание сложных систем, используя огромное богатство открытой геномной информации».

В отзыве на автореферат Елены Дмитриевны Ставровской, кандидата физико-математических наук, научного сотрудника Института Проблем Передачи Информации РАН дана положительная оценка работы, приводятся несколько замечаний редакционного характера, а именно – опечатки и несогласованные предложения. Однако, «Сделанные замечания носят редакционный характер и ни в коей мере не снижают общей высокой оценки представленной работы.»

В отзыве на автореферат Алексея Ильича Ступникова, кандидата медицинских наук, научного сотрудника университета Джона Хопкинса даётся высокая оценка диссертационной работе, отмечается, что «к недостаткам работы можно отнести

небольшое количество опечаток и недочётов в оформлении, что не умаляет общего хорошего впечатления и ценности результатов исследования»

В отзыве на автореферат Василия Евгеньевича Раменского, кандидата физико-математических наук, руководителя лаборатории геномной и медицинской биоинформатики ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" дана положительная оценка диссертационной работе. В отзыве говорится, что «в тексте имеются незначительные опечатки («кишечного микробиома»), а также ряд стилистических шероховатостей, например, словосочетание «манипуляции микробиома»». Однако, «данные замечания являются исключительно редакционными и не влияют на оценку работы».

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **Проведена** реконструкция регулонов для 268 транскрипционных факторов из семейств LacI, ROK, DeoR, AraC, GntR и TetR, контролирующей катаболизм углеводов у бифидобактерий
- **Проведена** реконструкция регулонов для 1303 транскрипционных факторов из семейства LacI у 272 бактерий
- **Проведена** реконструкция метаболических путей биосинтеза, захвата и сохранения восьми витаминов группы В в геномах 2228 представителей кишечного микробиома
- **Проведена** оценка того, насколько баланс между прототрофными и ауксотрофными бактериями в кишечном микробиоме варьирует у различных индивидуумов
- **Впервые показано**, что AgaQ является глобальным регулятором центрального углеводного метаболизма у бифидобактерий
- **Впервые показано**, что транскрипционные факторы из семейства TetR регулируют катаболизм углеводов у бифидобактерий
- **Впервые показано**, что предпочтительное расстояние между соседними связывающими сайтами для транскрипционных факторов из семейства LacI кратно числу нуклеотидов, соответствующему целому числу витков спирали ДНК
- **Впервые показано**, что транскрипционные факторы PckR, GapR, GluR являются глобальными регуляторами центрального углеводного метаболизма в бактериях из семейств *Rhizobiales*, *Rhodobacteraceae* и *Caulobacteraceae*

- **Впервые показано**, что среди бактерий кишечного микробиома встречаются “неполные” пути биосинтеза витаминов, начинающиеся с промежуточных предшественников
- **Сформулирована** гипотеза о том, что бактерии кишечного микробиома могут обмениваться такими веществами, как тиазол, квинолинат, детиобиотин и пантоат
- **Впервые показано**, что значительного изменения баланса между прототрофными и ауксотрофными бактериями в кишечном микробиоме при изменении рациона питания у организма хозяина не наблюдается

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследований, участии в постановке задачи, разработке подходов к ее решению, планировании и проведении вычислительных исследований и написании статей. Представленные в диссертации результаты получены автором лично. Работа обладает внутренним единством, цельным изложением и внутренне непротиворечивыми выводами. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности «03.01.09 – математическая биология, биоинформатика».

В ходе работы использованы современные методы вычислительной биологии, биоинформатики и сравнительной геномики. **Достоверность и воспроизводимость результатов** исследования обеспечены тщательным документированием использованных методов и открытой доступностью промежуточных результатов. Результаты опубликованы в профильных международных журналах со строгим рецензированием. Некоторые из полученных результатов были независимо подтверждены другими научными группами.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенное научное исследование. По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней», утверждённым постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

На заседании 20 мая 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Хорошкину Матвею Сергеевичу учёную степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета проголосовали за — 15, против — 0, недействительных бюллетеней — 0.

Председатель
диссертационного совета Д 002.077.04
д.б.н., профессор



М.С. Гельфанд

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.077.04
д.б.н., профессор
20 мая 2019 г.

Г.И. Рожкова