

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Казнадзей Анны Денисовны «Геномная ко-локализация генов углеводного метаболизма бактерий», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

### **Актуальность работы**

Сегодня объем высокопроизводительных данных в области молекулярной биологии растет значительными темпами. Растет потребность в обработке массивов этих данных биоинформатическими методами для выдвижения проверяемых гипотез. Особую ценность представляют те исследования, где сформулированные гипотезы проходят экспериментальную проверку. Отличным примером такой работы служит представленная диссертация. Действительно, в ней продемонстрирован полный биоинформатический и экспериментальный конвейер. Вначале разрабатывается и апробируется новый инструмент для анализа данных (в данном случае это инструмент для выравнивания нуклеотидных последовательностей NsimScan). Затем его применяют на выбранном в зависимости от интереса исследователей массиве данных (кассеты из генов метаболизма углеводов в бактериальных геномах, углеводное «Лего»). Результаты анализа приводят к формулировке гипотезы, которую проверяют экспериментально (предполагаемая способность к метаболизму лактозы в кассете генов сульфогликолиза кишечной палочки). Этот путь полностью пройден диссертантом, поэтому работа имеет ценность не только в плане научных результатов, но и как образец идеально выстроенной логики исследования.

### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация А.Д. Казнадзей изложена на 145 страницах. Она содержит введение и обзор литературы, после чего три больших раздела собственно работы описаны отдельно, причем методы и результаты каждой части соединены. Этот способ изложения нечасто встречается, но в данном случае, когда приводятся три блока результатов, достигнутых разными способами, он, на мой взгляд, представляется уместным. Литературный обзор написан в эргономичном стиле и без излишеств рассказывает о новейших достижениях в тех областях знания, к

которым относится диссертация. Первый раздел результатов посвящен оригинальному инструменту NsimScan для выравнивания нуклеотидных последовательностей со средней степенью сходства. В испытаниях он хорошо проявил себя по сравнению с существующими аналогами, в результате чего не раз использовался различными научными коллективами по всему миру. NsimScan применяли для анализа совместной локализации генов углеводного метаболизма бактерий, который представлял собой содержание второго раздела. На момент выполнения этой части автор диссертации использовала большую часть доступных геномных данных, за счет чего удалось выявить ранее неизвестные закономерности расположения генов углеводного метаболизма в кассетах. В одной из кассет каскада сульфогликолиза кишечной палочки при помощи результатов анализа была предсказана лактазная активность. Последнюю проверяли в лабораторных экспериментах, описанных в третьей части результатов диссертации. В итоге, сформулированная гипотеза оказалась верной, а кассета *yih* оказалась мультифункциональной. Последняя часть создала задел для дальнейшего изучения этой кассеты, регуляция функций которой транскрипционными факторами оказалась достаточно сложной.

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Сведения, представленные в диссертации, как и требуется, отличаются научной новизной. Так, разработан новый способ выравнивания последовательностей. Впервые проанализировано сочетанное расположение генов метаболизма углеводов на значительном объеме бактериальных геномов. Сформулирована гипотеза о способности одной из кассет сульфогликолиза кишечной палочки также катаболизировать лактозу. Гипотеза была с блеском подтверждена в экспериментах. Таким образом, впервые после классического лактозного оперона Жакоба и Моно в *E. coli* была найдена лактазная активность.

Отмечу, что предложенный автором методический конвейер может анализировать ферментативные функции, значимые для биотехнологии. Поэтому он, с некоторыми модификациями, может быть использован в практических целях при разработке новых продуцентов промышленно значимых соединений.

### **Достоверность полученных результатов**

Все без исключения результаты работы были опубликованы в международных изданиях из первого квартиля рейтинга Scopus. Доклады по материалам работы представлены на международных конференциях. Таким образом, достоверность материалов диссертации обеспечена независимой экспертизой. Не вызывает сомнения существенный личный вклад автора в представленные результаты.

### **Замечания к диссертации**

При положительной оценке работы к ней могут быть высказаны замечания. В частности, в общих частях диссертации, интегрирующих ее содержание, недостаточно ясно описана связь первого раздела результатов – создания метода NSimScan (глава 2) с последующими разделами, хотя она, безусловно, существует. Кроме того, из текста ясно, что успешно проверенная в работе гипотеза была сформулирована по итогам второй части результатов (углеводного «Лего») умозрительно, экспертным путем. Возникает вопрос, создавался ли в процессе сборки углеводного «Лего» метод автоматического предсказания новых функций комбинаций генов? Из мелких замечаний нужно упомянуть не вполне корректное определение чувствительности классификации на с. 19 литературного обзора. Чувствительность зависит от порога отсечения, поэтому рассматривать его без взаимозависимого понятия специфичности, упущенного в изложении, не имеет смысла. Приведенные замечания не принципиальны и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Полагаю, что диссертационная работа «Геномная ко-локализация генов углеводного метаболизма бактерий», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика», является самостоятельным, законченным научным исследованием на актуальную тему, выполненным с применением современных методических подходов, содержит ценные научно-практические результаты и полностью соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от

24.09.2013 г. №842 в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 28-го августа 2017 г. №1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Казнадзей Анна Денисовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент

Зав. кафедрой биохимии медико-биологического факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, профессор РАН,  
доктор биологических наук  
по специальности 03.01.04 – биохимия

Можковский Сергей Александрович

Подпись зав. кафедрой биохимии медико-биологического факультета, д.б.н.  
Можковского Сергея Александровича заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

д.м.н., доцент

« 10 » сентября 2019



Милушкина Ольга Юрьевна

**Сведения об авторе отзыва:**

**ФИО:** Мошковский Сергей Александрович

**Телефон:** +7 (903) 101-86-54

**e-mail:** smosh@mail.ru

**ученая степень:** доктор биологических наук

**по специальности:** 03.01.04 – биохимия

**Место работы, занимаемая должность:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биохимии медико-биологического факультета

**Адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1