

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Орлова Юрия Львовича "Полногеномный компьютерный анализ распределения сайтов связывания транскрипционных факторов эукариот по данным иммунопреципитации хроматина и высокопроизводительного секвенирования", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика»

Диссертация Орлова Ю.Л. посвящена подробной реконструкции структуры регуляторных районов геномов эукариот, в том числе сайтов связывания транскрипционных факторов, который были прокартированы с помощью технологии иммунопреципитации хроматина с последующим высокопроизводительным (ChIP-Seq). Экспериментальные работы такого рода, как правило, приводят к формированию огромных объемов данных, нуждающихся в процессировании и дальнейшем анализе методами математической биологии. Зачастую, новые массивы данных требуют разработки принципиально новых подходов к их анализу, которые затем могут быть использованы и при решении других биоинформатических задач. Как методы, так и карты связывания транскрипционных факторов эукариот, в том числе карты модификации гистонов, впервые описанные в работе Орлова Ю.Л., необходимы для обеспечения дальнейших работ в области изучения механизмов транскрипционной регуляции генов, в том числе генов человека. Поэтому актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертационной работы Орлова Ю.Л. также несомненна. Компьютерные методы для анализа распределения сайтов связывания транскрипционных факторов в масштабе генома – оригинальны, с помощью этих методов впервые в мире построены карты связывания 15 транскрипционных факторов трех видов позвоночных, в том числе человека. Кроме того получены новые данные о принципах регуляции экспрессии генов, в том числе подробные описания цис-антисенсных взаимодействий внутри локусов человека, хромосомных контактах, образующихся при участии белка рецептора эстрогенов ER $\alpha$  и профилей модификации гистонов, маркирующих открытые участки хроматина.

Важно отметить, что выполненная работа также имеет большое теоретическое значение – в работе впервые описаны вычислительная модель, позволяющая с высокой точностью преобразовывать координаты концов просеквенированных фрагментов в распределение сайтов связывания транскрипционных факторов эукариот, а также строить другие, более сложные, распределения, в том числе распределения сочетаний транскрипционных факторов с другими структурными или регуляторными характеристиками ДНК человека в масштабе генома. Таким образом, анализ полученных данных носит системный характер и выполнен на современном уровне. Исследование хорошо спланировано и четко направлено на решение поставленных задач. Полученные результаты подробно изложены и

корректно интерпретированы. Выводы логично вытекают из экспериментальных данных, и имеют обобщающее значение.

Чрезвычайно высока практическая значимость работы. Как и во всяком добротном исследовании, открыто немало перспектив для последующих работ – в частности, профили, полученные Орловым, могут быть использованы для дальнейших перспективных исследований в области опухолеобразования, а также модификации клеточных линий человека, и трансдифференциации стволовых клеток. Огромное практическое значение имеет программный комплекс ICGenomics, предназначенный для высокопроизводительной функциональной аннотации геномных последовательностей и ряд баз данных по сравнительной и прикладной геномике, выложенных в открытый доступ.

Небольшим недостатком работы, который, тем не менее, несколько не уменьшает ее значимости, являются некоторые проблемы с запятыми, стоящими в грамматически некорректных местах.

Данная работа должна быть признана ярким, законченным исследованием, обладающим несомненной новизной, результаты которого важны как для фундаментальной биологии, так и для прикладных областей, в первую очередь для современной биомедицины.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Юрий Львович Орлов, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

**Д.Б.Н. профессор**  
Главный Научный Сотрудник  
Лаборатории Генетической Эпидемиологии  
Медико-Генетического Научного Центра РАМН  
Москворечье, д.1.  
Москва, Россия

Баранова А.В.  
9 сентября 2014 г

Юришу Барановой А.В. заверяю  
Ученой секретарь ФГБУ «МНИИ РАЕН,  
и.и.и. С.А. Сосаркина

