

ОТЗЫВ на автореферат диссертации

Ю. Л. Орлова

«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

В диссертационной работе рассмотрены вопросы компьютерного анализа регуляции экспрессии генов эукариот, полученной на основе ChIP-Seq технологий, базирующихся на иммунопреципитации хроматина и массовом параллельном секвенировании. Следует отметить решающую роль математических методов и алгоритмов биоинформатики, которые были использованы соискателем в данной работе.

Актуальность тематики исследований не вызывает сомнений, и обусловлена как важностью развития компьютерных методов для обработки растущих объемов полногеномной информации, так и необходимостью разработки новых и адаптацией известных алгоритмов, ориентированных на работу с новыми форматами данных, возникающими при решении задач обработки полногеномных данных.

Автореферат полностью отражает вклад автора в работу. Структурно работа состоит из пяти глав, включающих как описание собственных методов, так и результатов их применения для анализа сайтов связывания транскрипционных факторов в масштабе генома для различных белковых факторов транскрипции.

Соискателем впервые разработан подход для статистической оценки нижней и верхней границ общего числа сайтов связывания транскрипционных факторов в геноме на основе анализа экспериментальных данных ChIP-seq, базирующихся на компьютерном моделировании распределения сайтов в геноме в зависимости от глубины секвенирования – числа прочтений ДНК в эксперименте. Представлена статистическая модель оценки ошибок первого и второго рода при определении числа сайтов в геноме, которые могут быть получены в условиях эксперимента. Этот подход дает возможность оценки качества экспериментов ChIP-seq для выявления сайтов связывания транскрипционных факторов.

В работе представлены методы компьютерного построения карт совместной локализации сайтов связывания транскрипционных факторов, основанные на расчете положения сайтов в геноме, рассчитанных по данным экспериментов ChIP-seq. Показана ассоциация маркеров модификаций хроматина и сайтов связывания транскрипционных факторов в геноме человека. На примере связывания транскрипционного фактора –

эстрадиолового рецептора построена модель предсказания сайтов связывания в геноме человека по численным значениям пиков профилей модификаций хроматина. Следует отметить большую вычислительную сложность таких расчетов, включающих сотни тысяч сайтов в геноме, и требующих интенсивных компьютерных вычислений.

Данные о хромосомных контактах, представленных парами последовательностей, полученных из экспериментов ChIA-PET, также относящимися к иммунопреципитации хроматина, также представляют собой новый класс объектов для компьютерного анализа. На основе анализа таких полногеномных данных о хромосомных контактах, опосредованных комплексами РНК-полимеразы II, данных транскрипционной активности генов и профилей модификаций гистонов для клеточных линий в геноме человека, показана позитивная ассоциация участков хромосомных контактов с модификациями гистонов, характеризующими открытое состояние хроматина. Представленные выводы статистически обоснованы.

Высокий уровень диссертации подтверждается публикациями в высокорейтинговых журналах, включая статьи в журналах Nature и Cell. Работа прошла апробацию на российских и международных научных конференциях, обсуждалась на семинаре ММФ НГУ, основные результаты опубликованы в 30 научных изданиях (журналах из списка ВАК).

В целом, судя по автореферату, диссертация выполнена на высоком уровне, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, удовлетворяющую требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Полагаю, что ее автор, Юрий Львович Орлов, заслуживает присвоения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика.

Доктор физико-математических наук,
Ведущий научный сотрудник
Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН

Россия, г. Новосибирск, 630090
пр. ак. Коптюга, 4,
Тел.: (383)3634562
vityaev@math.nsc.ru



Витяев Е.Е.

