

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Полногеномный анализ генной экспрессии и мест связывания регуляторных белков на геномах организмов разных таксономических групп постепенно становится доступным практически для любой лаборатории. Такого типа эксперименты предоставляют исключительно ценную информацию, которая в идеале позволяет реконструировать регуляторные сети клеток и моделировать их реакцию на разного типа воздействия. Однако полноценное использование такого мощного инструмента невозможно без адекватных методов информационного анализа, которые, к сожалению, пока очень далеки от совершенства. Причём это отставание обусловлено не только огромным объёмом выходных данных, получаемых высокопроизводительным секвенированием ДНК-мишеней или кДНК-продуктов, но и целым рядом чисто биологических проблем, например, наличием множественных сайтов выравнивания в геномах, что создаёт естественную неоднозначность при картировании прочитанных последовательностей. В работе Юрия Львовича разработан метод оценки ошибок предсказания сайтов связывания факторов транскрипции в геноме и статистическая модель их распределения, которая была успешно использована для анализа полногеномных данных, полученных в экспериментах ChIP-PET и ChIP-seq для геномов разных организмов, в том числе человека, мыши и рыбы *Danio rerio*. Это, безусловно, актуально и имеет большое фундаментальное и практическое значение.

Весь представленный в диссертации материал исключительно информативен. Наиболее интересными, на мой взгляд, являются три раздела. Один из них посвящён анализу ChIP-seq данных, полученных для эмбриональных стволовых клеток мыши. Он выявил ко-локализацию на геноме ключевых регуляторов плюрипотентности Oct4, Nanog, Sox2 и Klf4, а для фактора Smad2 впервые был получен профиль потенциального распределения по геному и найдены мотивы, соответствующие сайтам связывания других регуляторов. Кроме этого автору удалось убедительно доказать участие человеческого фактора PRDM14 в поддержании плюрипотентности ЭСК и выявить его ко-локализацию с OCT4, NANOG и SOX2, а также обнаружить гены-мишени PRDM14, в число которых, в частности входит ген, кодирующий OCT4.

Два других раздела посвящены описанию методов, разработанных для исследования нуклеосомной упаковки и модификаций хроматина в геноме человека, а также характеристике транскрипционных доменов. Автором рассчитан профиль расположения нуклеосом в геноме дрожжей и показано, что сайты связывания регуляторных белков в промоторных районах генов свободны от нуклеосомной упаковки, а в участках хромосомных контактов, опосредованных комплексом с РНК-полимеразой II, обнаружены сайты связывания разных факторов транскрипции и характерные для эухроматина модификации гистонов.

В целом, диссертация Юрия Львовича содержит целый ряд приоритетных данных, полученных с помощью разработанного автором адекватного аналитического инструментария. Многочисленные публикации в полной мере соответствуют теме

диссертации и с исчерпывающей полнотой отражают её содержание. Специального упоминания заслуживает наличие статей в таких высокорейтинговых научных журналах, как Cell, Cell Stem Cell, Nature и PNAS. Диссертация, безусловно, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, удовлетворяющую всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Полагаю, что Орлов Ю.Л. заслуживает присвоения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика.

Озолинь О.Н.

Зав.лаб., докт.биол.наук, профессор  
Лаб. функциональной геномики и клеточного стресса  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биофизики Российской академии наук  
Пушино, Московской области, ул. Институтская д. 3,  
Тел.: +7-4967-739-140  
E.mail: ozoline@icb.psn.ru, ozoline@rambler.ru

07.11.2014

