

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 по специальности 03.01.09.

Компьютерные методы исследования регуляции экспрессии генов эукариот в масштабе генома с помощью современных технологий, основанных на иммунопреципитации хроматина (ChIP), сопряженного с массовым параллельным секвенированием ДНК, представляют собой новое направление биоинформатики. Принимая это во внимание, рецензируемое исследование своевременно и актуально.

Диссертационная работа посвящена исследованию проблемы автоматизированного получения данных о распределении в геноме сайтов связывания транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов эукариот. Необходимость развития компьютерных методов определяется быстрым совершенствованием экспериментальных технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК, скачкообразным ростом общего объема геномных данных. Встает задача компьютерного исследования регуляции транскрипции генов в геноме, требующая разработки новых компьютерных методов и алгоритмов, использующих экспериментальные данные ChIP-PET, ChIP-Seq, ChIA-PET и других технологий, основанных на иммунопреципитации. Задача осложняется ещё и тем, что из-за быстрого развития технологий секвенирования не было унифицированных статистических подходов для анализа полного набора сайтов связывания транскрипционных факторов в геноме, оценки полноты эксперимента в плане корректной детекции сайтов связывания и статистических оценок.

Представленный в диссертации метод оценки ошибки предсказания сайтов связывания транскрипционных факторов по данным ChIP-Seq дал ряд важных практических применений для анализа целой серии полногеномных экспериментов. Подробно рассмотрены распределения сайтов связывания транскрипционных факторов, регулирующих поддержание плюрипотентности в эмбриональных стволовых клетках мыши и человека, и выявлены нуклеотидные мотивы сайтов связывания этих факторов. На основе анализа серии экспериментальных данных показана кластеризация сайтов связывания факторов Oct4, Nanog, Sox2 в геноме мыши, образующих регуляторную генную сеть, что дает качественно новый взгляд на молекулярные механизмы поддержания плюрипотентности.

Актуален рассмотренный в диссертации современный экспериментальный метод определения хромосомных контактов ChIA-PET, опосредованных белками,

