

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук Евсеева Петра Владимировича**  
**на тему: «Биоинформатические подходы к таксономической**  
**классификации бактериофагов»**  
**по специальности 1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика**

Диссертационная работа Евсеева Петра Владимировича посвящена использованию биоинформатических методов для классификации бактериофагов. В диссертации рассмотрены вопросы эффективности биоинформатических подходов в целях создания классификационной схемы бактериофагов. Использование для этих целей геномных данных открывает новые возможности и предъявляет определенные требования к развитию методов биоинформатики. **Высокая актуальность выполненной работы** определяется ролью бактериофагов в общем балансе биосферы и потенциальными практическими применениями отдельных бактериофагов в борьбе с инфекционными заболеваниями на фоне развития резистентности к антибиотикам.

В работе Евсеева П.В. применен широкий набор биоинформатических методов, позволивший не только предложить таксономическую классификацию для ряда новых и не описанных ранее бактериофагов, но и детально описать эти бактериофаги с точки зрения геномики и эволюции. Выполненная работа показывает высокую **теоретическую и практическую значимость** и новизну, позволяя существенно расширить наши представления о разнообразии бактериофагов. Результаты работы были представлены на нескольких международных конференциях и опубликованы в высокорейтинговых международных журналах, что, вместе с использованием современных и надежных методов биоинформатического анализа, свидетельствует о **высокой степени достоверности** полученных результатов.

Представленная диссертация изложена на 246 страницах, содержит 6 таблиц, 103 рисунка, 6 приложений, список литературы включает 278 источников, соответствующих тематике работы. Диссертация состоит из введения, списка условных сокращений, трех глав (обзор литературы, объекты и методы исследования, результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка литературы и шести приложений, содержащих таблицы и иллюстрации, не включенные в основные разделы.

Диссертация написана по традиционной схеме. Во **введении** диссертации описываются цели и задачи работы, перечислены методы и объекты исследования, резюмируются выводы проделанной работы. В **главе 1** дан обзор литературы, который хорошо структурирован и дает представление о развитии методов таксономической классификации бактериофагов. Там же показана практическая важность бактериофагов с точки зрения использования в фаговой терапии. В **главе 2** диссертации дано описание объектов и методов исследования. Следует отметить, что автором использованы как традиционные биоинформатические программные пакеты, так и специализированные и новые программы и методы. Описан протокол таксономического анализа, методы функционального анализа геномов бактериофагов, сравнения геномов, методы анализа протеома и отдельных белков. Указаны параметры и настройки использовавшихся программ. В **главе 3** суммированы и структурированы полученные результаты и проводится их обсуждение.

В 3 главе подробно описаны результаты таксономического анализа новых бактериофагов, инфицирующих фитопатогенные бактерии рода *Pectobacterium*, а также результаты анализа таксономического разнообразия фагов, инфицирующих бактерии *Pectobacterium* и родственные фитопатогены рода *Dickeya*. Описаны геномы новых фагов, приведен филогенетический

анализ с использованием полногеномных последовательностей и последовательностей консервативных белков. Проведено аннотирование геномов бактериофагов (это отдельная большая работа, важная для геномики бактериофагов и понимания молекулярно-биологических механизмов инфекции). Показано таксономическое положение новых фагов *Pectobacterium*, их эволюционные связи с другими бактериофагами. Анализ таксономического разнообразия бактериофагов *Pectobacterium* и *Dickeya* обоснованно продемонстрировал необходимость совершенствования классификационной схемы этих фагов.

Далее проведен таксономический анализ бактериофагов *Curtobacterium*, который состоит из двух подразделов - таксономический анализ бактериофага *Curtobacterium* Аука, а также поиск и анализ умеренных фагов *Curtobacterium*, интегрированных в геномы бактерий *Curtobacterium* в виде профагов. Заметим, что бактериофаг Аука – первый выделенный фаг, инфицирующий фитопатогенные бактерии рода *Curtobacterium*. Автор привел результаты подробного филогенетического анализа как для фага Аука, так и для профагов, обнаруженных в геномах *Curtobacterium*. Результаты проведенного филогенетического анализа позволили высказать гипотезу, что фаг Аука может представлять новое подсемейство или семейство вирусов, родственных фагу phi29 и другим фагам, инфицирующим грамположительные бактерии.

В отдельном разделе главы 3 автор описывает детальный геномный анализ бактериофага *Pseudomonas* MD8. Полученные результаты указывают на химерное строение генома фага *Pseudomonas* MD8, в связи с чем автор высказывает вполне обоснованные соображения о принципах классификации бактериофагов с химерным геномом.

В заключение главы 3 особый интерес представляют результаты исследований эволюционной истории с помощью анализа структурного

сходства моделей белков, предсказанных с помощью алгоритма глубокого обучения AlphaFold 2. Описывается реконструкция эволюционной истории чехольных белков фагов миовирусной морфологии с сокращающимся хвостом и проводится анализ структурного сходства моделей главного капсидного белка и терминазы.

Проведенный диссертантом анализ моделей чехольных белков отличается разнообразием представленных групп фагов. В исследовании использовано более 100 моделей, у всех структур показано наличие общего консервативного домена и дополнительных доменов, число которых может меняться и часто одинаково для родственных бактериофагов. Была проведена большая работа с использованием филогенетического анализа, использовавшего структурное выравнивание полученных моделей.

Интерес представляет также анализ структурного сходства и филогенетического анализа главного капсидного белка и терминазы бактериофагов реалма *Duplodnaviria*.

Диссертант, в целом, продемонстрировал настойчивость и профессионализм при выполнении исследований. Диссертация Евсеева П.В. представляет значительный теоретический и практический интерес для исследования и систематики бактериофагов. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, представляются обоснованными, а выдвинутые гипотезы и сделанные предложения – заслуживающими внимания и дальнейшего развития. Результаты диссертации опубликованы в рейтинговых научных журналах и представлены на международных конференциях. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована и написана грамотным литературным языком.

Можно сделать ряд замечаний. Так в главе 1 автор, на наш взгляд, излишне увлекся историческими описаниями, связанными с открытием

бактеориофагов и историческими событиями тех лет. Читается очень интересно и это есть смысл опубликовать отдельно. Но к теме самой диссертации особого отношения, в узком смысле, не имеет, раздувая и так приличный объем. На стр. 139 читаем "Важным выводом из результатов реконструкции и анализа эволюционной истории чехольных белков является сама возможность получения правдоподобных результатов, ... с помощью структурного моделирования белков методами глубокого обучения." Отдавая должное прогрессу в области искусственного интеллекта и его применению к решению научных проблем мы все же полагаем, что при изложении соответствующих результатов нужно более четко формулировать и разделять результаты доказанные и "угаданные" ИИ.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.8 – **Математическая биология, биоинформатика** (по биологическим наукам), а именно следующим ее направлениям – **Компьютерная системная биология, Математическое и компьютерное моделирование эволюционных процессов в живой природе**, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель **Евсеев Петр Владимирович** заслуживает присуждения ученой степени **кандидата биологических наук** по специальности 1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, профессор,  
профессор кафедры биоинженерии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

ШАЙТАН Константин Вольдемарович  
05 июня 2023 года

Контактные данные:

тел.: 7 (495) 939 1745, e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.01.02 - биофизика

Адрес места работы:

119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

Тел.: +7(495) 939 1518; e-mail: info@mail.bio.msu.ru

Подпись сотрудника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Шайтана К.В. удостоверяю:

Ученый секретарь  
Биологического факультета

Е.В. Петрова

