

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертационную работу **Науменко Сергея Анатольевича**

“Динамика однолокусного мультиаллельного адаптивного ландшафта в молекулярной эволюции белок-кодирующих последовательностей ДНК” представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика

Каким образом эволюционируют белок-кодирующие последовательности: непрерывно и равномерно во времени, накапливая единичные мутации, или прерывисто, фиксируя спектр мутаций за короткий отрезок времени? Дж. Гиллеспи в своей пионерской теоретической работе о эволюции биологических молекул в контексте ландшафта приспособленности в 1984г. делает вывод, о том, что эволюция кодирующих последовательностей должна представлять череду “вспышек”. В последствии, в ходе полногеномных исследований предположения Дж. Гиллеспи полностью подтвердились. Таким образом, в настоящее время эволюция белок-кодирующих последовательностей рассматривается как скачкообразный процесс, представляющий собой череду последовательных фиксаций мутаций структурно и функционально взаимосвязанных друг с другом, способствующих изменению функциональной адаптации белка в целом (переадаптации белка). Учитывая это обстоятельство, становится очевидным, что в настоящее время первоочередным вызовом науки становится проблема описания классических представлений об адаптивной эволюции - движении популяции в статическом ландшафте приспособленности - в терминах не статических, а подвижных адаптивных ландшафтов. В связи с этим, диссертационная работа Науменко С.А. “Динамика однолокусного мультиаллельного адаптивного ландшафта в молекулярной эволюции белок-кодирующих последовательностей ДНК” представляется чрезвычайно актуальной. Автором диссертации поставлена отнюдь не тривиальная задача, исследовать динамику адаптивного ландшафта как аналитически, так и при помощи методов биоинформатики, сравнив впоследствии предсказания математических моделей с наблюдаемой эволюцией белок-кодирующих последовательностей.

Благодаря такому комплексному подходу к исследованию было показано, что в эволюции белок-кодирующих последовательностей эффект уменьшения приспособленности предкового аллеля выражен значительно сильнее, чем эффект увеличения приспособленности потомкового аллеля, а влияние динамики адаптивного ландшафта во времени в ходе эволюции более существенно, по сравнению с влиянием неравномерности адаптивного ландшафта по разным сайтам белок-кодирующих последовательностей. Дополнительным, однако не менее значимым результатом работы является вывод о том, что стоп-кодоны в стандартном генетическом коде расположены таким образом, что обеспечивают устойчивость к мутациям сдвига рамки считывания и нонсенс-мутациям. Работа кроме теоретического, имеет и практическое значение, определяя направление разработки подходов к экспериментальному изучению адаптивных ландшафтов в ходе эволюции, например, вирусов и бактерий.

В диссертации достаточно подробно изложены полученные результаты, которые отчетливо показывают, что данная работа представляет собой комплексное исследование адаптивного ландшафта белок-кодирующих последовательностей. Достоверность результатов диссертации подтверждается тремя публикациями в рецензируемых журналах, а также участием на многочисленных научных конференциях. Содержание диссертации соответствует специальности, по которой она представляется к защите, а именно математическая биология, биоинформатика. Однако, не смотря на это, следует отметить незначительные недочеты, в основном касающиеся полноты представления не биоинформатических и математических, а именно биологических результатов. В частности, в главе 3 диссертации абсолютно отсутствует объяснение очень интересного биологического факта, полученного в работе и представленного на рисунках 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 (а также рисунке 4 автореферата), и отчасти на рисунке 3.8 – буквально на всех парах рисунков с обозначениями (а) и (б), при сравнении насекомых и позвоночных, отчетливо наблюдается различие формы графиков зависимостей доли полиморфных сайтов и частот замен от времени прошедшего после замены. Особенно обращает на себя внимание статистически высоко значимое отличие в направлениях графиков зависимости, соответствующих В->А (обратным) и В->С (боковым) заменам, в области начала координат (по оси X), наблюдаемое при сравнении позвоночных и насекомых.

Интересна также инверсия положения графиков зависимости, соответствующих В->А (обратным) и В->С (боковым) заменам, также наблюдаемая при сравнении позвоночных и насекомых. В заключении главы 5 говорится о том, что стандартный генетический код входит в группу возможных разметок объемом 1.3% от всех возможных, характеризующуюся очень важными биологическими свойствами, а именно, максимизацией вероятности появления стоп-кодонов при сдвиге рамки считывания и минимумом числа кодонов, подверженных нонсенс-мутациям. В связи с этим, представляет особый интерес вопрос о принадлежности других известных альтернативных генетических кодов к описанным в главе 5 группам разметок. Однако этот вопрос в диссертации не освещен. К представленной работе также есть небольшое методическое замечание, а именно, в главе 4 производится анализ усредненных по белкам величин, характеризующих скорость эволюции и ширину спектров для всех сайтов белков. Важно отметить, и это давно уже известно, что в практически любом белке далеко не все аминокислотные остатки могут считаться действительно функционально значимыми. В свете этого, аналогичный анализ проделанный с использованием данных о функциональной разметке белков (например, анализ с использованием только доменов, аннотированных в базах данных PFam или InterPro) мог привести к значительному улучшению полученных в работе зависимостей между скоростью эволюции и шириной спектров сайтов белков. Кроме этого, в тексте диссертации присутствуют неудачные формулировки. Например, на странице 9 в параграфе “Методы исследования” использовано словосочетание “внутрипопуляционная изменчивость”, хотя в работе на деле использовались данные о внутривидовой изменчивости у *Homo sapiens* и *Drosophila melanogaster*. На странице 23, используется жаргон “результат Р. Фишера гораздо сильнее”. На странице 52 и далее по тексту диссертации, а также в автореферате вместо общепринятого в филогенетике термина “ветвь” филогенетического дерева используется расплывчатый термин “сегмент”, обозначающий связную группу ветвей произвольного размера. Однако, вышеизложенные замечания, не умаляют ценность диссертационной работы. Диссертация является законченным научно исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне, она имеет научное и практическое значение. Полученные автором результаты достоверны, выводы и

заклучения хорошо обоснованы. Работа базируется на достаточном числе исходных данных, написана четко, ясно и доходчиво, аккуратно оформлена. По работе в целом сделаны четкие выводы, согласующиеся с поставленными в начале работы задачами. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Представленная диссертационная работа является научно-квалификационной работой, полностью соответствующей требованиям и критериям пункта 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, а её автор Науменко Сергей Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент: кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики Института цитологии и генетики СО РАН Гунбин Константин Владимирович, раб. тел. +7(383) 3634923 (#1301), сот. тел. +79232419935, E-mail: genkvg@gmail.com, genkvg@bionet.nsc.ru

Адрес института: 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 10.

Домашний адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Лесосечная, д. 7, кв. 99.

к.б.н., с.н.с



Гунбин К.В.

19.09.2014

