

О Т З Ы В

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук,
кандидата физико-математических наук

Животовского Льва Анатольевича

на диссертационную работу

Науменко Сергея Анатольевича

«Динамика однолокусного мультиаллельного адаптивного ландшафта в молекулярной эволюции белок-кодирующих последовательностей ДНК»,
представленную к защите на соискание учёной степени
кандидата биологических наук по специальности
03.01.09 — математическая биология, биоинформатика

1. Актуальность избранной темы

В современной эволюционной биологии происходит накопление массивов геномных данных. Наряду с новыми методами получения и анализа данных все более актуальной становится проблема построения на их основе качественных и количественных обобщений для теории микро- и макроэволюции.

Теория макроэволюции в настоящее время находится в стадии становления. Лишь в последнее десятилетие стали доступными геномы основных ветвей дерева эукариот. Сравнительный филогенетический анализ этих геномов позволяет проверять теоретические предположения, выдвинутые за предыдущие годы развития теории, и выдвигать новые гипотезы.

Использование методологии адаптивных ландшафтов в диссертации Науменко С.А. позволяет перейти от анализа отдельных событий молекулярной эволюции к необходимым для теории обобщениям, в частности, провести анализ динамики самого адаптивного ландшафта.

Изучение динамики адаптивных ландшафтов позволяет подойти к

исследованию ключевой темы для молекулярной эволюции белков — изучению роли эпистатических взаимодействий между сайтами.

2. Обоснованность результатов диссертации

Диссертационная работа состоит из 5 глав, изложенных на 97 страницах. Обзор литературы содержит ссылки на 80 источников и охватывает процесс развития представлений об адаптивных ландшафтах, начиная с классических работ С.Райта до современных статей и монографий. Обзор литературы отражает современное понимание вопросов динамики адаптивных ландшафтов в молекулярной эволюции. Таким образом, результаты работы вписаны в контекст исследований адаптивных ландшафтов.

В основе постановки задач для анализа геномных данных в диссертации лежит формализация объекта исследования и выявление основных закономерностей динамики адаптивного ландшафта путем математического анализа. В основе математического анализа лежат классические результаты о частотах замен, полученные М. Кимура.

Анализ геномных данных и филогенетический анализ выполнены современными методами биоинформатики: использованы качественные геномные последовательности и устойчивые методы реконструкции событий молекулярной эволюции.

3. Научная новизна и достоверность результатов диссертации

В диссертации обосновано открытие нового эффекта в молекулярной эволюции, связанного с отрицательным отбором: эффекта молекулярного забывания. По-видимому, отрицательный отбор действует не только на функционально важные части генома, но и посредством эпистатических

взаимодействий на репертуар аминокислот в данном сайте. Поскольку приспособленность неиспользуемого аллеля, как показано в диссертации, падает до фонового значения, этот аллель поступает в пул аллелей, доступных для дальнейшего эволюционного процесса. Возможно, роль эффекта молекулярного забывания состоит в поддержке уровня эволюционной способности.

В диссертации получено макроэволюционное обобщение, которое описывает динамику приспособленности замененного аллеля. Этот результат имеет значение для теории макроэволюции, которая, по-видимому, будет состоять из подобных обобщений.

Несмотря на очевидность вопроса о связи ширины эволюционного спектра и скорости молекулярной эволюции, он практически не изучен. В диссертации предпринята первая попытка такого анализа на материале полных геномов.

Для генетического кода была показана адаптация, в результате которой схожие в физико-химическом отношении аминокислоты являются соседними. В диссертации показана адаптация по расположению стоп-кодонов, которая, вероятно, является более древней.

Основные результаты диссертации подтверждены на наборах геномных данных двух различных таксономических групп: позвоночных и насекомых. Для каждого из этих наборов данных результаты подтверждены для замен в терминальной линии, и полиморфизмов в популяциях человека и дрозофилы.

Для всех основных результатов рассчитаны показатели статистической значимости: доверительные интервалы (глава 3) и p -значения (глава 4). Высокая значимость результатов обусловлена использованием миллионов сайтов белок-кодирующих генов.

Диссертационная работа также обладает методологической новизной: в ней сочетается сравнительный анализ геномов методами биоинформатики и математический анализ динамики адаптивного ландшафта.

4. Соответствие критериям Положения о порядке присуждения учёных степеней

Решенные в диссертации задачи вносят вклад в изучение биологической эволюции путем применения методов информатики, математики и компьютерной генетики.

Диссертация обладает внутренним единством, основанным на понятиях адаптивного ландшафта и белок-кодирующего гена: в обзоре литературы изложены основные вехи в истории развития представлений об адаптивных ландшафтах, глава 2 содержит математический анализ динамики адаптивного ландшафта, глава 3 содержит результаты анализа данных в эволюционных линиях позвоночных и насекомых, на основе чего можно сделать вывод о динамике адаптивного ландшафта, глава 4 содержит анализ эффекта гетерогенности сайтов, который необходим для подтверждения значимости полученных в главе 3 результатов, глава 5 содержит анализ адаптивного ландшафта формальной модели аппарата трансляции — генетического кода, главы 2,3,4,5 относятся к изучению эволюции белок-кодирующих генов.

Основные результаты диссертации изложены в трех публикациях: статьи в рецензируемых журналах «Доклады академии наук» (серия «биохимия, биофизика, молекулярная биология»), *Biology Letters* и *Biology Direct*.

5. Замечания и вопросы к дискуссии

Принципиальных недостатков диссертация не содержит. Практически все

вопросы и замечания были сняты в ходе предварительного обсуждения результатов работы и учтены в окончательной редакции теста диссертации и автореферата.

Вопросы в порядке дискуссии:

- 1) Как обосновать концепцию адаптивных ландшафтов в теории макроэволюции, опираясь на эксперимент и динамические эволюционные модели? Исходно эта концепция была разработана в рамках теории микроэволюции – в понятиях динамики аллельных и генотипических частот, и могла быть тестирована в экспериментах и на математических моделях динамики частот, которые в принципе позволяли проследить пути эволюционных траекторий по адаптивной поверхности.
- 2) Поскольку темпы эволюционных изменений гетерогенны, различны для разных ветвей филогенетического дерева, разных белков, разных сайтов в пределах одного белка, то сколь эта гетерогенность существенна в плане эволюционных оценок соотношений приспособленностей аллелей А, В и С?
- 3) Оптимальность стандартного генетического кода исследовалась в предположениях: а) равновероятности использования кодонов, б) наличия в точности трёх стоп-кодонов. Остаётся ли код оптимальным при разной вероятности использования? Сошлась бы эволюционная траектория к трём стоп-кодонам, если в начальной точке их было бы не три?

6. Заключение

Диссертация полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёных степеней Положением о присуждении учёных степеней, утверждённым постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор – Наumenко Сергей Анатольевич – заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент по диссертации:

Зав. лаб. генетических проблем идентификации
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук,
доктор биологических наук,
кандидат физико-математических наук,
профессор

Л.А. Животовский
26 сентября 2014г.

Подпись проф. Л.А. Животовского заверяю:

Учёный секретарь
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук
доктор биологических наук



О.А. Огаркова
26 сентября 2014г.