

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ИПМ им. М.В. Келдыша РАН
академик

Б.Н.Четверушкин

«22» сентября 2014 г.

М.П.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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 специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Диссертационная работа С.А. Науменко посвящена решению трех задач биоинформатики:

- анализу на макроэволюционных временах динамики адаптивного ландшафта, связанной с заменой одной аминокислоты на другую;
- изучению связи между скоростью эволюции сайта и шириной спектра разрешенных в нем аминокислот;
- проверке оптимальности разметки генетического кода в смысле устойчивости аппарата трансляции к ошибкам.

Актуальность этих задач обусловлена рассмотрением эволюционных процессов в неразрывной связи с оказываемым ими влиянием на ту среду, в которой они происходят.

Решение указанных задач, позволяющее делать биологически содержательные выводы, опирается на формальные методы: сравнительный анализ больших массивов данных и математическую статистику. Для изучения аминокислотных замен и полиморфизмов соискателем была проведена большая предварительная работа по компьютерной обработке данных геномных библиотек ряда видов позвоночных и насекомых, связанная с выравниванием белок-кодирующих генов, восстановлением предковых состояний и разработкой программного обеспечения, позволяющего собирать статистику по определенным типам эволюционных событий. Анализ выполнен на материале полных геномов, что обеспечивает высокую достоверность полученных результатов даже с учетом того, что предметом исследования являются редкие события.

Важной особенностью представленной работы является изучение тех аспектов биологических явлений и процессов, которые не доступны для прямого наблюдения и измерения.

Рассматривая процесс эволюции как движение популяций по адаптивному ландшафту в результате изменения генотипов, соискатель изучает влияние конкретных аминокислот в данном сайте на приспособленность вида и свойства адаптивного ландшафта в целом. В частности, в диссертации на основании сравнения частот аминокислотных реверсий и боковых замен с результатами предложенных базовых математических моделей этих процессов показано, что после аминокислотной замены приспособленность предковых аллелей уменьшается быстрее, чем растет приспособленность новых. Также показана положительная корреляция между скоростью эволюции сайта и шириной спектра допустимых в нем аминокислот, что свидетельствует о преобладании эффекта зависимости адаптивного ландшафта от времени над изменчивостью сайтов по форме ландшафта.

Не менее актуальным, чем изучение динамики адаптивного ландшафта в ходе биологической эволюции, представляется рассмотрение масштабных приспособительных процессов, происходивших на стадии ранней эволюции, чему посвящена последняя глава диссертации. В ней рассматривается устойчивость разметки генетического кода, понимаемой как разбиение множества нуклеотидных триплетов на смысловые и бессмысленные, по отношению к тем типам ошибок, которые могли бы иметь наиболее тяжелые последствия на той стадии развития жизни, когда молекулярный аппарат был еще несовершенен. Соискателем показано, что существующий генетический код входит в 1,3% возможных кодов, оптимальных в смысле двух критериев информационный устойчивости, т.е. является отнюдь не случайным.

К недостаткам работы можно отнести некоторую неопрятность при представлении проводимых выкладок. Например, формулы 7 и 8 автореферата полностью совпадают и предваряются один и тем же вводным предложением. А первая формула на стр. 44 диссертации фактически дублирует последнюю формулу на стр. 45 с той единственной разницей, что содержащиеся в обеих формулах громоздкие выражения различаются в 2 раза, но обозначены одной и той же величиной $C_1(x)$. И хотя на дальнейшую правильность результата это никак не влияет, поскольку указанная величина сравнивается с нулем, такая неаккуратность затрудняет чтение.

Недостатком работы является представление данных на рисунках 4.5 (рис. 9 автореферата) и 4.7 диссертации в виде диаграмм рассеяния без каких-либо попыток сглаживания, позволяющего избрать по осям то представление, которое обеспечило бы линейный вид регрессионных зависимостей. В избранном масштабе они вряд ли имеют вид тех прямых, которые изображены на рисунках. Впрочем, если ограничиваться лишь целью установления самого факта положительной корреляции между скоростью эволюции и шириной спектра аминокислотных замен, на что и направлена 4 глава диссертации, эту недоработку можно считать несущественной.

Результаты диссертации обладают высокой научной и практической значимостью. Диссертационная работа вносит вклад в понимание процессов молекулярной эволюции на больших временах за счет обоснования эффекта молекулярного забывания, а также процессов ранней эволюции за счет оценки адаптивных свойств генетического кода. Кроме того, совокупность математических методов и методов анализа геномов, примененных в диссертации, может быть использована для дальнейших исследований молекулярной эволюции на новых данных.

Результаты диссертации могут использоваться в Институте общей генетики РАН, Институте молекулярной биологии РАН, Институте математических проблем биологии Пущинского центра РАН, Институте цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, на Факультете биоинженерии и биоинформатики МГУ.

Диссертационная работа С.А. Науменко обсуждалась и получила одобрение на семинаре ИПМ им.М.В.Келдыша РАН "Будущее прикладной математики".

Диссертация является оригинальным самостоятельным исследованием междисциплинарного характера, решающим новую актуальную научную задачу, лежащую на пересечении компьютерного моделирования, системного анализа и эволюционной биологии. Выводы диссертации сформулированы в полном соответствии с полученными результатами. Результаты опубликованы в рецензируемых научных журналах и представлены на конференциях. Автореферат полно отражает содержание диссертации. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и достоверны. Диссертация соответствует критериям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. Соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Зав. отделом информационных технологий
ИПМ им. М.В. Келдыша РАН
доктор физ.-мат. наук

М.М. Горбунов-Посадов

Подпись М.М.Горбунова-Посадова заверяю

Ученый секретарь ИПМ им. М.В. Келдыша РАН
к.ф.-м.н.



А.И.Маслов