

## О Т З Ы В

**официального оппонента на диссертационную работу Зверкова Олега Анатольевича «Функции и эволюция РНК-полимераз в митохондриях и пластидах», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности «математическая биология, биоинформатика» – 03.01.09**

### **Актуальность темы.**

Проблема больших данных встала перед естествознанием в целом (выпускаются специализированные журналы, такие как Big Data, организуются тематические конференции) и биология тут не исключение. Не нужно думать, что биологические базы данных являются беспрецедентно большими – геофизические и астрофизические базы данных характеризуются еще большим объемом – важнее специфика биологических баз данных. Эта специфика в диссертационной работе принята во внимание, а кроме того профессиональным образом используются методы массового обслуживания, организации хранения данных, включая организацию параллельных вычислений на суперкомпьютере.

Другая проблема, имеющая прямое отношение к предыдущей, это разработка эффективных и мало трудоемких алгоритмов анализа данных. Надо подчеркнуть, что биоинформатике нередко бросают упрек в том, что слишком часто алгоритмы носят эвристический характер, слишком мало доказывается теорем, свидетельствующих о том, что задача решается строго и максимально эффективным способом. Диссертация частично восполняет этот пробел: генерируются «точные» модели, доказывается, что они приводят к глобальным экстремумам моделирующих функционалов. Важно также, что эти модели, эти алгоритмы могут быть естественным образом распараллелены.

Проведенное исследование актуально, поскольку в доступных на сегодня базах данных по ортологам недостаточно представлена или вовсе отсутствует информация по пластидам. Между тем споривки вызывают опасные социально значимые заболевания человека, например малярию.

### **Научная новизна результатов и обоснованность выводов.**

Моделирование взаимодействия РНК-полимераз, насколько нам известно, ранее не проводилось. Надо заметить, что фактически решена более общая задача моделирования системы одновременно взаимодействующих объектов. Новизной

отличаются полученные в диссертации результаты биоинформационного характера. Работу отличает высокий уровень профессионализма: алгоритмы характеризуются низкой вычислительной сложностью.

### **Ценность для науки и практики.**

Работа имеет существенное фундаментальное значение. Оригинальная модель конкурентного взаимодействия РНК-полимераз в митохондриях и пластидах позволяет предсказывать уровень транскрипции всех генов. Причем объяснение с единых позиций находят изменения уровней транскрипции, вызванные различными причинами: MELAS-мутациями в митохондриях человека, эпигенетическими нарушениями в митохондриях крысы, нокаутами минорных сигма-субъединиц РНК-полимеразы и тепловым шоком в пластидах растений.

В работе есть методические достижения. Так, разработаны эффективные алгоритмы построения сходных по последовательности (при минимальном содержании паралогов) семейств белков.

Работа имеет предсказательную силу. Автору удалось предсказать белковые сайты и вторичные структуры мРНК, дающие эффект задержки инициации трансляции до завершения процессинга мРНК в пластидах.

Исследование может и должно иметь прикладное значение. Это относится, прежде всего, к генной инженерии растений, поскольку возможна замена пластид, в том числе с целью повышения адаптации растений к факторам окружающей среды. Напрашиваются медицинские приложения предложенного в работе объяснения MELAS-синдрома человека.

Особо надо отметить оригинальность работы, в чем очевидная заслуга научного руководителя. Оригинальна и формулировка проблемы и выбор объектов и методические подходы.

### **Оценка содержания работы.**

Диссертация Зверкова О.А. состоит из следующих разделов: введения, трех содержательных глав и списка источников. Диссертация изложена на 112 страницах, содержит 29 рисунков, 21 таблицу, список литературы включает 127 источников.

Во Введении дана общая характеристика работы, приводятся справочные сведения по материалу главы 1.

В главе 1 строится математическая и компьютерная модель взаимодействия РНК-полимераз в пластидах и митохондриях. Она применена для предсказания изменения уровней транскрипции генов при нокаутах генов сигма-субъединиц, тепловом шоке, при генетически или эпигенетически обусловленных заболеваниях. Предсказанные моделью результаты имеют весьма хорошее согласие с обширным корпусом экспериментов.

В главе 2 проведена кластеризация пластомных белков, которая применена для определения филогенетических подписей к некоторым узким таксономическим группам, рассмотрен вопрос о присутствии полноценной РНК-полимеразы бактериального типа у споровиков, возбудителей протозойных инфекций, что также может иметь медицинское применение. Доказаны два предложения и два следствия, характеризующие построенный диссертантом алгоритм.

В главе 3 успешно изучается интересный вопрос, каким образом задерживается инициация трансляции до завершения сплайсинга в пластидах, где трансляция и транскрипция сопряжены, как у бактерий. Найдены соответствующие сайты и вторичные структуры РК. Доказано предложение, характеризующее предложенный алгоритм.

Раздел *"Результаты и выводы"* содержит основные результаты работы.

### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.**

Результаты диссертации Зверкова О.А. опубликованы в девяти российских и международных рецензируемых журналах из списка ВАК, и 13 материалах российских и международных научных конференций.

Автореферат отражает все основные результаты и выводы диссертационной работы.

### **Недостатки и замечания по диссертации.**

Хотя текст диссертации представляется хорошо выверенным и подробно иллюстрирован, отдельные недочеты все же можно найти. Так на первых страницах читаем: «Возникает такой объем информации, что доля геномов доступных биохимическому исследованию, становится все меньше». Как это надо понимать?

В главе 1 (рис. 1.б) подписи не переведены на русский язык. Устойчивость модели, описанной в главе 1, можно было бы исследовать более широко. В номерах

аннотаций геномов не всегда указывается версия (например, на с. 56). Выбор скорости элонгации РНК-полимеразы фагового типа представляется достаточно произвольным.

В главе 2 было бы уместно описать базы данных CpBase и ProClustDB и сравнить с ними оригинальную базу данных диссертанта. Почему не проведена совместная кластеризация пластидных белков красных и зеленых водорослей?

В главе 3 нельзя не обратить внимание на использованную автором матрицу сходства нуклеотидов, носящую сугубо модельный характер. Не следовало бы воспользоваться известной матрицей Бальмера, полученной на основе статистики псевдогенов, и отражающей реальные замещения нуклеотидов в ходе микроэволюции?

Разумеется, отмеченные недочеты не носят сколько-нибудь принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

**Заключение:** По актуальности исследований, методическому уровню, объему и новизне и оригинальности полученных результатов, их фундаментальной и научно-практической значимости диссертация Зверкова Олега Анатольевича «Функции и эволюция РНК-полимераз в митохондриях и пластидах», представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, на актуальную с научной точки зрения тему. В диссертации подробно разобрана роль РНК-полимераз в митохондриях и пластидах в функциональном и эволюционном аспекте.

Таким образом, работа Зверкова Олега Анатольевича «Функции и эволюция РНК-полимераз в митохондриях и пластидах», представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности «математическая биология, биоинформатика» – 03.01.09, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а сам диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Зав. лаборатории вычислительных методов системной биологии  
ФГБУН Институт молекулярной биологии имени  
В. А. Энгельгардта РАН, д.ф.-м.н., профессор

