

Утверждаю

Зам. Директора ИМБ РАН

д.б.н., проф. В.Л.Карпов

«03» сентября 2014г.



Отзыв ведущей организации на диссертацию Леушкина Евгения Владимировича «Анализ эволюции инсерций и делеций в последовательности ДНК, проводимый на основе сравнения полных геномов», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук.

Работа Е.В.Леушкина представляет собой хороший образец современного исследования путей эволюции геномов высших организмов. Диссертант использовал в своей работе самые современные биоинформационные подходы и недавно полученные данные геномного секвенирования целой серии близких видов в пределах рода *Drosophila*, а также весьма отдалённых друг от друга организмов и в этом актуальность и значимость данного исследования.

Диссертация Е.В.Леушкина построена по стандартному плану и содержит введение, материалы и методы, а также три главы, обобщающие результаты и их обсуждение. Замечательно то, что в работе проводили множественные выравнивания полных геномов таких отдалённых организмов, как нескольких видов дрозофилы, дрожжей и приматов, включая человека.

В ходе исследования диссертант продемонстрировал блестящее владение разнообразными методами, включая тест Макдональда-Крейтмана, тест dn/ds , тест двойных замен и многие другие. Привлекает также, что диссертант особое внимание уделил эволюции инделов, которые изучены гораздо хуже однонуклеотидных замен из-за

меньшего количества данных и большей трудоёмкости. Диссертанту с использованием оригинального подхода удалось изучить действие отбора и генной конверсии на эволюцию инделов и инсерций разной длины и вскрыть неизвестные ранее закономерности.

Диссертант убедительно продемонстрировал ускоренную эволюцию, связанную с инделом, причём, по-видимому, это явление не связано с повышением мутагенеза, так как отсутствуют различия в дивергенции и полиморфизме синонимических сайтов между исследуемыми случаями и контролем. Интересно, что ускорение адаптивной эволюции зависит от времени, прошедшего с момента появления индела. Так инделы, произошедшие давно, не вызывают ускорения эволюции в терминальном сегменте, что означает, что «адаптивная прогулка» продолжается в течение не очень длительного времени. Диссертанту удалось показать, что хотя и инсерции и делеции подвергаются действию генной конверсии, конверсия смещена в сторону инсерций.

Чрезвычайно важным результатом, является доказательство того, что у *D. melanogaster* на уровне мутагенеза наблюдается сильное смещение в сторону делеций, причём среди мутаций, закрепляющихся в межвидовой эволюции, доля закреплённых под действием положительного отбора мутаций составляет 67% для инсерций и лишь 36% для делеций. Как и ожидалось, отрицательный и положительный отбор на инделы различен в разных участках генома, так, например, количество инделов снижено в экзонах более чем в 2 раза по сравнению с остальными участками генома, особенно с межгенными интервалами. С нашей точки зрения большой общебиологический интерес представляет собой данные по описанию адаптивного ландшафта при возникновении инсерций и делеций.

Как и любое серьёзное исследование, работа Е.В. Леушкина не лишена некоторых недостатков и неточностей. Во-первых, в работе нет полноценного, отдельного обсуждения, где бы разбиралось биологическое значение обнаруженных диссертантом

важных закономерностей. Не всегда ясно, что принципиально новое обнаружил сам диссертант, а что является лишь уточнением и углублением полученных другими исследователями данных.

Диссертант многие результаты объясняет генной конверсией, описывая какой эффект оказывает генная конверсия на такие антагонистические мутации, как инсерции и делеции. К сожалению, описание этого явления и возможные механизмы генной конверсии описаны, на наш взгляд, недостаточно. Интересно было бы провести учёт инсерций и делеций в известных локусах, содержащих тандемно расположенные копии генов со сходной или идентичной функцией (например гены БТШ70 или рибосомные цистроны), гомология которых заведомо поддерживается за счёт генной конверсии. Хотя в исследовании используются геномы таких организмов, как дрожжи, приматы и виды дрозофилы, из прочтения диссертации не складывается чёткого представления, в чём принципиально сходится и чем отличается характер эволюции инделов в этих отдалённых организмах. Аналогичным образом, хотя автор использует для сравнения геномы 11 близких и отдалённых видов дрозофилы, осталось совершенно не ясным являются ли обнаруженные закономерности эволюции инделов и инсерций общими для всех видов или виды дрозофилы отличаются между собой характерным образом в каких-то аспектах.

В частности, вид *D. virilis*, с аннотированным геномом, отличается от всех остальных изученных видов дрозофилы тем, что для него не обнаружено хромосомных перестроек (инверсий и транслокаций) в природных популяциях. Было бы очень интересно посмотреть, отличается ли этот вид по частоте и распределению инсерций и инделов от *D. melanogaster*, в популяциях которого содержится большое число хромосомных перестроек.

Следует отметить, однако, что сделанные замечания ничуть не снижают общего хорошего впечатления от диссертации Е.В.Леушкина. Диссертант проявил себя, как

сложившийся высококлассный специалист в области биоинформатики. Полученные диссертантом результаты новы и актуальны и имеют общебиологическое значение. Основные положения работы опубликованы в высокорейтинговых журналах. Диссертация Леушкина соответствует требованиям, предъявляемым «Положением о порядке присуждения учёных степеней» к кандидатским диссертациям, а сам Леушкин Евгений Владимирович несомненно заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности математическая биология и биоинформация. Отзыв обсуждён и одобрен на заседании научного коллоквиума Лаборатории Молекулярных Механизмов Биологической Адаптации ИМБ РАН «01» сентября 2014г (Протокол № 23).

Заведующий Лабораторией

Молекулярных Механизмов Биологической
Адаптации ИМБ РАН

д.б.н. проф.

Евгеньев М.Б.

