

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации В. Б. Сеплярского

**«Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот», представленной  
к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по  
специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика**

Новые методы массового секвенирования геномов продуцируют огромное количество данных, которые позволяют проводить эволюционные и популяционные исследования на новом, ранее не доступном уровне. В частности, проект по секвенированию геномов в популяциях делает возможным изучение частот мутаций, роль и характер отбора, а также характер мутационных процессов. Большой объем данных позволяет получать статистически значимые результаты.

Работа В. Б. Сеплярского посвящена именно анализу мутаций на больших популяционных данных и межвидовых сравнениях. Целью представленного исследования было изучение особенностей точечного и множественного мутирования у эукариот. Первую часть исследования автор посвятил изучению изменчивости локальной скорости мутирования. Было показано, что частота появления парных мутаций (мутаций в соседних сайтах) значительно превышает ожидаемое значение, если бы мутации происходили независимо. Более того парные мутации встречаются тем чаще, чем ближе они расположены. Далее была изучена локальная изменчивость отношения транзиций к трансверсиям. Было показано, что в геноме человека отношение транзиций к трансверсиям снижена в ближайшей окрестности мутации типа трансверсии, в то время как в геноме дрозофил это не наблюдается. Далее было проверено, что парные мутации не могут быть объяснены наличием областей с повышенной мутабельностью.

Последний раздел посвящен использованию динуклеотидной мутационной подписи для изучения свойств полимеразы зета. Хотя эта ДНК полимеразы делает больше ошибок, она необходима, поскольку соответствующие гены присутствуют во всех эукариотах. Был сделан ряд удивительных наблюдений. В частности, было показано, что мутационная подпись полимеразы зета перепредставлена в интронах, более того, она зависит от направления транскрипции.

В целом работа производит весьма положительное впечатление, однако по представленному тексту есть несколько замечаний и вопросов.

1. В работе используется сокращенное название «пол  $\zeta$ ». Представляется более разумным



либо использовать полное название «полимераза  $\zeta$ », либо использовать это сокращение по-английски «pol  $\zeta$ », либо (что хуже) после сокращения «пол» ставить точку «пол.  $\zeta$ » или дефис «пол- $\zeta$ ».

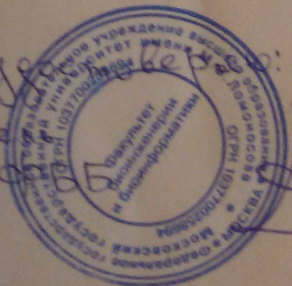
- на рисунках 4,5 и частично на рис.3 не дана расшифровка панелей — например, из подписи к рисунку не ясно про что панель А, и про что панель В. На самом рисунке тоже нет этой информации.
- Вопрос — может ли быть различие поведения мутационных предпочтений в геномах дрозофилы и человека объяснено более высокой плотностью генов в геноме дрозофилы? Может быть наблюдаемое различие — просто след давления отбора на кодирующую область?

Данные, представленные в автореферате позволяют заключить, что диссертационная работа В. Б. Сеплярского «Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот», является законченным научно-квалификационным исследованием, имеющим существенное научное и практическое значение для современной геномики и популяционной генетики. Результаты работы достаточно полно опубликованы в ведущих научных журналах. По совокупности полученных результатов работа В. Б. Сеплярского соответствует п.7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК МОН Российской Федерации, утвержденных Постановлением Правительства РФ № 74 от 30 января 2002 года в редакции от 20.06.2011 №475. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Профессор Факультета биоинженерии и биоинформатики Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова,  
Доктор биол.наук, канд. Физ.-мат. наук,  
профессор

А.А.Миронов

Подпись  
Заместитель  
декана



А. Д. Мамбеев