

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сеплярского В.Б. «Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Мутации возникают постоянно в живых организмах, как естественным, так и искусственным путем. Они могут затрагивать как один нуклеотид (точечные мутации), так и более протяженные участки генома. Особенно интересными для изучения являются редкие события, такие как мутации, затрагивающие одновременно несколько нуклеотидов, или многократно попавшие в одно и то же место. Изучение молекулярных механизмов возникновения таких мутаций стало возможным благодаря тому, что стали доступны последовательности полных геномов с высоким качеством. В диссертационной работе В.Б. Сеплярского исследуются характеристики именно таких редких событий. В первой и второй частях работы проанализировано, как наличие одной мутации влияет на вероятность возникновения другой мутации. Автор обнаружил, что наличие однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) повышает вероятность возникновения другого ОНП в том же месте, и это верно для таких далеких организмов как плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, человек *Homo sapiens* и гриб *Schizophyllum commune*. Также, наличие ОНП влияет на вероятность возникновения других мутаций в непосредственной близости (для человека) или на расстоянии до 15 нуклеотидов (для *D. melanogaster*). Дополнительно для всех изученных организмов показано, что если замена является трансверсией, то частота трансверсий в ее окрестности выше по сравнению со среднегеномными значениями. Автор делает предположение, что такая зависимость является не столько результатом действия отрицательного отбора на трансверсии, сколько присутствием пока неизвестных мутационных механизмов. В третьей части работы описан подход для оценки частоты другого редкого события – динуклеотидных замен (замен, затрагивающих два нуклеотида одновременно). Для расстояния до 10 нуклеотидов доля динуклеотидных мутаций оценена как 5.6% и 2.3% от количества однонуклеотидных для *D. melanogaster* и *H. sapiens* соответственно. Заключительная часть работы посвящена изучению молекулярных механизмов работы неточной ДНК полимеразы ζ , которая может

вносить динуклеотидные замены GC → AA/TT. Замена GC → AA/TT оказалась самым частым типом динуклеотидных замен в человеке, и ее доля возрастает в поздно реплицирующихся районах, что, вероятно, связано с активностью полимеразы ζ. В работе впервые приведены возможные доказательства того, что полимеразы ζ предпочтительно функционирует на нетранскрибируемой цепи ДНК. Также особенности мутагенеза вследствие работы полимеразы ζ позволили предположить ее роль в развитии таких заболеваний как синдром Костелло и амиотрофический склероз.

Содержание автореферата демонстрирует глубокое понимание диссертантом изучаемой области, но, к сожалению, написан языком тяжелым для прочтения неспециалистом и вызывает ряд вопросов:

- 1) Нет определений некоторых используемых автором терминов: например, «условная» мутация, комплиментарная мутация;
- 2) Влияет ли на оценку изменчивости локальной скорости мутирования качество геномов, с которыми сравниваются геномы *D. melanogaster* и *H. sapiens*?
- 3) Как получены частоты динуклеотидных и независимых замен, приведенные на рис. 11?
- 4) Каким образом во время транскрипции копятся повреждения ДНК, и как они влияют на предпочтение полимеразы ζ реплицировать нетранскрибируемую цепь?

К небольшим недочетам текста автореферата, которые усложняют его восприятие, можно отнести:

- 1) Представление некоторых расчетов в виде текста, а не в виде формул (например, расчет отношений транзиций и трансверсий в среднем по геному и в местах множественных замен, оценка частоты динуклеотидных замен);
- 2) Перестановка некоторых частей текста. Например, во второй части работы после описания оценки частот транзиций к трансверсиям в *D. melanogaster* и *H. sapiens* неожиданно приведен анализ локальной скорости мутирования для ранее не упомянутого организма *S. commune*;
- 3) Включение в подписи к рисункам краткой информации, которая скорее относится к описанию результатов. Например, упоминание о том, что исключение CpG динуклеотидов приводит к симметричной недооценке частот замен в подписи рисунку 8.

- 4) Использование разного масштаба на графиках (рисунки 2-5);
- 5) Небольшое количество опечаток и частое использование (до четырех раз в предложении) слов, однокоренных со словом «мутация».

Указанные недочеты не снижают общую высокую оценку диссертационной работы В.Б. Сеплярского. Диссертантом проведена значительная по объему научная работа, получены интересные результаты, которые имеют как теоретическое, так и практическое значение, их достоверность не вызывает сомнений. Диссертационная работа В.Б. Сеплярского удовлетворяет всем требованиям ВАК, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

К.б.н., младший научный сотрудник

УНЦ «Биоинформатика»

Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (ИППИ РАН)

127051, Москва, Большой Каретный пер., д. 19, стр.1

E-mail: tsoy.v.olga@gmail.com

Цой Ольга Владиславовна

1 декабря 2015 г.


