

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.077.04 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ
ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № __

решение диссертационного совета
от 14 декабря 2015, протокол № 12

о присуждении Сеплярскому Владимиру Борисовичу, Российская Федерация, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот» по специальности 03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика, принята к защите 8 ноября 2015, протокол № 11, диссертационным советом Д 002.077.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, стр. 1., приказ о создании №978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель Сеплярский Владимир Борисович, гражданин Российской Федерации 1988 года рождения, в 2010 году окончил Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», с 10.10.2010 по 09.10.2013 обучался в аспирантуре Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», работает и.о. младшего научного сотрудника в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории «Сектор №4» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН).

Научный руководитель - кандидат биологических наук Базыкин Георгий Александрович, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» и заведующий сектором «Сектор №4» Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (ИППИ РАН)..

Официальные оппоненты:

1. Орлов Юрий Львович, гражданин РФ, доктор биологических наук, руководитель лаборатория эволюционной биоинформатики и теоретической генетики в Федеральном исследовательском центре Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук;
2. Кулаковский Иван Владимирович, гражданин РФ, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории вычислительных методов системной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт математических проблем биологии Российской академии наук, г. Пущино, в своем *положительном* заключении, подписанном кандидатом физико-математических наук, Яковлевым Виктором Вадимовичем, научным сотрудником лаборатории прикладной математики и утвержденном доктором физико-математических наук, профессором Лахно Виктором Дмитриевичем, директором ФГБУН Институт математических проблем биологии РАН указала, что, не смотря на текстуальные замечания, диссертационная работа Сеплярского Владимира Борисовича полностью соответствует критериям "Положения о порядке присуждения ученых степеней" (отзыв заслушан и одобрен на расширенном семинаре лаборатории прикладной математики ИМПБ РАН «23» ноября 2015 года, протокол № 9).

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, из них 5 по теме диссертации, общим объёмом 58 страниц, в том числе 5 в международных рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК.

Соискателем опубликовано 4 работы в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Seplyarskiy VB, Kharchenko P, Kondrashov AS, Bazykin GA.** Heterogeneity of the transition/transversion ratio in Drosophila and Hominidae genomes. Mol Biol Evol. 2012 – V 29(8) – PP. 1943-1955.

2. Terekhanova NV, Bazykin GA, Neverov A, Kondrashov AS, **Seplyarskiy VB**. Prevalence of multinucleotide replacements in evolution of primates and *Drosophila*. *Mol Biol Evol*. 2013 – V 30(6) – PP.1315-1325.
3. **Seplyarskiy VB**, Logacheva MD, Penin AA, Baranova MA, Leushkin EV, Demidenko NV, Klepikova AV, Kondrashov FA, Kondrashov AS, James TY. Crossing-over in a hypervariable species preferentially occurs in regions of high local similarity. *Mol Biol Evol*. 2014 - V 31(11) - PP.3016-3025.
4. Baranova MA, Logacheva MD, Penin AA, **Seplyarskiy VB**, Safonova YY, Naumenko SA, Klepikova AV, Gerasimov ES, Bazykin GA, James TY, Kondrashov AS. Extraordinary Genetic Diversity in a Wood Decay Mushroom. *Mol Biol Evol*. 2015 – V 32(10) – PP. 2775-2783.
5. **Seplyarskiy VB**, Bazykin GA, Soldatov RA. Polymerase ζ activity is linked to replication timing in humans: evidence from mutational signatures. *Mol Biol Evol*. 2015-V12-PP. 3158-3172

Вклад диссертанта в опубликованные работы по теме диссертации состоит в непосредственном планировании исследований, участии в формулировках задач, теоретической разработке и практической реализации методов, сборе данных, обработке и анализе информации. В основных публикациях диссертант является первым автором.

Разработанные подходы имеют методическую значимость и могут быть использованы для изучения процессов мутирования в любой группе организмов для которой есть достаточные данные по последовательностям геномов. В целом, описанные в диссертации подходы и результаты могут быть использованы в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт математических проблем биологии РАН, Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что работа имеет высокий научный уровень, находится на переднем крае современной геномики, выводы детально обоснованы и убедительны, а полученные результаты имеют большой интерес и открывают новые возможности для исследования молекулярных механизмов

мутационного процесса по данным множества геномов эукариотических организмов, а в целом работа полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

В отзыве доктора биологических наук Миронова Андрея Александровича, профессора Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, в качестве недочетов приведено, что к работе есть несколько замечаний и вопросов. 1. «В работе используется сокращенное название «пол ζ »», 2. «на рисунках 4,5 и частично на рис.3 не дана расшифровка панелей», 3. «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?». Тем не менее «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.»

В отзыве кандидата физико-математических наук Спирина Сергея Александровича старшего научного сотрудника НИИ ФХБ имени Белозерского, отмечается что «результаты можно оценить весьма высоко».

В отзыве кандидата биологических наук Храмеевой Екатерины Евгеньевны, научного сотрудника Сколковского института науки и технологий, указывается на то что «в тексте содержится достаточно большое количество грамматических и пунктуационных ошибок, которые однако, не затрудняют понимание изложенного материала».

В отзыве кандидата биологических наук Николаева Сергея Игоревича, научного сотрудника департамента молекулярной генетики и развития Женевского университета, в качестве замечаний указывается указано, что «Автореферат тяжело читать и он содержит опечатки искажающие смысл работы. Однако эти недостатки не ставят под сомнение высокий уровень работы».

В отзыве кандидата биологических наук Цой Ольги Владиславовны, младшего научного сотрудника УНЦ «Биоинформатика» Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (ИППИ РАН), указывается на то, что «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».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что за последние годы ими было опубликовано большое количество научных работ, посвященных сравнительно-геномным и эволюционным исследованиям нуклеотидных последовательностей, а также молекулярным механизмам в эволюции.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

введено понятие мутационной подписи полимеразы зета, что позволило по данным о последовательностях геномов изучить особенности работы этой полимеразы
предложен метод изучения локальной изменчивости как скорости мутирования, так и соотношения различных типов замен

разработан подход по исследованию регионов генома, в которых особенно активно синтез ДНК осуществляется неточной полимеразой зета;

показано, что скорость мутирования как вблизи, так и в сайтах, содержащих мутацию, повышено до трех раз; доля трансверсий в таких сайтах превышает среднегеномные показатели в несколько раз; среди мутаций произошедших на ветке человека и затрагивающих две соседние нуклеотидные позиции половина произошла как мультинуклеотидные мутации; по данным о мутационных подписях полимеразы зета продемонстрирована, что эта полимераза чаще удваивает регионы ДНК реплицирующиеся в конце фазы синтеза ДНК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

предложены новые способы изучения локальной неравномерности скоростей и особенности типов мутирования в регионах, подверженных мутациям, также

разработан подход по изучению мутаций, затрагивающих несколько позиций одновременно, по данным о межвидовых отличиях.

показано, что существуют однонуклеотидные горячие точки мутагенеза и что в них скорость мутирования повышена в несколько раз и изменено соотношение основных типов мутаций; доля мультинуклеотидных замен составляет 2.3% от однонуклеотидных замен в группе Hominidae и 5.6% в роде *Drosophila*; полимеразы чаще удваивают те участки генома, в которых синтез ДНК в процессе репликации происходит позже.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен новый способ изучения участков генома, в которых синтез ДНК осуществляется полимеразой зета, позволивший показать, что ошибки, оставляемые этой полимеразой являются причиной мутаций, приводящих к тяжелым наследственным заболеваниям: боковому амиотрофическому склерозу и синдрому Костелло.

представлены рекомендации для использования полученных предсказаний для изучения молекулярных механизмов удваивания ДНК.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– разработанные подходы опираются на современные статистические и сравнительно-геномные биоинформатические методы и не вызывают сомнений.

– разработанные подходы были апробированы на геномах различных групп эукариотических и показали сходные результаты.

– достоверность полученных результатов подтверждается множеством работ других международных групп исследователей и согласуются с развивающимися представлениями о неравномерности скорости мутагенеза и факторами ее определяющими

– выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с представлениями о мутационных процессах эукариот.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном планировании исследований, участии в формулировках задач, теоретической разработке и практической реализации методов, сборе данных, обработке и анализе информации. Результаты получены автором самостоятельно.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической

платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 03.01.09 математическая биология, биоинформатика.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая направлена на изучение особенностей процессов приводящих к мутациям, имеющее большое практическое значение медицины и исследования эволюции.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2014 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

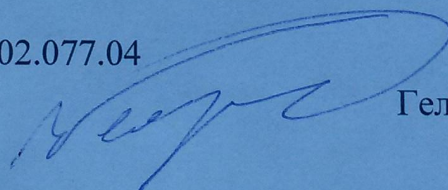
На заседании 14 декабря 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Сеплярскому Владимиру Борисовичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали за 17, против 0, недействительных бюллетеней 1.

Председатель

диссертационного совета Д 002.077.04

д.б.н. профессор

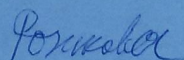


Гельфанд М.С.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.077.04

д.б.н.,



Рожкова Г.И.

14 декабря 2015 г.