

# Экспертиза диссертации

**Автор:** Сеплярский Владимир Борисович

**Название:** Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот.

**Объект исследования:** Мутационные процессы в метазоа. Задачи, связанные с изучением мутационного процесса: 1) изучение локальной изменчивости скоростей мутирования в *Drosophila melanogaster* и *Homo sapiens*; 2) исследование мутационного спектра в горячих точках мутагенеза; 3) оценка частоты сложных замен по дивергенции в роде *Drosophila* и семействе Hominidae; 4) исследование молекулярных механизмов приводящих к высокой скорости мутирования в участках в поздно реплицирующихся регионах генома с использованием мутационной подписи полимеразы зета.

**Методы исследования:** В работе использовался сравнительно-геномный подход для двух групп организмов: *Drosophila* и Hominidae. Для определения замен произошедших на исследуемой филогенетической ветке применяли два метода реконструкции нуклеотидной последовательности для общего предка: метод наибольшей экономии и метод наибольшего правдоподобия. Для изучения особенности работы полимеразы зета её склонность работать в определённых участках генома искали при помощи мутационной подписи этой полимеразы.

**Обзор литературы:** Обзор литературы достаточно полный и содержит 120 ссылок на литературные источники, как классические работы, так и современные. Обзор покрывает все основные моменты, связанные с темой работы.

## **Основные результаты:**

- 1) SNP попадает в сайт, содержащий другой SNP, в 3.5, 2.5 и 1.4 раза чаще среднего у *D. melanogaster*, *H. sapiens* и *S. commune*, соответственно, что говорит о сильной гетерогенности скорости мутирования на уровне однонуклеотидных позиций
- 2) Соотношение транзиций и трансверсий смещается в сторону трансверсий в сайтах поблизости от трансверсий и в сайтах, в которых наблюдалась трансверсия; так, в человеке доля трансверсий растёт втрое для сайтов, в которых наблюдалась другая трансверсия
- 3) Многонуклеотидные мутации – распространённый феномен у Metazoa, и доля мутаций, затрагивающих 2 сайта на расстоянии до 10 нуклеотидов, составляет 5.6% и 2.3% от частоты однонуклеотидных мутаций у *D. melanogaster* и *H. sapiens*
- 4) Около половины тандемных замен в линии человека после отделения от шимпанзе возникли как динуклеотидные мутации
- 5) Активность полимеразы зета связана со временем репликации, данного сегмента ДНК
- 6) Мутации, вызываемые полимеразой зета, происходят в 1.4 раза чаще на нетранскрибируемой цепи, чем на транскрибируемой
- 7) Вероятно, полимеразы зета приводит к мутациям, вызывающим синдром Костелло и боковой амиотрофический склероз

**Публикации результатов:**

Результаты опубликованы в пяти статьях из международных рецензируемых журналов. Результаты работы были представлены на международных конференциях МССМВ'09, МССМВ'11, SMBE'14, THMRM'15 и российской конференции ИТИС'09

**Заключение:** Исследование выполнено на высоком научном уровне, самостоятельно, достаточно полно опубликовано. Тема исследования полностью соответствует специальности «математическая биология, биоинформатика» и соответствует профилю Совета.

Председатель комиссии

д.б.н. Миронов А.С.

Члены Комиссии

д.ф-м.н. Ройтберг М.А.

д.б.н. Гельфанд М.С.

2 октября 2015 года