

Отзыв официального оппонента

о диссертации Сеплярского Владимира Борисовича
«Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот»,
представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности
03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика

Диссертационная работа посвящена фундаментальной проблеме молекулярной биологии - проблеме анализа молекулярных механизмов мутагенеза. Понимание таких механизмов, исследование их современными компьютерными методами, имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение для задач биотехнологии и биомедицины. Вопросы анализа скоростей точечного мутирования в геноме, изучения сложных мутаций, одновременно меняющих несколько близлежащих нуклеотидов в масштабе генома эукариот, остаются более сложными для исследования, чем традиционный анализ только однонуклеотидных полиморфизмов, требуя больших объемов данных. Детальное знание изменчивости мутагенеза имеет прикладное значение, в том числе в области персонализированной медицины.

Работа В.Б. Сеплярского представляет новые компьютерные методы исследования различных типов мутаций в геноме, влияния локальной скорости точечного мутирования на соотношение различных типов мутаций на модельных организмах – *Drosophila melanogaster* и *Homo sapiens*. Используются данные высокопроизводительного секвенирования ДНК, в том числе уникальные данные, полученные в исследовательской группе соискателя. Представлены задачи анализа филогении. Избранная диссертантом тема, несомненно, имеет большую **актуальность**.

В диссертационной работе В.Б. Сеплярского рассмотрены известные данные по полногеномному анализу распределения мутаций в геномах

эукариот. В целом в диссертации детально проработана литература, как по компьютерным методам статистического анализа мутаций, так и по молекулярно-биологическим вопросам, связанным с репарацией ДНК, работой полимераз.

Работы по определению нуклеотидных полиморфизмов опирались на опубликованные данные, представленные в базах данных NCBI, UCSC Genome Browser. В тоже время данные представленные в работе по определению сайтов полиморфизмов, впервые были получены для генома гриба *S. commune* на основе оригинальных экспериментов по секвенированию нескольких представителей данного вида. Обоснованность научных положений подтверждается публикациями автора диссертации в высокорейтинговых журналах.

Объем диссертации составляет 93 машинописные страницы. Список литературы содержит 120 ссылок.

В работе диссертант грамотно использует математический и статистический аппарат, выполнен препоцессинг данных по частотам мутаций.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью **обоснованы**. Публикации в высокорейтинговых международных научных журналах, рекомендованных ВАК (5 наименований) с достаточной **полнотой** отражают содержание диссертационной работы и позволяют оценить новизну работы, подтвердить ее практическую и научную значимость.

Диссертационная работа В.Б. Сеплярского в целом содержит оригинальные компьютерные методы анализа многонуклеотидных мутаций, расчета соотношения частот транзиций и трансверсий для рассмотренных модельных организмов. Исследования являлись новыми на момент публикации, их **достоверность** подтверждена последующими публикациями.

Частоты многонуклеотидных мутаций, затрагивающих два сайта на расстоянии до 10 нуклеотидов, у *D. melanogaster* и *H. Sapiens* были **рассчитаны впервые**. Результаты по соотношению различных типов мутаций в горячих точках мутагенеза, связи активности полимеразы зета со временем репликации и другими геномными характеристиками по данным о распределении нуклеотидных полиморфизмов были получены **впервые**.

В целом, результаты, полученные автором, являются **новыми** научными знаниями по специальности математическая биология, биоинформатика. Основные результаты диссертации опубликованы в 5 печатных работах, обсуждались на конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов.

Теоретическая значимость работы для науки связана с разработкой компьютерной модели распределения однонуклеотидных и многонуклеотидных полиморфизмов, оценке скорости мутаций.

Практическая ценность разработанных статистических методов состоит в возможности поиска участков, подверженных мутациям (горячих точек мутации) в масштабе полного генома эукариот. Представлены подходы для анализа положения точек мутаций и геномных последовательностей, которые обеспечивают существенное расширение методов анализа полногеномных данных.

Личный вклад автора диссертации в публикации по теме является **определяющим**. Все работы выполнены в соавторстве. Стоит отметить, что к концу 2015 года в международных индексируемых изданиях появились новая статья автора по теме работы, не включенная в список публикаций в самой диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты работы могут использоваться в курсе биоинформатики для студентов университетов. Полученные результаты и компьютерные методы можно использовать в дальнейших исследованиях в научных учреждениях

РАН, РАМН, занимающихся полногеномным анализом, мутагенезом, анализом механизмов репарации ДНК, обработкой данных экспериментов секвенирования. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в дальнейшей работе.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация состоит из Введения, Материалов и методов и четырех Глав: «Гетерогенность локальной скорости мутирования», «Локальная гетерогенность отношения транзиций к трансверсиям», «Мультинуклеотидные замены в эволюции приматов и *Drosophila*», «Использование динуклеотидной мутационной подписи для изучения свойств полимеразы зета».

Введение содержит обоснование **актуальности** темы исследования, автором сформулированы цели и научные задачи исследования. Показан личный вклад соискателя, приведены основные научные результаты, выносимые на защиту, отмечена актуальность анализа экспериментальных данных мутагенеза.

Дан обзор литературы, современных исследований по проблемам анализа скоростей мутаций, транзиций и трансверсий, многонуклеотидных мутаций. Описаны подходы к изучению мутационных контекстов, показана важность изучения локальных мутационных процессов. В первой Главе описаны проблемы гетерогенности скорости мутирования, представлены математические методы оценки частот мутаций различных типов. Во второй Главе дано описание моделей распределения отношения транзиций к трансверсиям. В третьей Главе показаны результаты применения разработанных автором подходов к анализу мультинуклеотидных замен в эволюции приматов и линий дрозофилы. Четвертая глава содержит описание применения разработанных методов к исследованию динуклеотидной мутационной подписи (сигнатур) для изучения свойств полимеразы зета.

Рассматривая диссертацию в целом, следует подчеркнуть большой

объем проделанной автором работы. Представлена целая серия приложений к моделированию и анализу данных о сайтах многонуклеотидных мутаций для широкого набора модельных организмов эукариот.

Подводя итог, следует высказать ряд замечаний. Текст диссертации содержит множество опечаток и жаргонизмов. Отметим часть таких опечаток, требующих внимания в любой, даже менее специализированной научной публикации: «деаминирования», «мутационными», «коллирования динуклеотидных...».

Более серьезную проблему для восприятия и представления результатов научного исследования представляют собой жаргонизмы и англицизмы: «починка» - вместо репарация ДНК, «кластрированные» вместо кластеризованные, «раковым сиквенсам TCGA» вместо геномным последовательностям из базы данных TCGA, «коллирование» вместо определение мутаций.

Некоторые рисунки не дают новой информации (рис. 21 показывает полное совпадение данных), или слишком малы, с трудно читаемыми подписями (рис.13, рис. 24).

Приведенные замечания, однако, не влияют на высокую научную оценку представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация является **законченным** научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе приведены научные результаты, позволяющие квалифицировать их как теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области компьютерного исследования мутагенеза. Полученные автором результаты **достоверны**, выводы и заключения **обоснованы**.

Работа базируется на достаточном числе исходных данных, примеров и расчетов, представленных в высокорейтинговых публикациях. По каждой главе диссертации и работе в целом сделаны четкие выводы.

Материалы диссертации **полно** отражены в публикациях автора, автореферат **соответствует** основному содержанию диссертации.

Работа **удовлетворяет** всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор Сеплярский Владимир Борисович, несомненно, **заслуживает** присуждения ему искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 - Математическая биология, биоинформатика.

Орлов Юрий Львович

Доктор биологических наук,
Старший научный сотрудник Лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики,
Зав. Лабораторией нейроинформатики поведения,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10
Тел./факс: +7(383)3331-78
Эл.почта: orlov@bionet.nsc.ru

«27» ноября 2015 г.

Подпись Ю.Л. Орлова заверяю

Ученый секретарь ИЦиГ СО РАН

к.б.н. И.В. Орлова

