



ФАНО России

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»  
(ФГБНУ «МГНЦ»)

Москворечье ул., 1, Москва, 115478

Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02, www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru  
ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480, ИНН/КПП 7724181700/772401001

04 апреля 2014г. № 01/23-31

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации Денисова Степана Владимировича «Отбор и эпистаз в сайтах сплайсинга», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология. биоинформатика**

Определение первичной структуры генома человека и других эукариот проявило парадокс, заключающийся в отсутствии пропорционального увеличения количества генов с усложнением организации организмов. В настоящее время общепринято, что данный феномен связан с усложнением регуляции экспрессии генов. Альтернативный сплайсинг предшественников мРНК носит существенный вклад в разнообразии транскриптома и играет ключевую роль в клеточной дифференцировке и развитии организма высших эукариот. При этом, регуляция этого процесса включает комплексное взаимодействие между *цис*-элементами пре-мРНК и множеством *транс*-факторов, а также связана с сопряжением транскрипции и сплайсинга. Появление новых данных о последовательностях геномов и транскриптомов все большего количества родственных организмов открывает новые возможности для исследования *цис*-регуляторных элементов сплайсинга и регистрации тонких эволюционных эффектов, действующих на них. В этой связи изучение роли факторов эволюции, действующих на сайты сплайсинга геномах высших эукариот, представляется важной и актуальной задачей.

Денисовым С. В. подробно изучена эволюция сайтов сплайсинга в линиях *Homo sapiens* и *Drosophila melanogaster*. В частности, проведена оценка направления и силы отбора на консенсусные и неконсенсусные нуклеотиды сайтов, выявлены особенности молодых в эволюционном отношении сайтов, появившихся в каждой из линий уже после расхождения с близкородственными видами. Несомненным достоинством работы является то, что автору впервые удалось продемонстрировать существование теоретически предсказанных слабополезных мутаций. Особый интерес и значимость представляет часть исследования, посвященная изучению коррелированной эволюции позиций в сайтах сплайсинга млекопитающих. Автор показывает, что наличие одних нуклеотидов в определенных позициях сайтов сплайсинга неслучайно связано с наличием других нуклеотидов в других позициях. Автор приходит к выводу, что подобная корреляция является следствием эпистатического отбора, более того, действие эпистатического отбора приводит к усилению корреляций.

В качестве рекомендаций хотелось бы указать на более строгое следование используемой терминологии. К примеру, при обсуждении изменения силы позиций в сайтах сплайсинга иногда используется термин «вес», однако не указывается, что в данном случае этот термин используется как синоним силы позиции. Кроме того, представляется разумным небольшое обсуждение преимуществ использования частоты производного аллеля для оценки влияния частых в популяции полиморфизмов по сравнению с обычно используемой для этого частоты минорного аллеля.

Замечания носят в основном рекомендательный и редакционный характер и не меняют основных выводов работы. В целом, диссертационная работа Денисова С. В. выполнена на высоком научном уровне. Результаты опубликованы в престижных международных научных журналах.

На основе анализа автореферата можно заключить, что представленная к защите диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, а ее автор, Денисов Степан Владимирович, безусловно, достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика.

Старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ «МГНЦ»), кандидат биологических наук

Марахонов Андрей Владимирович

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1;  
Тел.: +7 (499) 612-80-45  
Email: marakhonov@generesearch.ru

Личную подпись А. В. Марахонов  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ»  
Воронина Е.С. Е.С. Воронина

