

Экспертиза диссертации

Автор: Степан Владимирович Денисов

Название: Отбор и эпистаз в сайтах сплайсинга

Объект исследования: Сайты сплайсинга в геномах млекопитающих и мух рода *Drosophila*.

Цель исследования: изучить влияние естественного отбора, генетического дрейфа и эпистаза между позициями на эволюцию сайтов сплайсинга.

Задачи работы:

1. Оценить направление и силу отбора, действующего на консенсусные и неконсенсусные нуклеотиды в сайтах сплайсинга в линиях *Homo sapiens* и *Drosophila melanogaster*.
2. Выяснить, какие характеристики сайтов сплайсинга влияют на силу отбора.
3. Оценить силу отбора, действующего на молодые сайты сплайсинга (то есть появившиеся на линии человека после расхождения с макакой).
4. Оценить, как меняется сила отдельных позиций сайтов сплайсинга в ходе эволюции.
5. Разработать метод, позволяющий проверять гипотезу о независимости эволюции позиций сайтов сплайсинга.
6. Изучить, как замены в одних позициях сайтов сплайсинга влияют на замены в других позициях, и дать эволюционную интерпретацию найденным закономерностям.
7. Изучить консервативность цис-регулятора сплайсинга UGCAUG, и проанализировать, как консервативность этого регулятора соотносится с его с функциональностью.

Методы исследования:

Методы сравнительной и эволюционной геномики. Для восстановления последовательностей сайтов в сплайсинга в геноме общего предка использовались методы максимальной экономии и наибольшего правдоподобия. Часть методов была разработана самостоятельно. Так, разработан и программно

реализован метод, позволяющий оценить влияние, оказываемое заменами в одних позициях сайтов сплайсинга на замены в других позициях.

Обзор литературы: Обзор литературы содержит 218 ссылок на современные литературные источники. Обзор покрывает все основные вопросы, связанные с темой работы.

Основные результаты:

1. На неконсенсусные нуклеотиды действует слабый положительный, а на консенсусные, соответственно, слабый отрицательный отбор ($1 < |4N_e s| < 4$). У части сайтов сплайсинга, однако, существует отбор на неконсенсусные нуклеотиды. Сила сайта сплайсинга влияет на силу отбора: на консенсусные нуклеотиды слабых сайтов сплайсинга действует более сильный отрицательный отбор.
2. На молодые сайты сплайсинга, появившиеся на линии человека после расхождения с макакой, действует отбор в 2-10 раз более сильный отбор, чем на старые сайты сплайсинга (т.е. общие для человека, макака и игрунки).
3. В донорных сайтах сплайсинга конститутивных экзонов наблюдается ослабление экзонной части и слабое увеличение силы интронной части сайтов, что согласуется с гипотезой о миграции сигнала из экзонной части в интронную.
4. Силы нуклеотидов в различных позициях сайтов сплайсинга часто взаимно скоррелированы. В донорных сайтах сплайсинга наблюдаются положительные ковариации между позициями внутри экзонной и внутри интронной частей и отрицательные – между экзонными и интронными частями. В полипиримидиновом тракте акцепторных сайтов сплайсинга наблюдается характерный чередующийся характер ковариаций: соседние позиции коварируют отрицательно, через позицию – положительно, через две – отрицательно и т.д.
5. Отбор против динуклеотида AG есть основная причина ковариаций, наблюдаемых в полипиримидиновом тракте акцепторных сайтов

сплайсинга. Эпистаз – наиболее вероятная причина ковариаций в донорном сайте сплайсинга.

6. Как в донорных, так и в акцепторных сайтах сплайсинга действует эпистатический отбор, который усиливает существующие ковариации между нуклеотидами.
7. Консервативность гексануклеотидов UGCAUG, встречающиеся в интронах после кассетных экзонов в геномах человека и мыши существенно выше средней консервативности интронов, что говорит об их вероятной функциональности.

Публикация результатов:


По материалам диссертации опубликовано три статьи в рецензируемых научных журналах. Результаты работы были представлены на международных конференциях Society for Molecular Biology and Evolution 2012 и 2013 (SMBE 2012, SMBE 2013) и российских конференциях «Информационные технологии и системы» (ИТиС'12, ИТиС'13, ИТиС'14, ИТиС'15).

Заключение:

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

Председатель комиссии:

Члены комиссии:

 д.б.н. Миронов А.А.
д.ф.-м.н. Макеев В.Ю.
д.ф.-м.н. Ройтберг М.А.