

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Базыкина Георгия Александровича «Положительный и эпистатический отбор в эволюции аминокислотных последовательностей», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика

16 лет назад, в работе «Directions in evolutionary biology», Ричард Левонтин отметил, что анализ видоспецифической изменчивости на морфологическом, поведенческом или физиологическом уровнях не способен получить формального доказательства действия естественного отбора на эту изменчивость. Не имея строгих количественных оценок эффектов взаимодействия признаков и факторов окружающей среды на предшествующих этапах эволюционной истории, мы не можем получить формальный аппарат подтверждения или фальсификации неслучайности формирования комплекса видоспецифической изменчивости. Левонтин подчеркнул, что возможное формальное подтверждение отбора кроется в анализе однородной по своей сути изменчивости генофондов родственных видов, аминокислотных и нуклеотидных последовательностей, безотносительно анализа естественных факторов, объясняющих эту изменчивость. Проблемой на пути таких исследований является оценка адекватности статистических процедур, позволяющих однозначно связывать статическую картину наблюдаемой изменчивости и динамическую картину эволюционных изменений. Прогноз Левонтина подтвердился. Применение существовавших и вновь разработанных моделей сопоставления внутри- и межвидовой изменчивости родственных видов с учетом их филогении показало распространенность и всеобщность положительного отбора в кодирующих последовательностях, и позволило задать новые вопросы. В том числе – насколько случайна эволюционная траектория нейтральных и ненейтральных мутаций, какова вероятность гомоплазий и как она меняется со временем, как связан отбор по новым аллельным состояниям с адаптивным ландшафтом и окружающим генетическим контекстом. И первые оценки оказались крайне противоречивыми.

Работа Георгия Александровича призвана устранить эти противоречия. Считаю, что одним из достижений Георгия Александровича стала разработка понятийного аппарата, описывающего наблюдаемый полиморфизм кодирующих последовательностей. Введенный автором термин «однопозиционный адаптивный ландшафт» (ОПАЛ) интуитивно более понятен и точен, по сравнению с используемым несколько ранее термином «вектор склонностей аминокислот», и позволяет формализовать характеристики эволюционно значимой изменчивости на масштабе полных геномов. Георгий Александрович разработал методологию анализа ОПАЛов применительно к изменчивости отдельных сайтов и их попарных сочетаний в пределах внутрилуконной (внутрикодонной)

изменчивости и межлокусной изменчивости. Им также представлены оригинальные методы анализа эпистатической изменчивости положений старт- и стоп-кодонов кодирующих последовательностей. Все исследования выполнены на больших выборках полногеномных данных от широкого спектра видов – от вирусов и до человека. Особо следует отметить примененную автором изоощренную систему фильтров анализируемой изменчивости, позволяющую отсеять ошибочные и негомологичные сайты, создающие «информационный шум» и маскирующие эффекты отбора. Во всех случаях автору удалось убедительно доказать эволюционно значимую роль положительного отбора в формировании видоспецифического паттерна значительной доли ненейтральной изменчивости в пространстве изменяющихся адаптивных ландшафтов. Представленные результаты фактически завершают многолетнюю дискуссию об эволюционной роли эпистатических взаимодействий (Ungerer et al., 2003; Slate, 2005; Romero, Arnold, 2009; Маскау, 2010), строго подтверждая их принципиальную значимость. Особо следует отметить новые данные по роли эпистатической изменчивости в снижении вероятности гомоплазий в ходе эволюционной дивергенции видов и в формировании и поддержании внутрилокусной изменчивости видов, а так же показанную автором эволюционную роль изменчивости сплайс-вариантов белков, связанной с формированием новых позиций старт- и стоп-кодонов.

Учитывая изложенное выше, актуальность темы исследования не вызывает сомнения. Однако актуальность данной работы не исчерпывается только значительным вкладом в понимание фундаментальных основ механизмов эволюционного процесса. Подход Георгия Александровича к оценке эпистатических взаимодействий между мутациями в разных локусах вируса гриппа может стать основой для новых, значительно более мощных методов предсказания характеристик новых штаммов, возникающих в результате событий реассортации. Разработанные подходы к оценке межлокусных эпистатических взаимодействий предполагают в перспективе их широкое применение в медицинской практике, в частности при анализе влияния генотипа микроокружения клеток (нормы) на канцерогенез.

Диссертация занимает 199 страниц, включает 429 литературных источников, проиллюстрирована 29 рисунками и содержит 20 таблиц. Список сокращений приведен на двух последних страницах диссертации. Материал диссертации опубликован в 40 работах в рецензируемых международных научных журналах, представлен на 39-и международных и отечественных научных конференциях. Автор принимал непосредственное участие в работах в качестве основного исполнителя или руководителя.

Раздел «Введение» занимает 21 страницу и содержит все необходимые подразделы, включая введение, актуальность темы, ее разработанность, значимость, цели и задачи, новизну и положения, выносимые на защиту, апробацию результатов и формальные характеристики работы. Отмечу, что в подразделе «Введение» Георгий Александрович подробно и обстоятельно излагает последовательность и логику представленных результатов, что в дальнейшем значительно облегчает восприятие материала диссертации.

Основное содержание диссертации представлено пятью главами. В главе «Обзор литературы» автор определяет понятие ОПАЛ и приводит характеристики ОПАЛов в зависимости от их изменчивости в заданный момент времени и на протяжении оцениваемого эволюционного промежутка. На моделях инвариантных и изменчивых эволюционных ландшафтов Георгий Александрович рассматривает вероятности изменения ОПАЛов, действие на них положительного и отрицательного отбора, распределение и возможные механизмы формирования гомоплазий и скоррелированной генетической изменчивости. В разделах «Скорость изменений» и «Причины изменений» автор обсуждает неравномерность накопления изменчивости ОПАЛов и значение отбора и эпистатических взаимодействий в изменении ОПАЛов. Все обсуждаемые закономерности эволюции адаптивного ландшафта подтверждены обширными данными из литературных источников. В завершение этого раздела автор определяет основную задачу своего исследования, как оценку причинно-следственных связей оцениваемой эволюционной изменчивости ОПАЛов.

Три последующих главы содержат материал собственных исследований автора. Структура этих разделов несколько отличается от традиционной – материалы и методы каждого направления исследований, результаты и обсуждение представлены отдельно для каждого раздела. В данном случае такое структурирование материала мне представляется совершенно обоснованным, в связи с существенными различиями используемых наборов данных от различных таксонов и методов их анализа. Методология анализа органично связана с обсуждаемыми в каждом разделе результатами, в значительной степени представляет собой оригинальные разработки Г.А. Базыкина, и размещение описанных в каждой главе алгоритмов анализа в составе общего независимого раздела значительно усложнит понимание представленных результатов. Единственное несущественное замечание к такому стилю изложения – пожелание единообразия изложения материала. В одних главах раздел «Материалы и методы» предваряет результаты и обсуждение, в других – размещен после этих разделов.

Глава 2 посвящена анализу адаптивных ландшафтов одиночных аминокислотных сайтов. В разделе «Положительный отбор в прошлом, отрицательный отбор в

настоящем» Георгий Александрович представляет метод анализа аллельных замен, основанный на смене вектора отбора после аллельного замещения и использовании показателей доли фиксированных и полиморфных замен в синонимичных и несинонимичных сайтах, чем близок тесту Макдоналда-Крейтмана (МК). В отличие от последнего, авторский тест использует только долю изменчивости в синонимичных и несинонимичных сайтах, характеризующую вклад полиморфных сайтов, и принимает во внимание только сайты, для которых подтверждена однократная смена аллеля в ряду предковых состояний в родословной. Численные модели подтвердили эффективность предложенного теста и его преимущества перед стандартным МК-тестом в присутствии значительного количества низкочастотных полиморфных сайтов. Для анализа были использованы ядерные геномы набора видов дрозофил разной степени родства, и данные по ядерному и митохондриальному геномам млекопитающих, включая гоминид. Значимый эффект положительного отбора был показан в большинстве случаев, хотя в случае гоминид он подтвержден только на ранних стадиях эволюции митохондриальных белков и на эволюционном отрезке до выделения группы гоминид для ядерных белеов млекопитающих.

В разделе «Положительный отбор в эволюции консервативных сегментов белков» Г.А. Базыкин для сравнительной оценки действия отбора на фрагменты последовательностей разной степени консервативности применил МК-тест и тест на неслучайность распределения кодонов с двойными несинонимичными заменами на общих отрезках ветви эволюционного дерева. Показано, что эффективность положительного отбора увеличивается с ростом консервативности сайта (окружающей его последовательности). И хотя количество кодонов с двойными заменами, сосредоточенными на одном общем эволюционном отрезке, составляют большинство, относительно кодонов, замены в которых фиксировались на значительной эволюционной дистанции, их количество также увеличивалось с ростом консервативности фрагмента.

Последний раздел второй главы «Падение приспособленности потерянных аминокислот» посвящен анализу вероятности формирования гомоплазий по мере эволюционной дивергенции видов. С этой целью оценке подвергалась выборка сайтов, имевших в эволюционной истории «прямую» замену ($A \rightarrow B$) и последующие за ней «обратную» ($B \rightarrow A$) или «ортогональную» ($A \rightarrow C$). Автор показал, что с ростом времени с момента формирования прямой замены вероятность обратной снижается, и ее скорость снижения значительно превышает скорость снижения ортогональных замен. Обсуждая полученный результат, Георгий Александрович сопоставляет варианты накопления изменчивости при инвариантном и при изменчивом адаптивном ландшафте. Так,

эмпирические данные свидетельствуют в пользу широкого диапазона возможных аминокислот в быстро эволюционирующих сайтах, и наоборот – узкого диапазона в медленно эволюционирующих. Модель эволюции последовательности с инвариантным адаптивным ландшафтом предполагают обратную картину, что фальсифицирует предположение о неизменности адаптивного ландшафта. Однако в последнем утверждении остается некоторая недосказанность. Почему так? Интуитивно понятно, что максимально широкая изменчивость инвариантного (а значит, не подверженного отбору) ОПАЛа переведет одну и ту же несинонимическую мутацию в категорию обратных, для определенной пары аминокислот, и в латеральную – для остальных. При высокой скорости эволюции сайта вся новая изменчивость может быть интерпретирована как латеральная, но по мере роста разнообразия у все более дивергировавших таксонов будет наблюдаться формальный рост частоты обратных мутаций. Что как раз и не соответствует эмпирическим данным, если я правильно понял модель и логику автора. Хочется более детального обоснования или доказательства связи относительной скорости накопления обратных замен и скорости эволюции самого ОПАЛа. Тем не менее, приняв за факт изменение локального ландшафта, можно сделать строгий вывод об изменении приспособленности предкового аллеля. Полученное Георгием Александровичем снижение соотношения обратных и латеральных мутаций в ходе дивергенции видов, на группах видов позвоночных и насекомых, свидетельствует о снижении приспособленности предкового аллеля после его замещения.

Глава 3 «Эпистатический адаптивный ландшафт пар аминокислотных сайтов» посвящена явлению эпистаза, как ясно из названия, и представлена тремя разделами. В разделе «Асимметрия аминокислотных различий, накопленных высокоизменчивой популяцией» представлен анализ попарного распределения замен в кодонах асцидии *Ciona savignyi*. Формирование двух или даже трех замен в одном кодоне происходит редко, поэтому для анализа был выбран вид с высокой изменчивостью. Выявленные кодоны классифицировались по содержанию синонимичных и несинонимичных мутаций, оценка их предкового состояния и, соответственно, последовательности формирования в одном или разных гаплотапах, определялась в выравнивании с родственным видом *C. intestinalis*. Автор показал неслучайное распределение двойных несинонимичных мутаций, а та же трех мутаций, формирующихся в пределах одного кодона и одного гаплотипа, или «сосредоточение» мутаций в пределах кодона, более выраженное в консервативных последовательностях.

Раздел «Приспособление генов вируса гриппа к радикальному изменению генетического окружения» посвящен анализу реассортаций вируса и связанному с ней

накоплению скоррелированной межлокусной изменчивости. Используя филогенетический анализ, проведенный независимо для каждого вирусного сегмента, Георгий Александрович определил и картировал события реассортации и выявил штаммы с нарушением монофилии в связи с событиями реассортации. Применяя фильтры, отсекающие события реассортации на терминальных и предтерминальных ветвях и накопленную изменчивость на терминальных ветвях, автор провел оценку распределения реассортаций и накопленной изменчивости ветвями – потомками. Результатом этого исследования стало строгое подтверждение ускорения накопления несинонимических замен под влиянием недавней реассортации, в генах *NA* и *PB1*. Отметим, что динамика накопления изменчивости после реассортации различалась для исследованных генов. В *PB1* длительность формирования замен наблюдалась на порядок дольше, по сравнению с геном *NA*. Представив эволюционное время в единицах ds (показатель дивергенции по синонимическим заменам) Георгий Александрович определил границы скорости накопления несинонимической изменчивости, вызванной реассортациями, в пределах от 0,43 до 2,2 замен за 0,003 ds . В заключение этого исследования автор оценил обогащение выявленных мутаций, вызванных событиями реассортации, на специфические онтологические признаки мутаций, на примере генов *NA* и *HA*. Было показано, что замены в аминокислотных сайтах, подверженных положительному отбору (для *NA*) и располагающиеся в антигенных кластерах (для *HA*), в наибольшей степени отстают во времени от события реассортации; события параллельных замен и реверсий, напротив, приближены к событиям реассортации; мутации в сайтах, участвующих во внутригенных эпистатических взаимодействиях в качестве лидирующих (выявленные в независимом исследовании), более удалены от реассортационных событий по сравнению с мутациями в запаздывающих сайтах. Анализируя вовлеченность сегментов вируса от разных штаммов в событиях реассортации, и соответствующее этим событиям накопление изменчивости в генах *NA* и *HA*, автор делает вывод, что эволюция *NA* связана преимущественно с эпистатическими взаимодействиями, тогда как *HA* – с отбором, определяемым иммунным ответом хозяина.

Раздел «Скоординированная эволюция поверхностных белков вируса гриппа» посвящен анализу эпистатических взаимодействий поверхностных белков гемагглютинаина (*HA*) и нейраминидазы (*NA*) вируса гриппа А человека в ходе адаптивной эволюции к иммунному ответу. Идейно данная часть работы является продолжением предыдущей, и методологически отличается от нее необходимостью строгого картирования анализируемых лидирующих и запаздывающих мутаций в сопоставляемых генах на соответствующих филогениях. Сложность заключается в

несоответствии филогений сопоставляемых генов и связана с событиями реассортации. Георгий Александрович решает эту задачу в три этапа, первый из которых заключается в выявлении реассортантов, являющихся потомками одного события реассортации, для конкатенированной последовательности *HA-NA* и на выборке с уменьшенной размерностью в результате кластеризации образцов по сходству нуклеотидной последовательности. На втором этапе, имея наборы реассортантов и соответствующий им стволовой набор, не претерпевший реассортации, для обоих анализируемых генов (сегментов), автор восстанавливает ограниченные филогении, идентичные друг-другу, за исключением ветвей, претерпевших события реассортации. На третьем этапе анализа проводится взаимное картирование мутаций, показанных для каждого из сегментов, на обоих филогенетических построениях. Предложенный подход позволяет однозначно определить последовательность возникновения мутаций в анализируемых генах, когда один из них выступает в качестве «фона», или ведущего при возникновении мутации, а второй – запаздывающего, при условии расположения мутаций на последовательных разветвлениях или сегментах, разделенных событиями реассортации, филогенетического дерева. Для определения эпистатических эффектов автором предложена оригинальная статистика, основанная на оценке распределения эволюционного времени между эпизодами независимого формирования идентичных запаздывающих мутаций, в выборке всех пар лидирующих и запаздывающих мутаций. Нуль-распределение эпистатической статистики получали рандомизацией мутаций в рассматриваемом гене (относительно фонового), при сохранении числа мутаций на каждой ветви (и ее фрагменте между узлами) филогенетического дерева. По результату 10000 таких перемешиваний определяли число значимых пар мутаций (OP). FDR оценивали по выборке из 400 перемешиваний, представляя из в качестве истинных значений и определяя среднее число значимых пар (EFP), по соотношению OP/EFP. Эффект хич-хайкинга, связанный с неслучайным наследованием запаздывающих мутаций в лидирующем гене, мог привести к завышению показателей значимости эпистатической статистики. Проверка значимости этого эффекта была проведена с помощью аналогичной процедуры для сочетаний лидирующая-запаздывающая мутации, где лидирующая мутация была представлена в составе двух и более мутировавших сайтов фонового гена.

Итогом проведенного исследования стало строгое подтверждение значимости эпистатических эффектов при формировании эволюционной изменчивости вируса гриппа. Георгий Александрович определяет долю несинонимических мутаций, закрепляющихся в геноме эволюционирующих штаммов вируса гриппа, от 20 до 31%. Интересно, что среднее время закрепления запаздывающей мутации составляло 5 лет, что соответствует

времени закрепления аналогичных мутаций при внутригенном эпистазе. При этом число событий попарного накопления мутаций под действием внутри- и межлокусного эпистаза зависит от генетического контекста локусов и может существенно различаться в зависимости от того, какой из генов является фоновым, а какой – запаздывающим. Так, запаздывающие мутации в гене нейраминидазы приводят к трехкратному преимуществу числа межлокусных эпистатических пар по сравнению с внутрилокусными, предполагая значительный рост эффективности отбора по мутациям *NA* под влиянием межлокусных эпистатических эффектов. Анализ состава лидирующих и запаздывающих сайтов при обоих типах эпистатических взаимодействий не показал значимого перекрытия набора сайтов (с учетом поправки Бонферрони), что говорит о независимости эффектов внутри- и межлокусного эпистаза. Учет потенциальных эффектов хич-хайкинга понижает долю несинонимических мутаций, закрепляющихся под действием эпистатических взаимодействий, менее чем в два раза. События реассортации не должны влиять на межлокусные эпистатические эффекты, если они не привносят в геном потенциально значимую лидирующую мутацию. Появление потенциально значимой лидирующей мутации в гене *NA* было показано для гаплотипа N2 гена *NA* подтипа H3N2 вируса гриппа А. Георгий Александрович провел анализ функционального обогащения выявленных лидирующих и запаздывающих сайтов, отбираемых под влиянием эпистатических эффектов. Оказалось, что лидирующие сайты гемагглютинина *NA* обогащены сайтами, отвечающими за различия между антигенными кластерами. Причем эти же сайты недопредставлены среди запаздывающих сайтов. Очевидно, изменчивость по этим сайтам является триггером для отбора компенсирующих мутаций в гене нейраминидазы. Изменчивость нейраминидазы как по лидирующим, так и по запаздывающим сайтам влияет на эффективность связывания сиаловой кислоты (сайты гемадсорбции), ингибиторов этого белка (в частности, озельтамивира), гликозилирование (определяющее ферментативную активность) и транспорт к мембране клетки – хозяина. Все эти сайты подвержены действию отбора и могут определять приспособленность штамма вируса во взаимодействии с другими значимыми мутациями. Этот анализ согласуется со сделанным выше выводом о влиянии запаздывающих мутаций *NA* на эффективность отбора по эпистазирующим парам мутаций, указывая на роль нейраминидазы как гибкого и эффективного инструмента вируса в формировании адаптаций и компенсации накапливаемой изменчивости по другим локусам.

Последняя глава «Эпистатический отбор на концах кодирующей части гена» представлена двумя разделами, посвященными эволюционной роли изменчивости по старт- и стоп-кодонам белков. Первый раздел этой главы посвящен анализу эпистаза

между альтернативными сайтами инициации трансляции в геномах эукариот. Это исследование выполнено на материале геномных сборок позвоночных, насекомых и дрожжей по гомологичным кодирующим последовательностям белков. Георгий Александрович определял оптимальность нуклеотидного контекста аннотированного старт-кодона (sAUG) и консервативность положения относительно него альтернативного старт-кодона (dAUG). Оптимальность нуклеотидного контекста определялась присутствием пурина в положении -3 перед sAUG. Проверка сделанных выводов проверялась на субвыборке генов, удовлетворяющих требованию однозначного подтверждения структуры экспрессирующихся белков по данным масс-спектрометрии из БД PRIDE. Автор показал, что повышенная консервативность положения dAUG после субоптимальных sAUG связана с использованием альтернативных старт-кодонов в качестве вторичных сайтов инициации трансляции. Более короткая дистанция между старт-кодонами коррелировала с консервативностью субоптимального нуклеотидного контекста sAUG. Автор также показал, что старт-кодоны конкурируют за действие отбора – оптимальный контекст dAUG более консервативен в генах, имеющих субоптимальный sAUG. Анализ онтологии генов с субоптимальным контекстом sAUG и оптимальным контекстом dAUG, предрасположенных к альтернативной инициации трансляции, показал их обогащенность регуляторами транскрипции. У человека и дрозофилы гены, содержащие dAUG, имели более длинную 5'-некодирующую область и большее количество сплайс-вариантов, что предполагает функциональную роль парных старт-кодонов, выражающуюся в усложнении регуляции экспрессионной активности генов у многоклеточных животных.

Раздел «Эпистатическая эволюция длины генов у прокариот» посвящен анализу эволюционной роли смещения стоп-кодонов. Предполагая функциональную значимость изменения С-конца белковой молекулы, автор на материале выравнивания 7088 семейств гомологичных генов прокариот и применяя строгие фильтры оценки качества локального выравнивания, исследует механизмы смещения стоп-кодонов. Применение фильтров позволило выявить 232 пары случаев смещения, позволяющих сделать однозначные выводы о роли инделей и точечных мутаций в удлинении или укорочении С-конца белковой молекулы. Более 70% случаев смещения стоп-кодона было связано с точечными мутациями, причем в половине из них смещение приводило к удлинению белковой цепи, исходя из филогенетической истории положения стоп-кодона. Интересно, что в абсолютном большинстве таких случаев новый стоп-кодон уже существовал в последовательности 3'UTR, на момент возникновения нарушившей предковый стоп-кодон мутации. Хотя тандемное расположение стоп-кодонов характерно для многих генов, и

связано с компенсацией «проскальзывания» при трансляции, для закрепившихся случаев смещения показано значительное сокращение дистанции между предковым и новым стоп-кодонами. В доказанных случаях утраты части последовательности формирование нового стоп-кодона было связано с возникновением нонсенс-мутации, и предковый стоп-кодон, как правило, сохранялся в составе 3'UTR. Можно предположить, что случаи захвата новой аминокислотной последовательности находятся под действием отбора, элиминирующего новые аллели с слишком длинным захваченным фрагментом, с большой вероятностью меняющим функциональные свойства белка.

Автореферат изложен на 30 страницах, полностью отражает содержание диссертации и иллюстрирован 8-ю рисунками.

Выводы работы хорошо согласуются с полученными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Замечания по работе. Замечены смысловые опечатки. Так, на стр. 26, предпоследний абзац, фраза «Напротив, сходство аминокислотных последовательностей даже между самыми древними белками-гомологами все еще продолжает увеличиваться спустя 3,5 миллиарда лет...» - имеется ввиду различие аминокислотных последовательностей. Стр. 46, под рубрикой «Введение» написано «В каждый момент времени мишень для положительного отбора гораздо больше, чем для отрицательного...» - по смыслу предложения, мишень для отрицательного отбора больше, чем для положительного. Стр. 57 – последнее слово и стр.58 – символ «несинонимической дивергенции d_S » - имеется ввиду «синонимической дивергенции d_S ». Стр. 99, заголовок «Распространенность внутригенного эпистаза в поверхностных белках гриппа» - хотя в разделе приводятся сравнительные данные по межгенному и внутригенному эпистазу, основное содержание раздела все-таки посвящено межгенному эпистазу. Здесь же приводятся данные по сравнению сайтов гаплотипов нейраминидазы (NA) и гемагглютинаина (HA), представленных аббревиатурами N1, N2, N2, H1, H3. В материалах и методах можно было указать соответствие гаплотипов и используемых для анализа генов. Указанные замечания имеют редакторский характер и ни в коей мере не умаляют общего значения данной работы. Представленная работа выполнена на солидном фактическом материале, строго обоснована, убедительно аргументирована и не вызывает серьезных возражений по существу.

Диссертационная работа Г.А. Базыкина «Положительный и эпистатический отбор в эволюции аминокислотных последовательностей» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям Положения о порядке присуждения ученых степеней постановления правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013

г., изложенным в пунктах 9 – 14, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика.



Официальный оппонент

Куликов Алексей Михайлович

Доктор биологических наук,

Зам. директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,

Заведующий лабораторией эволюционной генетики развития

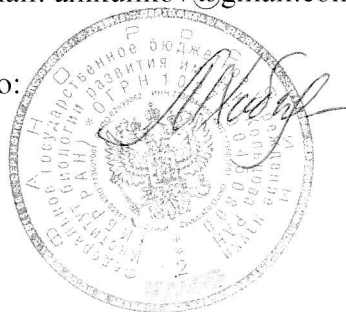
Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова 26

Телефон: +7(499) 135-87-81, e-mail: amkulikov@gmail.com

Подпись А.М. Куликова заверяю:
Ученый секретарь ИБР РАН



Хабарова М.Ю.