

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ИОГен РАН

д.б.н. проф. Кудрявцев А.С.

“08” июня 2018 г.

**О Т З Ы В**



**ведущей организации на диссертационную работу 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".**

**Актуальность.** Теория молекулярной эволюции является одним из оснований современной биологической науки. В настоящее время, когда широким потоком идут данные о строении индивидуальных геномов организмов, принадлежащих различным видам, становится возможным сопоставить теоретические представления, развитые в течении последнего столетия, с реальным экспериментальным материалом. Такие, еще недавно абстрактные, понятия, как «давление отбора» или «адаптивный ландшафт» становятся до определенной степени измеримыми величинами, причем становится возможным делать утверждения о направлении и скорости отбора на основании конкретных количественных значений этих величин. С практической точки зрения понимание этих процессов является основой для понимания закономерностей изменений быстро эволюционирующих видов, например, патогенных, таких как вирусы, в частности при сильном давлении отбора, в ответ на противовирусную терапию.

Эволюция задается мутационным процессом, в результате которого формируется индивидуальная изменчивость геномных последовательностей. Отбор уменьшает количество наблюдаемых вариантов в каждом конкретном локусе, и его сила может быть оценена путем сравнительного анализа



вариабельности в различных локусах.

Появившиеся в последнее время высокопроизводительные методы молекулярно-биологического эксперимента, по сути, произвели революцию в эволюционной биологии. Эти методы позволяют быстро и дешево определять варианты, специфические для данного вида, и индивидуальные аллельные состояния. Полученные с помощью этих методов данные имеют огромные объемы и открыты для исследования. В настоящее время ведется масштабная исследовательская работа по переводу классических эволюционных представлений на язык статистического анализа геномной последовательности. Цикл работ Базыкина Г.А., лежащий в основе представленной диссертации, вносит важный вклад в возникающую в настоящее время количественную теорию молекулярной эволюции.

**Новизна.** Представленная диссертация является одним из первых в мире исследований, в которых изучено, как характеристики естественного отбора меняются с течением времени. Сформулирована концепция неравновесной адаптивной эволюции, при которой сила и направление отбора на каждый сайт меняется в ответ на изменения внешней среды и геномного окружения. Для количественного анализа силы и направления отбора автор вводит новое понятие: однопозиционный адаптивный ландшафт, и исследует динамику динамику таких ландшафтов в эволюционных линиях позвоночных и насекомых. Автору удалось сделать, на первый взгляд парадоксальный вывод, что в консервативных сайтах замены возникают в результате сильного положительного отбора, в то время как в более вариабельных участках генома, отбор слабее и многие замены нейтральны. Таким образом, эволюционный процесс в консервативных участках происходит следующим образом: сначала изменяется адаптивный ландшафт, и новая аминокислота становится предпочтительной на данной позиции, затем под действием положительного отбора происходит быстрое появление предпочтительной аминокислоты в этой позиции, и затем уже предпочтительная аминокислота сохраняется за счет того же адаптивного ландшафта, действующего уже как



стабилизирующий отбор. Согласно другому результату автора, направленность изменений адаптивного ландшафта обычно сохраняется и после того, как замена произошла, что приводит к тому, что вероятность обратной замены уменьшается с течением эволюционного времени.

Диссертант подробно исследовал взаимодействия между разными позициями в геноме, и показал, что адаптивный ландшафт на одной позиции зависит от того, какая аминокислота занимает другую позицию. Такие «эпистатические взаимодействия» очень важны поскольку таким образом осуществляется связь между геномными перестройками и аминокислотами, находящимися на конкретных позициях в конкретных участках. В результате геномной перестройки адаптивный ландшафт может измениться и на данной позиции окажутся предпочтительными другие аминокислоты, что приведет к их быстрому появлению в результате положительного отбора и, в дальнейшем, сохранению в результате стабилизирующего отбора. Диссертант подробно показал, как такие процессы происходят в реальной эволюции вирусов гриппа при реассортации, что в принципе открывает дорогу к построению более-менее полного адаптивного ландшафта вируса гриппа, что может иметь большое практическое значение.

В последней главе диссертант описывает как эпистатические взаимодействия могут привести к изменению длины гена, за счет появления/исчезновения новых стартовых и терминальных кодонов. Все изложение очень логично, результаты ясно следуют один из другого и, диссертанту удается в сравнительно небольшом построить по сути новую область молекулярной эволюции.

**Научная значимость результатов.** Диссертанту принадлежит несколько результатов, имеющих мировое признание: (i) демонстрация того, что эпистатические взаимодействия играют большую роль при эволюции поверхностных белков вируса гриппа А (Kryazhimskiy et al., PLOS Genetics, 2011), (ii) демонстрация положительного отбора, поддерживающего разнообразие альтернативных стартовых сайтов трансляции генов (Bazykin



изложению концепции адаптивных ландшафтов, и дает ограниченное понятие о море работ, на которые автор неявно опирается при построении своей модели молекулярной эволюции. В частности, литература по последней главе (альтернативные старты и стопы транскрипции) в обзоре практически не отражена (часть статей процитирована в самом тексте главы). Встречаются опечатки, в частности и такие, которые должна ловить автоматическая проверка орфографии ("щамещений" на стр. 46 и другие). Встречается жаргонные фразы с русским словообразованием по образцу английского: "Тем не менее список эпистатических пар может быть «загрязнен» хитч-хайкерами, которые встречаются на тех же ветвях, что и настоящие лидерные мутации (Kryazhimskiy et al. 2011)." Между прочим, диссертант иногда пишет «хтич-хайкинг», например, на стр. 103. Некоторые рисунки плохо откомментированы и трудно понять, что собственно изображено. Есть и другие недочеты.

**Рекомендации по практическому использованию.** Результаты диссертации могут использоваться при проведении научных исследований в области молекулярной эволюции и биоинформатики, а также в эпидемиологии. Описанные в диссертации подходы могут быть использованы при преподавании теории эволюции в различных университетах. Статистические оценки весов мутаций могут быть использованы в Центре Перспективных Исследований Санкт-Петербургского Государственного Политехнического Университета, Учреждении Российской академии наук Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Учреждении Российской академии наук Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Учреждении Российской академии наук Институте молекулярной генетики РАН, Учреждении Российской академии наук Институте математических проблем биологии РАН, Учреждении Российской академии наук Институте биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Учреждении Российской академии наук Институте биологии гена РАН,



Учреждении Российской академии наук Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Новосибирском государственном университете и других учебных и научно-исследовательских организациях.

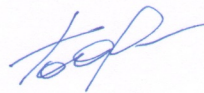
**Заключение.** Диссертационная работа Базыкина Георгия Александровича "Положительный и эпистатический отбор в эволюции аминокислотных последовательностей", представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, открывающую новое направление в исследованиях в области молекулярной эволюции и математической биологии. Работа выполнена на высоком методическом уровне и хорошо написана. Выводы достаточно обоснованы. Все основные результаты опубликованы в ведущих российских и международных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, и хорошо отражены в автореферате. Результаты исследований, проведенных Базыкиным Георгием Александровичем имеют большое значение для понимания механизмов формирования генетической информации (эволюция) и механизмов поддержания биологического разнообразия, а также задач функциональной и эволюционной геномики и биоинформатики (пункты 2 и 3 паспорта специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика). По совокупности полученных результатов работа Базыкина Георгия Александровича соответствует п.7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК МОН Российской Федерации, утвержденных Постановлением Правительства РФ № 74 от 30 января 2002 года в редакции от 20.06.2011 №475. Результаты достоверны и достаточно полно опубликованы, автореферат адекватно отражает содержание диссертации. Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 - биоинформатика. Материалы диссертации были рассмотрены и обсуждены на Межлабораторном семинаре ИОГен РАН 22 мая 2018 года. Отзыв Ведущей



организации был заслушан и обсужден на Межлабораторном семинаре ИОГен РАН 28.05.2018 года.

"8" июня 2018 г.

Заведующий Лабораторией анализа генома ИОГен РАН им. Н.И. Вавилова д.б.н. Боринская Светлана Александровна



Подпись  
удостоверяю

Ученый секретарь ИОГен РАН  
доктор биологических наук



Огаркова О.А.

