

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Базыкина Георгия Александровича «Положительный и эпистатический отбор в эволюции аминокислотных последовательностей», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Ранее проведенными исследованиями было показано, что на уровне нуклеотидных последовательностей преобладающим типом отбора является отрицательный, тем не менее, часть замен между видами происходит под действием положительного отбора. Разработка новых методов оценки доли таких замен, закономерностей распределения адаптирующихся позиций в геноме, а также закономерностей изменения действия отбора в данной позиции с течением времени представляются актуальными задачами. Другой тенденцией в области исследований молекулярной эволюции стало накопление данных о том, что действие отбора в определенной аминокислотной позиции часто зависит от аминокислот, присутствующих в других позициях этого же или другого белка. Проведение систематического исследования этого феномена на полногеномном уровне, базирующегося на разработке новых методов также представляется важной задачей.

В диссертационной работе Г.А. Базыкина, цель которой – выявление роли положительного и эпистатического отбора в эволюции аминокислотных последовательностей белков – в определенной степени решены вышеперечисленные задачи: проанализированы имеющиеся методы выявления изменения однопозиционного адаптивного ландшафта; разработан подход к оценке доли аминокислотных замен, происшедших при поддержке положительного естественного отбора и выявлена доля таких замен у модельных видов (человека и дрозофилы); определена зависимость распространенности положительного отбора от консервативности аминокислотного сайта; описана динамика однопозиционного адаптивного ландшафта в отдельных аминокислотных сайтах по данным изменения частот аминокислотных замен от «возраста» аминокислоты в сайте; описана структура полиморфизма в двузаменных аминокислотных позициях в высокополиморфном виде; выявлены события реассортации, происшедшие между сегментами вируса гриппа H3N2 после его появления в популяции человека, исследовано влияние реассортаций на скорость аминокислотных замен на филогенетических ветвях-потомках реассортаций; разработан филогенетический метод определения следов генетических взаимодействий между мутациями в разных генах, т.е. межгенного эпистаза, учитывающий возможные реассортации, исследовано взаимодействие между аминокислотными заменами в поверхностных белках вируса гриппа; охарактеризовано влияние отрицательного отбора на альтернативные старто-кодоны; описаны закономерности эволюции длины кодирующей последовательности прокариотических генов в результате изменения положения стоп-кодонов.

Автореферат в целом написан по общепринятому плану. Основная часть посвящена последовательному и достаточно детальному изложению результатов работы с иллюстрациями. Результаты работы не вызывают сомнений, тем более, что они опубликованы в статьях в высокорейтинговых рецензируемых международных научных журналах. Во вступительном и заключительном разделах автореферата автор акцентируется на обсуждении результатов других исследователей, предшествующих работе, и значении результатов собственной диссертационной работы.

Результаты работы Г.А. Базыкина имеют важное фундаментальное значение и существенно расширяют представления о закономерностях процессов молекулярной эволюции, в частности, о структуре и изменениях, наблюдающихся в адаптивных ландшафтах в природных популяциях. Разработанный в диссертации тест на положительный отбор применим для случаев, когда есть данные по межвидовой дивергенции и внутривидовой полиморфизму, и позволяет оценить долю замен,

произошедших под действием положительного отбора, для различных этапов эволюционной истории вида. Оценка этой доли для модельных видов — человека и мухи дрозофилы — проливает свет на историю их адаптивной эволюции. Показано увеличение доли адаптивных замен с консервативностью аминокислотного сайта, что меняет ранее существовавшие представления, согласно которым адаптивная эволюция имеет наибольшее значение в быстро эволюционирующих сайтах. Разработанные в диссертации методы исследования изменений однопозиционных адаптивных ландшафтов в процессе эволюции позволяют оценить динамику и характер изменений. Разработанный на модели вируса гриппа метод выявления положительного межгенного эпистаза по реконструированным заменам, происходившим в ходе эволюции, применим для поиска положительного эпистаза и в любых других системах с полным или частичным сцеплением между анализируемыми локусами. В диссертации впервые на большом материале изучена распространённость альтернативной инициации трансляции в геномах эукариот, а также эволюционная лабильность положения стоп-кодонов, следствием которой является приобретение новых концевых участков кодирующих последовательностей генов.

Помимо несомненной фундаментальной значимости результаты работы могут найти непосредственное практическое применение. В частности, понимание особенностей эволюционирования значимых для патогенеза инфекционных заболеваний белков, а также исследование связи между реассортациями и антигенным дрейфом у вируса гриппа важны для решения вопросов о выборе стратегии вакцинации населения, а также для разработки вакцин нового поколения. Повышение точности прогноза направления эволюционирования вируса может обеспечить значительное повышение эффективности вакцинопрофилактики и, как следствия, экономического эффекта от снижения заболеваемости или сокращения среднего срока нетрудоспособности пациентов. Важным с практической точки зрения результатом работы является разработанный филогенетический подход для выявления межгенного эпистаза, примененный для описания парных аминокислотных замен, в частности, аминокислотных замен, включающих мутацию, приводящую к устойчивости к осельтамивиру у вируса гриппа. Такой подход может быть использован для анализа путей возникновения других случаев лекарственной резистентности у патогенных вирусов и бактерий.

Сколько-нибудь существенных замечаний по тексту автореферата нет. Некоторые вопросы возникают при прочтении раздела автореферата, озаглавленного «Формальные характеристики работы». Так, в этом разделе написано следующее: «Материал диссертации опубликован в 40 работах в рецензируемых международных научных журналах за 2007–2018 гг., все из которых включены в списки ВАК. Материал 23 из этих статей имеет прямое отношение к тексту диссертации». В списке работ, приведенных в конце автореферата, значится 29 публикаций. Как соотносятся между собой эти списки? Что за «материал диссертации» опубликован в 17-ти работах, не входящих в список из 23-х работ, материал которых «имеет прямое отношение к тексту диссертации»?

В следующем абзаце автор детально описывает с кем в соавторстве были написаны какие из разделов диссертации. Диссертация на соискание доктора наук – это не коллективный труд. Звание присуждается конкретному соискателю, а не коллективу авторов. Поэтому разделы диссертации должны быть написаны автором собственноручно. Вероятно, автор подразумевал, что результаты, изложенные в соответствующих разделах, были получены в соавторстве с другими исследователями, при этом соответствующие разделы, все же, писал он сам.

В ряде мест встречаются опечатки, несколько затрудняющие восприятие текста. Например, на стр. 26 написано: «Ответ на них затруднён колоссальным числом возможных генотипов, которое делает прямое измерение их приспособленности невозможным даже на постоянном адаптивном ландшафте; а также разнообразие возможных изменений этого ландшафта». Разнообразием? Иногда встречаются неудачные или неточные выражения: «Такие изменения, по-видимому, обычно связаны с изменением **аминокислот** в других

сайтах того же гена...» (стр. 4). По всему тексту автореферата автор активно употребляет англицизм «сайт», который, хотя бы в ряде случаев, было бы хорошо заменить термином «позиция».

В целом, текст автореферата оставляет очень приятное впечатление – написан грамотно, понятно и четко.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, выводы диссертации обоснованы фактическим материалом. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, обладает теоретической и потенциальной практической значимостью.

Диссертационная работа Г.А. Базыкина отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, открывая новое направление в исследовании молекулярной эволюции, а диссертант, несомненно, заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика.

Главный научный сотрудник лаборатории биологически активных наноструктур Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук,
профессор

А.С. Карягина-Жулина

08.06.2018

Москва, 123098, ул. Гамалеи, д. 18
Тел. +7 (499) 193-30-01, e-mail: akaryagina@gmail.com
Карягина-Жулина Анна Станиславовна

Подпись Карягиной-Жулиной А.С. удостоверяю

Ученый Секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ученый секретарь
кандидат биологических наук



Д.К. Кожевникова