

## ОТЗЫВ

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

Все более широкое применение технологий высокопроизводительного секвенирования и лавинообразное накопление колоссальных объемов информации о первичной структуре геномов и протеомов, с одной стороны, сформировали предпосылки развития нового спектра биологических дисциплин и, в то же время, потребовали создания адекватного математического аппарата и принципиально новых систем анализа баз данных секвенирования. Среди новых направлений современной биологии, возникших в «постгеномную эру», сравнительная и эволюционная геномика отличается особой сложностью проблематики, ввиду неоднозначности взаимосвязей между генетической вариабельностью и её фенотипическим проявлением в меняющихся условиях внешней среды. Поэтому, успешность решения задач эволюционной геномики определяется наличием и мощностью биоинформатического инструментария. Диссертационная работа Г.А. Базыкина посвящена разработке подобного инструментария и его применению для глубокого и разностороннего анализа эволюционных изменений белок-кодирующих генов широкого спектра живых организмов. Актуальность тематики диссертации несомненна. Следует, также, подчеркнуть высокую конкурентность выбранной автором области исследований и тот факт, что приоритет А.Г. Базыкина в разработке оригинальной методологии исследования и установлении важнейших закономерностей эволюции геномов живых систем подтвержден внушительной серией публикаций в ведущих международных журналах.

Методологической основой диссертационной работы стала созданная автором целостная концепция «однопозиционных адаптивных ландшафтов (ОПАЛ)», которая позволяет исследовать структуру и свойства поверхности приспособленности генотипов через построение и анализ функции приспособленности отдельных сайтов, в данном случае – триплетов, кодирующих каждую из двадцати аминокислот, генома. По результатам сравнительного полногеномного анализа внутри- и межвидовой изменчивости патернов белок-кодирующих генов Г.А. Базыкин доказал непостоянство однопозиционных адаптивных ландшафтов во времени и вывел основные характеристики эволюционно стабильных и переменных ОПАЛ. Признавая естественные ограничения однопозиционного подхода к описанию полной поверхности приспособленности, автор убедительно продемонстрировал исключительную результативность применения концепции ОПАЛ к решению разнообразных проблем эволюционной биологии. Одной из таких проблем является выявление определяющего воздействия внешней среды – разных видов отбора, либо геномного окружения – внутривидовой вариабельности, на

эволюционные изменения аминокислотной последовательности белков. С использованием оригинального подхода, сопоставляющего внутривидовую изменчивость функционально значимых и селективно нейтральных сайтов для выявления действия (прошлого или настоящего) естественного отбора, диссертант определил различную динамику доли адаптивных замещений в кодирующих областях геномов линий *D.melanogaster* и *H.sapiens*. При этом установлено действие отрицательного отбора на недавно замещенные предковые аллели в функционально важных сайтах, а также показано, что сила положительного отбора максимальна в наиболее консервативных участках кодирующих последовательностей: он ускоряет эволюцию в консервативных сегментах генов в 40 раз, тогда как в быстро эволюционирующих участках – в 5 раз.

Другая группа важнейших результатов получена диссертантом при исследовании последствий мультилокусных внутри- и межгенных взаимодействий на форму ОПАЛов различных аминокислотных сайтов. В ходе выполнения этой части диссертационной работы предложен новый филогенетический метод выявления эпистатических взаимодействий с учетом возможных реассортаций между физически разобщенными фрагментами генома. Особый интерес, с точки зрения практической эпидемиологии, может представлять реконструкция эволюционных событий, в результате которых эпистаз между генами поверхностных белков вируса гриппа H3N2 привел к возникновению устойчивого к озельтамивиру штамма.

Заключая вышесказанное, считаю, что автореферат и представленные публикации полностью отражают содержание диссертации Г.А. Базыкина «Положительный и эпистатический отбор в эволюции аминокислотных последовательностей», сама диссертация превосходит требования «Положения о присуждении ученых степеней», а Георгий Александрович Базыкин безусловно заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук.

Руководитель лаборатории  
сравнительной и функциональной геномики  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Институт биоорганической  
химии им. академиков М.М.Шемякина и  
Ю.А.Овчинникова Российской академии наук  
(ИБХ РАН) д.б.н., проф.



Ю.Б. Лебедев

«18» июня 2018г.

«подпись Ю.Б. Лебедева заверяю»  
Ученый секретарь ИБХ РАН  
д.ф.-м.н., проф.



В.А. Олейников