



ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Клинк Галины Викторовны

«Расположение аминокислотных замен на эволюционном дереве как показатель изменчивости однопозиционного адаптивного ландшафта»,

представленную на соискание степени кандидата биологических наук по специальности

03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Одним из самых актуальных нерешенных вопросов современной биологии и медицины является относительно точное предсказание фенотипа индивидуума на основании полных данных о его генотипе. Эта проблема многогранна и требует комплексного подхода в изучении, так как на формирование фенотипа влияет большое количество факторов, важнейшими из которых являются фенотипические эффекты нарушений в отдельных генах и фитнесы каждого из генетических вариантов, эпистатические взаимодействия между генетическими вариантами, эпигентические изменения, взаимодействия между генетическими вариантами и окружающей средой. На настоящий момент активные исследования роли в формировании фенотипа ведутся для каждого из вышеперечисленных факторов.

Диссертационная работа Галины Викторовны Клинк посвящена исследованию изменчивости ландшафта приспособленности аминокислотных остатков в процессе эволюции и состоит из трех отдельных частей. Исследование продолжает серию научных работ, посвященных изучению роли эпистатических взаимодействий в эволюции белков и оценке динамики изменения фитнеса отдельных аминокислотных остатков и безусловно является актуальным.

Работа представлена на 115 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав с результатами работы, выводов, благодарностей, библиографии, содержащей 99 наименования и 14 приложений. Работа включает в себя 25 рисунков и 2 таблицы. По материалам диссертации опубликовано 2 работы в рецензируемых международных журналах и 1 препринт, создан 1 веб-сервис, результаты работы представлены на 4 международных и 1 российской конференции.



В первой части (Глава 2) проведено исследование разницы в филогенетическом расстоянии между аминокислотными заменами, происходящими параллельно и дивергентными аминокислотными заменами и показано, что это расстояние для параллельных замен в среднем на 20% меньше, чем у дивергентных, и что параллельные замены часто кластеризуются у близких видов. В качестве объекта исследования были выбраны митохондриальные белки видов *Opisthokonta*.

Во второй части (Глава 3) на этом же объекте исследования показано, что замены на аминокислоты, присутствующие в человеческой популяции в митохондриальных белках человека чаще происходят в видах, более близкородственных человеку.

В третьей части (Глава 4) представлен оригинальный метод определения аминокислот, приспособленность которых отличается между видами, и с его помощью определены сайты с переменным адаптивным ландшафтом в вирусных белках и создан веб-сервис с информацией об аминокислотах, меняющих приспособленность между вирусными подтипами А, В и С поверхностного белка вируса иммунодефицита человека 1 (ВИЧ1).

Новизна полученных результатов и их научная и практическая ценность заключается в следующем:

1. Подтверждена гипотеза об изменчивости ландшафта приспособленности митохондриальных белковых последовательностей.
2. Произведена оценка скорости изменения ландшафта приспособленности, по порядку совпадающая со скоростью аминокислотных замен.
3. Впервые предложен метод определения аминокислот, фитнес которых меняется между близкородственными видами. При наличии достаточного количества индивидуальных последовательностей метод позволяет идентифицировать позиции и аминокислоты, которые следует таргетировать при поиске различий в особенностях заражения, течения инфекции и ответа на лечение между разными штаммами вирусов.

Из недостатков работы можно отметить следующие:

1. В главе 1 не ясна роль в анализе выравниваний митохондриальных белков из статьи Breen, et al, 2012 и необходимость их использования.



2. В главе 1 (Рисунок 9) наблюдается небольшой избыток числа параллельных к числу дивергентных замен на близких филогенетических расстояниях в данных симуляции, что, безусловно, подозрительно. Не очевидно, были ли данные симуляции также скорректированы относительно структуры генетического кода.
 3. В главе 2 в анализе митохондриальных патогенных вариантов присутствует существенный изъян. Тогда как роль эпистаза и изменчивости ландшафта приспособленности в эволюции белковых последовательностей, безусловно, значительна, нельзя преуменьшать также роль постоянного отбора. Выводы базируются на тех позициях в вырывании, в которых присутствуют хотя бы по одной параллельной и дивергентной замене, тем самым производится допущение, что патогенная аминокислота, наблюдаемая у человека, должна иметь достаточно высокий фитнес хотя бы в одном из других видов, что, вероятнее всего, неправда для подавляющего числа патогенных вариантов с менделевским типом наследования, о чем свидетельствует также число исследуемых патогенных вариантов (6), тогда как по состоянию на сентябрь 2020 года в курируемой базе патогенных вариантов MITOMAP присутствует 40 патогенных аминокислот с минимум 2 ссылками, все из которых связаны с менделевскими наследственными заболеваниями. Минимум два из описанных в главе 2 шести патогенных вариантов связаны же с многофакторными заболеваниями.
- Встает вопрос о верности определения патогенности исследуемых вариантов, и на настоящий момент описанные в главе 2 варианты MT-ND1 V113A, MT-CO3 V91A и MT-ND6 I33V находятся в базе данных доброкачественных полиморфизмов MITOMAP, а также классифицированы доброкачественными в открытой базе данных патогенных вариантов clinvar, что согласуется с рекомендациями по определению патогенности вариантов ACMG.
- Таким образом, весьма сомнительными представляются существование выборки истинно патогенных вариантов, удовлетворяющих заданным условиям (наличие минимум одной параллельной и одной дивергентной замены), и соответственно, выводы о динамике ландшафта приспособленности этого типа вариантов.



ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ –
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕДИАТРИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ю.Е.ВЕЛЬТИЩЕВА
ФГАОУ ВО РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

Тем не менее, указанные недостатки не снижают ценности полученных результатов, и не носят принципиального характера. Работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов и подходов.

Диссертационная работа Галины Викторовны Клинк «Расположение аминокислотных замен на эволюционном дереве как показатель изменчивости однопозиционного адаптивного ландшафта» является законченной научно-квалификационной работой и отвечает требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 №842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 30.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент

Поволоцкая Инна Сергеевна, PhD

Заведующая лабораторией клинической геномики и биоинформатики научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

125412 Россия, Москва, ул.Талдомская, 2

Телефон: +79153738628,

E-mail: ipovolotskaya@gmail.com

