

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Клинк Галины Викторовны «Расположение аминокислотных замен на эволюционном дереве как показатель изменчивости однопозиционного адаптивного ландшафта»**, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Основные научные результаты и их актуальность. Диссертационная работа Г. В. Клинк посвящена исследованию неслучайности фиксации аминокислотных замен в эволюции на примере двух крупных филогенетических доменов - заднежгутиковых и вирусов, а также тому, как эта неслучайность отражает адаптивный ландшафт, параметр, используемый в эволюционной биологии для визуализации связи генотипа (в данном случае – несинонимичных замен) и приспособленности, отражающейся в репродуктивном успехе. Работа имеет первостепенное теоретическое значение, поскольку в настоящее время накоплены огромные массивы геномных данных по большому числу видов, которые остаются малоисследованными, кроме того, обогащаются знания по связи конкретных аминокислотных и нуклеотидных замен с фенотипическими эффектами (особенно у человека и его патогенов). Этим хорошо объясняется выбор объектов – первая глава посвящена анализу закодированных в митохондриях белков заднежгутиковых, вторая сосредоточена на функционально значимых вариантах аминокислотных замен митохондриальных белков с разной степенью патогенности у человека, а третья - на быстро эволюционирующих поверхностных белках ВИЧ и вируса гриппа. В случае анализа адаптивного ландшафта мтДНК человека и вирусов, несомненно, прослеживается прикладной аспект исследования с возможностями предсказания степени патогенности тех или иных замен. Галина Викторовна использует широкий набор современных биоинформатических подходов, используя накопленный материал из открытых баз данных, проводя необходимые симуляции молекулярных процессов *in silico* и валидации полученных измерений. Две работы по теме диссертации опубликованы в ведущих международных научных журналах первого квартиля с импакт-фактором выше 2 (необходимо подчеркнуть, что в обеих статьях соискатель – первый автор).

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, достоверность полученных результатов. Выносимые на защиту научные положения основаны на анализе обширного материала из открытых баз данных. В ходе работы разработаны модели эволюции генома, подтверждающие изменчивость однопозиционного адаптивного ландшафта и предложены новые подходы для поиска сайтов с непостоянными ОПАЛами. Корректность методов не вызывает сомнения и подтверждается хорошим рейтингом опубликованных по теме диссертации работ. Достоверность результатов подтверждается их воспроизведением с помощью разных подходов, а при анализе разных наборов данных использовался тщательный статистический анализ.

Общая оценка работы. Диссертация состоит из 115 страниц (включая 12 страниц приложений), оформлена по стандартной схеме и содержит все необходимые разделы, содержит 25 иллюстраций и 2 таблицы.

При прочтении главы «Введение» создается хорошее понимание актуальности темы исследования, автор выделяет в отдельные разделы цели и задачи, научную новизну и практическую значимость, суммирует основные результаты и положения, выносимые на защиту, кратко останавливается на объектах и методах, а также уточняет, как результаты были представлены научному сообществу.

Первая часть обзора литературы посвящена изменчивости однопозиционных ландшафтов у разных организмов, вторая – отражению адаптивного ландшафта в расположении замен в белках, а третья – разнообразию как экспериментальных, так и аналитических подходов и методов исследования адаптивного ландшафта. В целом, обзор литературы основан на относительно недавних достижениях эволюционной биологии и биоинформатики и многие довольно сложные разделы написаны понятно даже для неспециалистов. Глава заканчивается разделом «Заключение», где логично обосновывается актуальность исследования.

В трех главах диссертации автор описывает основные результаты работы и детально их обсуждает. В главе 2 автор оценивает вариабельность однолокусных адаптивных ландшафтов митохондриальных белков Opisthokonta (и отдельно Metazoa) с помощью анализа взаиморасположения аминокислотных замен на филогенетических деревьях, в главе 3 – вариабельности приспособленности аллелей митохондриальных белков человека, а в главе 4 – адаптивные ландшафты замен в белках вирусов человека – белка оболочки ВИЧ1 и гемагглютинина вируса гриппа. Все главы хорошо структурированы, каждая включает разделы «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» и заканчивается «Заключением». Эти главы содержат достаточное количество иллюстраций, облегчающих восприятие полученных данных.

Раздел «Выводы» содержит три пункта, соответствующие каждой из глав основной части работы. Они довольно хорошо сформулированы, соответствуют защищаемым положениям и отлично согласуются с результатами.

Основные результаты диссертационной работы кратко излагаются в автореферате, там присутствуют все выводы и список публикаций по теме исследования (помимо относительно недавних публикаций в реферируемых журналах список включает тезисы международных конференций).

В целом, диссертация и автореферат написаны грамотно и логично, содержат минимальное количество ошибок и опечаток.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Все представленные данные получены впервые, опубликованы в научных журналах и представлены на отечественных и международных конференциях. Безусловно, обнаруженные особенности молекулярной эволюции геномов, и ее связи с приспособленностью имеют первостепенное фундаментальное значение и могут быть применены для решения широкого круга задач молекулярной генетики, поскольку имеют предсказательный характер. Разработанный метод поиска замен белков патогенных вирусов, отличающихся повышенной приспособленностью, имеет прикладное значение, поскольку может быть применен для сканирования и теоретической оценки патогенности разных штаммов вирусов.

Общие замечания.

На стр. 5 «Число потомков, оставляемых особью – ее приспособленность» - приспособленность может быть определена шире и включать не только индивидуальную, но и совокупную приспособленность, обусловленную групповым отбором.

Возможно, текст бы сильно упростило введение понятия «аминокислотного сайта», или «варианта аминокислотного остатка в сайте», тогда фразы вроде «поиска аминокислот, приспособленность которых неодинакова у разных видов» или «наблюдать патогенную для человека аминокислоту» звучали бы менее двусмысленно.

Стр. 8 «Кластеризация на филогении» - лучше говорить про кластеризацию на филогенетическом древе.

Стр. 18. «В связи с развитием методов высокопроизводительного секвенирования, такие данные сейчас можно найти для некоторых белков, например, белков клеточных органелл». Стоило бы уточнить, что в данной работе исследованы только белки органелл, закодированные в митохондриальном геноме, так как некоторые белки органелл кодируются в ядре. Кроме того, выбор этих белков можно обосновать не только их широкой доступностью для большого числа организмов (ядерных уже тоже немало), но и отсутствием паралогов в результате дупликаций генов и геномов.

Опечатки в видовых названиях: на стр. 21 «*Aequorea 21erevisi*» - должно быть «*A. victoria*», на стр. 22 «*Saccharomyces 22erevisiae*» - должно быть “*S. cerevisiae*”.

Стр. 32 «хордовых, нехордовых и грибов.» Нехордовые не являются монофилетическим таксоном. Не очень понятно, зачем для парафилетической группы строить матрицу характерных замен.

Стр. 39 «это означает, что наш результат не вызван структурой генетического кода», тут, скорее всего, идет речь о предпочтении кодонов, а не о структуре генетического кода.

В главе 2 даже в названии главы имеется противопоставление двух таксонов - Metazoa и Opisthokonta, чего следует избегать, поскольку первый таксон входит в состав второго. Кроме того, латинские названия таксонов высокого порядка не следует выделять курсивом.

Для глав 2 и 3 хотелось бы добавить в обсуждение, как полученные модели варибельности ОПАЛ могут быть перенесены на ядерные белки, ведь они составляют значительно большую долю функционального генома эукариот.

В главе 3 автор справедливо замечает, что мутации митохондриальных белков могут иметь разную степень патогенности, но стоило бы отметить, что эта патогенность может развиваться с возрастом и таким образом не сильно влиять на приспособленность, а также может быть по-разному выражена в зависимости от контекста ядерного генома.

Предложение в выводе 3 «Список таких аминокислот для поверхностного белка из подтипов А, В, С ВИЧ-1 представлен в виде веб-сервера» несет информацию о полезном прикладном результате работы, но не является научным выводом.

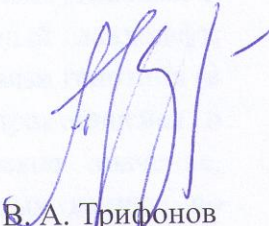
Однако эти замечания не носят принципиальный характер и не умаляют научно-практической значимости диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Клинк Галины Викторовны «Расположение аминокислотных замен на эволюционном древе как показатель изменчивости однопозиционного адаптивного ландшафта», выполненная в Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук, представляет собой цельное и законченное исследование, в котором тщательно изучена изменчивость однопозиционных адаптивных ландшафтов как на примере белков митохондрий Opisthokonta, так и белков патогенных вирусов человека. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. Автореферат достаточно полно отражает объем и

содержание работы. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и качеству научных публикаций представленная работа соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ, а автор диссертации, Клинк Галина Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией сравнительной геномики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН
д.б.н.



В. А. Трифонов

08.09.2020

Подпись д.б.н. В.А. Трифонова заверяю
Ученый секретарь ИМКБ СО РАН, к.б.н.



Л. Г. Ахмерова

08.09.2020

Специальность, по которой официальным оппонентом была защищена диссертация:
03.01.07 – молекулярная генетика.

Адрес места работы:

ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

Пр. Ак. Лаврентьева, 8/2

630090 г. Новосибирск

Тел: +7 (383)3639078

<http://www.mcb.nsc.ru> E-mail: vlad@mcb.nsc.ru