

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Иванова Тимофея Михайловича «Альтернативный сплайсинг тандемно дублированных экзонов», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 -- «математическая биология, биоинформатика»

Диссертационная работа Иванова Тимофея Михайловича посвящена изучению эволюционных процессов, а именно тандемных дубликаций, приводящих к образованию взаимоисключающих экзонов, и их связи с альтернативным сплайсингом и вторичной структурой РНК. Тандемные дубликации являются одним из основных механизмов расширения разнообразия аминокислотных последовательностей белков и играют важную роль в патогенезе заболеваний человека. В обсуждаемом исследовании предложен подход к изучению внутригенных тандемных дубликаций, основанный на классических методах биоинформатики, таких как выравнивание нуклеотидных последовательностей и предсказание вторичной структуры РНК, с модификациями, необходимыми для решения поставленных задач. А именно, нуклеотидные последовательности экзонов генов человека, дрожжей, и червя, выравниваются на нуклеотидные последовательности содержащих их генов для нахождения гомологичных участков, соответствующих тандемным дубликациям. На основании этой информации вычисляется введенный автором диссертации коэффициент дубликации, который отражает степень распространенности тандемных дубликаций в генах и геномах.

В автореферате показано, что тандемные дубликации экзонов широко распространены не только в кодирующих, но также и в нетранслируемых областях генов животных, а также сообщается о неизвестных ранее тандемных дубликациях экзонов в геноме человека, которые экспрессируются в различных тканях (по экспрессионным данным консорциума GTEx). На основании предсказаний вторичной структуры РНК показывается, что интроны в кластерах взаимоисключающих экзонов склонны образовывать конкурирующие структуры, состоящие из одного общего (докерного) и множества комплементарных ему (селекторных) сайтов. На основании этих наблюдений выдвигается гипотеза о том, что взаимоисключающий тип сплайсинга, характерный для тандемно дублированных экзонов, является закономерным следствием тандемных дубликаций из-за одновременной дубликации интронных вторичных структур РНК, при которой образуются докерные и селекторные сайты. Это предположение логично обобщает многие известные из литературы примеры взаимоисключающего сплайсинга экзонов, регулируемые конкурирующими структурами РНК. В автореферате приводятся схемы таких дубликаций, убедительно объясняющие происхождение конкурирующих структур, в

некоторых случаях с образованием псевдоузлов. В заключение, в автореферате приводится описание одного конкретного случая – кластера взаимоисключающих экзонов гена *Ate1*, кодирующего аргинилтрансферазу 1 человека.

Автореферат написан в целом ясно, результаты работы четко представлены и снабжены необходимыми иллюстрациями. Из недостатков следует отметить чрезвычайно мелкий шрифт на некоторых картинках, особенно в примерах тандемных дупликаций в нетранслируемых областях, а также использование отдельных неудачных, на мой взгляд, выражений, без изменений повторяющих англоязычные термины. Например, в работе используется выражение «геном браузер» – оборот «геномный браузер» звучит значительно лаконичнее.

По материалам диссертации опубликовано семь печатных работ, три из которых представляют собой публикации в высокорейтинговых журналах, и в двух из них соискатель является первым автором. Список литературы автореферата содержит 25 цитирований. Используемые в работе методы не вызывают сомнения, а полученные результаты являются достоверными.

Таким образом, представленный автореферат свидетельствует, что обсуждаемая диссертационная работа полностью удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Иванов Тимофей Михайлович, заслуживает присуждения соответствующей ученой степени.

Старший научный сотрудник,
руководитель группы биоинформатики
отдела вычислительной системной биологии ИОГен РАН,
кандидат биологических наук,

24.11.2022



И. И. Артамонова

Подпись И.И. Артамоновой заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,
доктор биологических наук,



И.И. Горячева