

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

Сеплярского Владимира Борисовича

«Паттерны и молекулярные механизмы мутагенеза у эукариот»

на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика»

Изучение молекулярных механизмов мутагенеза является одной из фундаментальных задач современной молекулярной биологии. Несмотря на прогресс в понимании процессов мутирования, мало известно об особенностях мутационных процессов в участках генома сильно подверженных мутированию, т.н. горячих точках мутагенеза. Кроме того, недостаточно изучены сложные мутации – замены, затрагивающие одновременно несколько сайтов. Работа В.Б. Сеплярского посвящена изучению этого вопроса: в ней представлен анализ горячих точек мутагенеза в геномах *Homo sapiens* и *Drosophila melanogaster*. В работе изучено соотношение различных типов мутаций в горячих точках мутагенеза и расширены предыдущие работы по динуклеотидным мутациям. Исследованы особенности работы полимеразы зета и показано, что её активность зависит от времени репликации и, вероятно, приводит к тяжёлым генетическим заболеваниям: синдрому Костелло и амиотрофическому латеральному склерозу.

В автореферате содержится вся необходимая информация об актуальности работы, ее целях и задачах, научной новизне и практической значимости. Основные результаты работы представлены на 14 рисунках и в 4 таблицах. Общий объем автореферата составляет 27 страниц, включая список публикаций. Учитывая большое количество рисунков и таблиц, автореферат содержит немного текста, что, к сожалению, затрудняет понимание деталей работы. Содержание работы разбито на 4 раздела. В первом разделе изучается изменчивость локальной скорости мутирования. Показано, что мутация попадает в сайт, содержащий другую мутацию, в 3.5, 2.5 и 1.4 раза чаще у *D. melanogaster*, *H. sapiens* и *S. coturnice*, соответственно, что говорит о сильной гетерогенности скорости мутирования на уровне однонуклеотидных позиций. Второй раздел посвящен изучению локальной изменчивости отношения транзиций к трансверсиям. Показано, что соотношение транзиций и трансверсий смещается в сторону трансверсий в сайтах поблизости от трансверсий и в сайтах, содержащих трансверсию. В третьем разделе рассматриваются мультинуклеотидные замены в эволюции приматов и *Drosophila*. Показано, что доля мутаций, затрагивающих 2 сайта на расстоянии до 10 нуклеотидов составляет 5.6% и 2.3% от однонуклеотидных мутаций у *D. melanogaster* и *H. sapiens*. Четвертый раздел посвящен использованию динуклеотидной мутационной подписи для изучения свойств полимеразы зета. Показано, что активность полимеразы зета связана со временем репликации, она в 1.4 раза интенсивнее работает на нетранскрибируемой цепи и делает мутации, приводящие к синдрому Костелло и амиотрофическому латеральному склерозу.

В тексте содержится достаточно большое количество грамматических и пунктуационных ошибок, которые, однако, не затрудняют понимание изложенного материала. Кроме того, есть несколько замечаний:

1. Латинское название вида человека разумного во многих местах написано как *H. sapience*, и лишь в подписях рисунках написано правильно - *H. sapiens*.

2. В таблице 3 было бы полезно видеть не только отношения частот, но и абсолютные значения транзиций и трансверсий. Хотя p-values получились хорошими и говорят о значимости результата, абсолютные значения помогли бы в этом убедиться.
3. Латинское название *S. commune* не расшифровывается в тексте, при этом не являясь общеупотребимым.
4. На рисунках 6 и 7, а также в тексте, отсутствует информация о доверительных интервалах и p-values. Поэтому невозможно судить о значимости найденных отличий между спектрами частот для транзиций и трансверсий.
5. В тексте часто встречается сокращение «пол зета» (видимо, полимераза зета), которое нигде не расшифровывается.

Данные замечания несколько не влияют на общий высокий уровень работы В.Б. Сеплярского. Работа производит хорошее впечатление и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика». Результаты работы опубликованы в 5 статьях в высокорейтинговых международных журналах (причем в трех из них В.Б. Сеплярский является первым автором, и в одной – последним), и доложены на российских и международных конференциях.

В.Б. Сеплярский безусловно заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук.

30 ноября 2015 г.

Научный сотрудник,
Сколковский институт науки и технологий,
кандидат биологических наук


/Храмеева Е.Е./

143026, Москва, Территория Инновационного Центра “Сколково”, улица Нобеля, д. 3

Телефон: +7 (495) 280 14 81 доб. 3413

Электронная почта: e.khrameeva@skoltech.ru

*Подпись уполномоченного
И.И. Шубина*

*Директор по управлению персоналом
и операционным вопросам*

