

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мустафин З. С. «Разработка комплекса программ для анализа эволюционных характеристик генных сетей», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика

Диссертационная работа З.С. Мустафина посвящена исследованию эволюционных характеристик генов и генных сетей с помощью разработанных для решения этой задачи компьютерных методов на основе филостратиграфического анализа, который позволяет определить возраст гена через оценку времени возникновения его ортологов.

Актуальность работы заключается в том, что существующие методы нацелены на отдельные гены, а не сети, контролирующие формирование фенотипа, и филостратиграфический анализ генов и генных сетей, связанных с заболеваниями человека различной природы, не проводился.

В задачи работы входила разработка компьютерных программ Orthoscape и Orthoweb для определения эволюционного возраста генов, кодирующих белки, в составе генных сетей, анализ особенностей эволюционной изменчивости генных сетей заболеваний человека, представленных в базе данных KEGG, а также эволюционных особенностей генов, ассоциированных с различными типами абиотического стресса у *Arabidopsis thaliana*.

Результаты исследования могут быть использованы для анализа таких эволюционных характеристик, как возраст гена и степень давления отбора на ген, что позволяет определить, какие гены в тех или иных процессах являются наиболее эволюционно древними/молодыми и в то же время, являются ли эти гены консервативными или же, наоборот, изменчивыми. В сочетании с генной сетью эта информация позволяет выделить целые кластеры генов, интересных для более подробного исследования.

В работе предложен Orthoscape — приложение Cytoscape для анализа эволюционных характеристик генных сетей. Для поиска гомологов используется база данных KEGG и отбор по различным параметрам. Для анализа эволюционных характеристик реализованы индексы PAI и DI, для исследования эволюции на макроэволюционном и микроэволюционном уровне, соответственно. Для анализа функционально связанных групп генов, не объединенных в сеть, разработано приложение Orthoweb, для которого достаточно стандартного веб-браузера не требующее установки Cytoscape. Orthoscape является самым скачиваемым приложением к Cytoscape 3 с тегом evolution (10855 скачиваний на начало октября 2021 года).

На основе результатов анализа сетей из базы данных KEGG, связанных с заболеваниями человека, были выявлено, что сети, в которых максимальное (по сравнению с другими сетями) среднее значение PAI, как правило, принадлежат к группе Immune diseases, а самое высокое значение PAI у сети Asthma. Сети, в которых минимальное относительно других сетей среднее значение PAI, как правило, принадлежат к группе Substance dependence, а самое низкое значение PAI у сети Nicotine addiction. Между индексами PAI и DI наблюдается высокая и достоверная корреляция ($r=0,876$, $p\text{-value}<1,8\times10^{-26}$), т.е., чем меньше эволюционный возраст генов, тем больше уровень их генетической изменчивости. Показано, что выборки генов *A. thaliana*, ассоциированных с ответом на холодовой, солевой, тепловой, осмотический, оксидативный, водный, световой стрессы, достоверно обогащены эволюционно древними и консервативными генами.

Незначительное замечание, не влияющее на общую высокую оценку работы, заключается в отсутствии сравнения полученных результатов с результатами других приложений для филостратиграфического анализа генов, которые можно было назвать при упоминании факта их существования в разделе об актуальности темы исследования.

Работа З.С. Мустафина, безусловно, находится на современном уровне в области компьютерного эволюционного анализа генных сетей. Все основные результаты диссертации

опубликованы в рецензируемых журналах и обсуждались на научных отечественных и международных конференциях и симпозиумах.

Сформулированные в диссертационной работе З.С. Мустафина научные положения и выводы обоснованы расчетами и не вызывают сомнений. Результаты ясно описаны в тексте и достаточно хорошо представлены на рисунках и в таблицах.

По актуальности поставленных цели и задач, методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика.

к.б.н, доцент, высшая школа прикладной математики и вычислительной физики, ФизМех, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», 195251, Санкт-Петербург, Политехническая 29, корп. АФ (НИК), АЗ.28, тел. +7(812)290-9642, e-mail: kozlov_kn@spbstu.ru

Козлов Константин Николаевич

