

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01 (Д 003.011.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13 октября 2021 г. № 21

О присуждении Мустафину Захару Сергеевичу (гражданин РФ)
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Мустафина З.С. «Разработка комплекса программ для анализа эволюционных характеристик генных сетей» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, принята к защите 23.06.2021 г, протокол № 11, Диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Мустафин Захар Сергеевич, 25 июля 1991 года рождения, в 2014 году окончил Факультет естественных наук Новосибирского государственного университета, с присуждением степени магистра по направлению подготовки «биология». В 2018 году окончил очную аспирантуру

ИЦиГ СО РАН по направлению подготовки «06.06.01 Биологические науки». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в секторе компьютерного анализа и моделирования биологических систем ИЦиГ СО РАН.

Диссертация выполнена в секторе компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Лашин Сергей Александрович, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего сектором компьютерного анализа и моделирования биологических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Щербаков Дмитрий Юрьевич** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией геносистематики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Лимнологический институт СО РАН», г. Иркутск.
2. **Штокало Дмитрий Николаевич** – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории моделирования сложных систем Института Систем Информатики им. А.П. Ершова СО РАН, г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», р.п. Кольцово. В своём положительном отзыве,

подписанном кандидатом биологических наук Денисом Викторовичем Антонцом, старшим научным сотрудником теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и утверждённом генеральным директором ГНЦ ВБ «Вектор», д.б.н. Максютковым Р.А., указала, что «Диссертационная работа Мустафина З.С. «Разработка комплекса программ для анализа эволюционных характеристик генных сетей» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени - кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика. Отзыв на диссертацию и автореферат Мустафина Захара Сергеевича обсужден и принят на заседании Ученого совета Федерального Бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты Прав потребителей и благополучия человека» (Протокол № 7 от 24.09.2021 г.).»

Соискатель имеет всего 43 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 16 работ общим объемом 63 страницы, из них в рецензируемых научных изданиях (Wos, Scopus) опубликовано 3 работы, 1 авторское свидетельство и 12 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций. Во всех опубликованных работах личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Мустафин З.С., Лашин С.А., Матушкин Ю.Г. Филостратиграфический анализ генных сетей заболеваний человека // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2021. 25(1). - 46-56. - DOI: 10.18699/VJ21.006. (Q3 SCOPUS, IF 0.181)

2. Mustafin Z.S., Zamyatin V.I., Konstantinov D. K., Doroshkov A. V., Lashin S. A., Afonnikov D. A. Phylostratigraphic Analysis Shows the Earliest Origination of the Abiotic Stress Associated Genes in *A. thaliana* // Genes. – 2019. 10(12). - 963. - DOI: 10.3390/genes10120963. (Q2 WOS, IF 3.822 и Q2 Scopus, SJR 1.34)

3. Mustafin Z.S., Lashin S.A., Matushkin Yu.G., Gunbin K.V., Afonnikov D.A. Orthoscape: a cytoscape application for grouping and visualization kegg based gene networks by taxonomy and homology principles // BMC Bioinformatics. – 2017. 18:427. - DOI: 10.1186/s12859-016-1427-5. (Q1 WOS, IF 3.213 и Q1 Scopus, SJR 1.57)

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:

1. Сорокин А.А. – к.ф.-м.н., преподаватель департамента молекулярной и биологической физики Московского физико-технического института (национального исследовательского университета) (г. Москва).
2. Букин Ю.С. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории геносистематики ФГБУН Лимнологического института СО РАН (г. Иркутск). Замечания: 1.«Ссылки на репозиторий для скачивания программы Orthoscape приведены в разделе методы работы. Ссылку на скачивание и (или) доступ к комплексу Orthoweb мне не удалось обнаружить в автореферате. Для читателей было бы удобнее, если бы эти ссылки содержались в защищаемых положениях или выводах работы». 2.«В работе для охарактеризования генов в генных сетях применяется показатель dN/dS. У этого показателя имеется ряд ограничений. При его использовании исследователь должен убедиться, что в сравниваемых последовательностях синонимичные сайты не находятся в состоянии насыщения заменами. При наличии насыщения заменами синонимичных сайтов наблюдается резкое увеличение значения dN/dS без воздействия отбора и фиксации адаптивных

замен. Из автореферата непонятно, оценивал ли автор работы наборы данных на насыщение заменами синонимичных сайтов перед расчетом dN/dS ».

3. Козлов К.Н. – к.б.н., доцент высшей школы прикладной математики и вычислительной физики, ФизМех, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (г. Санкт-Петербург). Замечание: «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».

4. Клепикова А.В. – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории геномики растений Института проблем передачи информации им. Харкевича РАН (г. Москва). Замечания: 1.«При изучении видов, в таксономическое положение которых вносятся коррективы, индекс PAI будет меняться. Не будет ли это существенно исказить данные»? 2.«Индекс дивергенции DI, как сказано в автореферате, должен рассчитываться для близкородственных таксонов. Какая степень близости имеется ввиду»?

5. Богомаз Д.И. – к.б.н., доцент Института биомедицинских систем и технологий, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (г. Санкт-Петербург).

6. Трифонова Е.А. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного

учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оба оппонента являются компетентными специалистами в области математической биологии и биоинформатики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из крупнейших биотехнологических центров в России, прикладные исследования которого направлены на разработку эффективных средств и методов профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний, создание и совершенствование биотехнологий производства средств противодействия инфекционным патогенам, и в этих аспектах представленная диссертационная работа и полученные в ней результаты могут вызвать интерес.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны программы Orthoscape и Ortrhoweb, позволяющие проводить анализ эволюционных характеристик генных сетей различных видов организмов, в том числе связанных с генетическими заболеваниями у человека, с использованием таких параметров, как филостратиграфический индекс и индекс дивергенции, отражающих возраст генов и уровень их изменчивости. **Доказано**, что средний эволюционный возраст генов и уровень их генетической изменчивости взаимосвязаны – чем меньше эволюционный возраст генов, тем больше уровень их генетической изменчивости.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые, с использованием информации из базы данных KEGG Pathway, **изучены** эволюционные особенности строения генных сетей, связанных с заболеваниями иммунной системы человека, различными типами рака, зависимостями от веществ, вызывающих привыкание, а также защиты человека от инфекционных заболеваний. **Показано**, что генные сети, ассоциированные с заболеваниями

иммунной системы человека и инфекциями, вызванными паразитами, обогащены эволюционно молодыми генами, тогда как генные сети формирования зависимостей человека от веществ, вызывающих привыкание, и специфических форм рака, обогащены эволюционно древними генами.

Изучены эволюционные особенности генных сетей, ассоциированных у *Arabidopsis thaliana* с ответом на холодовой, солевой, тепловой, осмотический, оксидативный, водный и световой стрессы. **Показано**, что в основе каждой сети лежит кластер консервативных генов, возникших на ранних этапах эволюции растений, среди которых много генов функционально связанных с различными видами стресса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что впервые разработаны и реализованы программы для филостратиграфического анализа генных сетей (Orthoscape, авторское свидетельство №2016663729) и для анализа групп функционально связанных генов, не объединенных в сеть (Orthoweb). Программный комплекс подходит для решения такой практической задачи биоинформатики, как выбор из тысяч кандидатов нескольких потенциальных биомаркеров конкретных целевых функций. С его помощью можно выделять гены, представляющие наибольший интерес с точки зрения их роли в целевом процессе.

Разработанные в ходе диссертационной работы программные средства Orthoscape и Orthoweb представляют интерес для исследователей, занимающихся интерпретацией экспериментальных данных геномики, в том числе в медицине, и могут быть использованы в научно-исследовательских учреждениях, изучающих закономерности биологических процессов методами биоинформатики, и рекомендованы для включения в учебные курсы по математической биологии и биотехнологии.

Результаты, полученные автором, используются в образовательном процессе при чтении курса «Современные проблемы биоинформатики и системной биологии», а также при проведении практических занятий в рамках

начальной специализации «Системная биология и биоинформатика», предназначенные для студентов 3 и 4 курса бакалавриата факультета естественных наук Новосибирского государственного университета.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы алгоритмы выравнивания нуклеотидных последовательностей и поиска замен, методы математической статистики оценки достоверности результатов анализа (критерий хи-квадрат, точный тест Фишера, бутстреп), современные технологии программирования на языке Java при создании приложений Orthoscape и Orthoweb, а также программные платформы Spring, Webix и база данных MongoDB для обеспечения функциональности веб-сервера Orthoweb и хранения результатов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что программы Orthoscape и Orthoweb для эволюционного анализа генов и генных сетей разработаны с использованием современных методов и технологий программирования. Результаты анализа эволюционного возраста генов, в том числе ассоциированных с различными заболеваниями человека, полученные с помощью созданных программ, не противоречат опубликованным данным. Интерпретация эволюционных особенностей генных сетей, связанных с ответом на различные виды абиотических стрессоров у *A. thaliana*, учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике. Достоверность данных подтверждена статистической обработкой.

Личный вклад автора состоит в разработке приложений Orthoscape и Orthoweb, интеграции Orthoscape с программным комплексом Cytoscape, апробации разработанного комплекса на генных сетях из базы данных KEGG Pathway и функциональных групп генов, ассоциированных с различными терминами генной онтологии, в частности, с абиотическим стрессом, а также подготовке публикаций.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Мустафин З.С. аргументированно ответил на все задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 13 октября 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Мустафину Захару Сергеевичу учёную степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, имеющей значение для развития биоинформатических методов анализа эволюции молекулярно-генетических систем, с помощью разработанных программ Orthoscape и Orthoweb, позволяющих проводить филогенетический анализ генных сетей различных видов организмов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 9 докторов наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



В.К. Шумный

В.К. Шумный

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

Т.М. Хлебодарова

13.10.2021 г