

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Владимира Сергеевича Соколова

«Компьютерное исследование контекстных характеристик открытых рамок считывания, связанных с эффективностью элонгации трансляции, у одноклеточных организмов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика»

Актуальность Работа В.С. Соколова посвящена актуальной теме - Исследованию эффективности (скорости) элонгации при трансляции мРНК у одноклеточных организмов. Актуальность исследования обусловлена тем, что для максимизации эффективности гетерологичной экспрессии требуются знания о механизмах и факторах, её определяющих, в том числе и знания об эффективности (скорости) трансляции. Поэтому и актуально изучение различных характеристик мРНК, влияющих на эффективность трансляции. К тому же, сравнительный анализ параметров мРНК, влияющих на скорость трансляции генов различных организмов, ценен сам по себе, так как является источником информации об эволюционных аспектах формирования соответствующих признаков, имеющих как универсальные для всех, так и видоспецифические особенности.

Исследование контекстных характеристик открытых рамок считывания, влияющих на эффективность трансляции, актуально не только для одноклеточных, но и для многоклеточных организмов. Однако наличие у многоклеточных организмов тканеспецифичной экспрессии не позволяет с достаточной точностью выявлять у них эти особенности.

В Институте цитологии и генетики Лихошаев и Матушкиным ранее был разработан математический индекс эффективности элонгации трансляции ЕЕІ, позволяющий оценивать эффективность элонгации трансляции генов организма на основании их нуклеотидного состава. Данный индекс имеет смысл средней скорости продвижения рибосомы по мРНК в процессе элонгации трансляции. ЕЕІ учитывает кодонный состав и локальные совершенные инвертированные повторы. В зависимости от того, какие из этих факторов являются определяющими при оценке эффективности элонгации трансляции, у исследуемого организма определяется тип эволюционной оптимизации его генома для увеличения эффективности процесса элонгации трансляции генов.

В соответствии с целью работы, которая состояла в: исследовании контекстных характеристик открытых рамок считывания, связанных с эффективностью элонгации трансляции, у одноклеточных организмов, был поставлен и выполнен ряд задач, успешное выполнение которых отражено в выводах диссертации и публикациях в рецензируемых журналах.

Новизна и достоверность выводов В диссертационной работе В.С. Соколова описано разработанное автором и свободно доступное веб-приложение ЕЮЕ, которое позволило провести анализ полных геномов 2771 одноклеточного организма.

В результате анализа организмов, принадлежащих к роду *Mycoplasma*, у группы видов обнаружено сниженное количество локальных инвертированных повторов в генах по сравнению с другими микоплазмами.

Филогенетическое исследование *Mycoplasma* позволило установить возможную связь эволюционной оптимизации первичной структуры генов данных организмов с их средой обитания. Также было установлено наличие достоверной отрицательной

корреляции между GC-составом генома и степенью эволюционной оптимизации первичной структуры генов для повышения эффективности элонгации трансляции. Показано, что *M. haemofelis*, возможно, обладает отличным от других микоплазм механизмом регуляции процесса инициации трансляции.

Анализ нуклеотидных последовательностей генов и их предковых форм у архей позволил установить, что наиболее сильные изменения в первичной структуре генов, связанные с оптимизацией элонгации трансляции, происходили при радикальной смене среды обитания данных организмов. Также для архей было показано, что температура среды обитания данных организмов не коррелирует с влиянием потенциальных вторичных структур в мРНК на эффективность элонгации трансляции.

При анализе генов дрожжей выявлено наличие корреляции между потенциалом формирования нуклеосом и индексом эффективности элонгации трансляции, что подтверждает предположение о согласованной оптимизации процессов транскрипции и трансляции. Обнаружено различие между *S. cerevisiae* и *S. pombe* по форме корреляции между потенциалом формирования нуклеосом и индексом эффективности элонгации трансляции для высоко- и низкоэкспрессирующихся генов. Проведен сравнительный анализ геномов этих организмов для выявления причин данного различия.

Структура и объем работы Диссертационная работа состоит из списка сокращений, «Введения», «Обзора литературы», «Методов и алгоритмов», «Результатов и обсуждений», «Заключения», «Выводов», списка литературы и приложения. Работа изложена на 163 страницах, содержит 74 рисунка и 9 таблиц.

Общие замечания по диссертационной работе

1. Терминология

- Использование унаследованного от предыдущих работ по теоретическому исследованию трансляции «эффективность трансляции» затрудняет понимание предмета и искажает первую реакцию читателя. Мне представляется более корректным и понятным использование «средняя скорость элонгации»;
- Термин «оптимизация» используется в смысле «ускорение», что сомнительно.
- Использование выражения «эволюционная оптимизация» оправдано, по моему мнению, только тогда, когда существует уверенность в оптимальности наблюдаемых значений параметра. Другими словами, в том, что изменение этого параметра (частот кодонов, доли участвующих в шпильках нуклеотидов и т.п.) в любую сторону приводит к уменьшению жизнеспособности. Полагаю, что это – слишком сильное предположение, чтобы принимать его по умолчанию.

2. Действие отбора на закономерное изменение параметров, влияющих на величину EEI , в эволюции микоплазм - не единственное возможное объяснение наблюдаемой картины и поэтому нуждается в доказательстве. В качестве альтернативы можно предложить, например, «попутное» (hitchhiking) какому-то другому механизму изменение, при этом именно другой механизм может быть мишенью отбора.

В целом в диссертации достаточно подробно изложены результаты, показывающие, что работа представляет собой комплексное изучение факторов, действующих

на ЕЕИ и сопутствующие этому структурные преобразования геномов одноклеточных организмов.

Следует отметить несомненные достоинства диссертации:

- Исключительно аккуратное и тщательное оформление;
- Большой объем и высокое качество проделанной биоинформатической работы;
- Наличие результатов, немедленно готовых для использования в смежных исследованиях (доступная в сети программа)

Достоверность результатов диссертации подтверждается наличием публикаций в зарубежных и российских журналах, а также участием в конференциях. Содержание диссертации полностью соответствует специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика», по которой она представляется к защите.

Диссертация является законченным исследованием, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. По работе сделаны ясные выводы, соответствующие поставленным задачам. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод о том, что работа В.С. Соколова «Компьютерное исследование контекстных характеристик открытых рамок считывания, связанных с эффективностью элонгации трансляции, у одноклеточных организмов», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика», является законченным самостоятельным исследованием, которое по актуальности, объему и новизне, а также по степени опубликованности основных результатов отвечает требованиям соответствующего пункта «Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК РФ», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 №842, а её автор - присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики
Лимнологического института СО РАН,
664033 Иркутск, ул. Улан-Баторская 3,
тел. (3952) 42-29-23, Электронная почта: sherb@lin.irk.ru

22 ноября 2015г.

Д.Ю.Щербаков

Подпись заведующего лабораторией, д.б.н. Щербакова Д.Ю. ЗАВЕРЯЮ.
Ученый секретарь ЛИН СО РАН к.б.н. Максимова Н.В.

