

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01

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 № _____

Дата защиты 9 декабря 2015 г. протокол № 23

О присуждении **Соколову Владимиру Сергеевичу**

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Компьютерное исследование контекстных характеристик открытых рамок считывания, связанных с эффективностью элонгации трансляции, у одноклеточных организмов» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика принята к защите 01.10.2015, протокол № 15, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 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: Соколов Владимир Сергеевич, 1989 года рождения. В 2011 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

С 07.07.2011 г. по 06.07.2014 г. Соколов В.С. обучался в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории молекулярно-генетических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярно-генетических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Матушкин Юрий Георгиевич** – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярно-генетических систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

- 1) **Бажан Сергей Иванович** – доктор биологических наук, заведующий теоретическим отделом, Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р. п. Кольцово, Новосибирская область.
- 2) **Щербаков Дмитрий Юрьевич** – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией геносистематики, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Лимнологический институт СО РАН, г. Иркутск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, г. Москва. В своем положительном заключении, подписанном заведующим лабораторией системной биологии и вычислительной генетики, д.ф.-м.н. Макеевым В.Ю. и утвержденном директором ИОГен РАН, член-корреспондентом РАН Янковским Н.К., указано, что диссертация Соколова В.С., представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика. Отзыв заслушан и одобрен на межлабораторном семинаре ИОГен РАН 17 ноября 2015 года, протокол № 1.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, из них по теме диссертации 12 работ, общим объемом 46 страниц, в том числе 4 статьи, опубликованных в научных рецензируемых изданиях и 1 авторское свидетельство и 7 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Матушкин Ю. Г., Левицкий В. Г., Соколов В. С., Лихошвай В. А., Орлов Ю. Л. Эффективность элонгации генов дрожжей коррелирует с плотностью нуклеосомной упаковки в 5'-нетранслируемом районе. Математическая биология и биоинформатика. 2013. 8(1):248–257.

2. Соколов В.С., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Экспрессия генов и вторичные структуры в мРНК в разных видах *Mycoplasma*. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. 17(4/1):639–650.

3. Соколов В.С., Зураев Б.С., Лашин С.И., Матушкин Ю.Г. EloE – веб-приложение для оценки эффективности элонгации трансляции генов. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014. 18(4/2):904–909.

На диссертацию и автореферат поступило 8 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:

1. Букин Ю.С. – к.б.н., с.н.с. лаборатории геносистематики ФГБУН Лимнологического института СО РАН (г. Иркутск).
Замечания: 1) «В разделе общая характеристика работы приводятся следующие понятия и термины - «тип эволюционной оптимизации» и «степень эволюционной оптимизации». В общепринятой научной литературе данная терминология применяются в теории генетических алгоритмов. Автору работы следовало бы в этом разделе ввести собственное определение данным терминам, что позволило бы значительно облегчить восприятие изложенной информации». 2) «В некоторых местах автореферата (например, страница 13) после указания числового значения коэффициента корреляции, автор приводит значение вероятности принятия нулевой гипотезы об отсутствии корреляции между исследуемыми величинами, тогда как в разделе «Материалы и методы» не указан критерий, с помощью которого тестировалась данная гипотеза».
2. Дуброва Ю.Е. – д.б.н., профессор кафедры генетики Университета г. Лестер (г. Лестер, Великобритания).
3. Кириченко А.В. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории рекомбинационного и сегрегационного анализа ФИЦ ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).
4. Киселев С.С. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и клеточного стресса ФГБУН Института биофизики клетки РАН (г. Пущино).
5. Невинский Г.А. – д.х.н., профессор, зав. лабораторией ферментов

репарации ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

6. Озолин О.Н. – д.б.н., профессор, зав. лабораторией функциональной геномики и клеточного стресса ФГБУН Института биофизики клетки РАН (г. Пущино).

7. Омелянчук Л.В. – д.б.н., зав. лабораторией клеточного цикла ФГБУН Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск).

8. Ройтберг М.А. – д.ф.-м.н., зав. лабораторией прикладной математики Института математических проблем биологии ФАНО (г. Пущино).

Замечания: «В автореферате упоминается только возможность работы с программой через веб-интерфейс. В то же время из контекста работы (анализ более 2000 геномов) ясно, что есть и другие способы работы с программой. Желательно хотя бы кратко осветить и эти возможности».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области биоинформатики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институт в нашей стране по созданию математических моделей в биологии и биоинформатике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **доказана** перспективность изучения кодонного состава генов и вторичных структур мРНК для оценки эффективности элонгации трансляции у одноклеточных организмов: бактерий, архей и низших эукариот. **Предложена гипотеза** об эволюционных тенденциях в оптимизации элонгации трансляции у архей и бактерий в связи со сменой среды обитания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые **изучена** зависимость эффективности элонгации трансляции от частот

синонимичных кодонов в последовательности мРНК и формирования вторичных структур мРНК на большом числе (~3000) геномов бактерий, архей и одноклеточных эукариот. **Доказано**, что процессивность трансляции у исследованных видов бактерий, за исключением *Mycoplasma*, в большей степени зависит от частот кодонов, чем от наличия потенциальных вторичных структур в мРНК, тогда как у архей вторичные структуры также являются определяющим фактором.

Изучена связь между GC-составом геномов и степенью эволюционной оптимизации первичной структуры генов для повышения эффективности элонгации трансляции у *Mycoplasma* и архей. **Доказано** наличие достоверной отрицательной корреляции между данными параметрами.

Изучена насыщенность локальными совершенными инвертированными повторами генов 27 видов *Mycoplasma*. **Доказано** наличие массовой минимизации количества повторов в геномах семи видов *Mycoplasma*, паразитирующих на поверхности эритроцитов, что может быть связано с особенностями среды их обитания.

Изучен район стартового кодона трансляции у *Mycoplasma* и **доказано**, что *Mycoplasma haemofelis* (Neimark) характеризуется наличием более стабильных потенциальных вторичных структур в этом районе по сравнению с другими микоплазмами. **Предложена гипотеза** о наличии альтернативного механизма инициации трансляции у данного вида.

Изучена плотность нуклеосомной упаковки в 5' фланкирующих районах высоко- и низкоэкспрессирующихся генов двух видов дрожжей: *Saccharomyces cerevisiae* (Meyen ex E.C. Hansen) и *Schizosaccharomyces pombe* (Lindner). **Доказано** наличие связи между эффективностью инициации транскрипции, оцененной по нуклеосомному потенциалу, и эффективностью элонгации трансляции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что созданное программное обеспечение EIoE может быть использовано для проектирования искусственных генно-

инженерных конструкций и создания продуцентов биологически-активных веществ, а выявленные закономерности – для оптимизации генетических конструкций под свойства экспрессирующей системы целевого организма-хозяина.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы как разработанные автором, так и описанные в литературе современные методы биоинформатического анализа данных, которые, в сочетании с классическими методами математической статистики, позволили выявить особенности нуклеотидных последовательностей, связанные с эффективностью элонгации трансляции у одноклеточных организмов. Для подтверждения достоверности результатов были использованы различные статистические методы: коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, ϕ -критерий Фишера, тест Шапиро-Вилка, дисперсионный анализ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты исследования воспроизводимы и могут быть использованы другими исследователями для изучения влияния различных контекстных характеристик нуклеотидных последовательностей на эффективность элонгации трансляции. Интерпретация полученных результатов учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Личный вклад автора заключается в создании специального программного обеспечения на языке Java и его применении для обработки исходных данных, а также в анализе, обобщении и интерпретации полученных результатов, их апробации на различных конференциях и семинарах и написании публикаций по теме диссертационной работы.

Полученные соискателем научные данные соответствуют п.1 «Математическое и компьютерное моделирование живых систем: субклеточных структур, клеток, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов» и п.8 «Математические модели, численные методы и

программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний» паспорта специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Соколова В.С. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям пункта 9, абзац 2, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 9 декабря 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Соколову Владимиру Сергеевичу учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 7 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за — 21, против — нет, недействительных бюллетеней — нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

9.12.2015 г.