

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Вакуленко Юлии Александровны
на тему: «Закономерности рекомбинации и эволюции у ряда социально
значимых (+)РНК-вирусов млекопитающих»,
по специальности 1.5.10 – «вирусология»**

В диссертации обсуждаются закономерности эволюции (+) РНК содержащих вирусов млекопитающих на примере коронавирусов, калицивирусов, астровирусов и энтеровирусов. Обсуждаемые в работе группы вирусов достаточно часто являются патогенами человека и хозяйственно важных животных. В ходе работы был разработан новый метод анализа рекомбинации вирусных геномов, проанализированы возможные последствия наличия некачественных данных в выборке при проведении филогенетического анализа, проведён комплексный анализ рекомбинации у представителей семейств *Caliciviridae*, *Coronaviridae* и *Astroviridae*, а также анализ эволюции клинических изолятов, выделенных от больных с острым вялым параличом. Таким образом, данная диссертация актуальна как с практической, так и с теоретической точки зрения.

Диссертационная работа содержит очень подробный обзор литературы. В этом разделе описываются общие механизмы эволюции РНК-содержащих вирусов, а так же рассмотрены классификация, молекулярная биология и особенности эволюции каждой из обсуждаемых в работе вирусных групп.

В разделе «Материалы и методы» детально описаны методы, применяемые диссертантом в процессе работы. Для применяемых биоинформатических программ указаны параметры работы, приведены таблицы с характеристикой полученных выборок. Большим плюсом данной диссертации является то, что все разработанные автором программы являются доступными в публичных онлайн-депозиториях, а программный код хорошо прокомментирован. В сумме это всё позволяет, при необходимости, легко воспроизвести полученные автором результаты.

В разделе «Результаты» представлен новый разработанный автором метод для детекции и визуализации рекомбинации, описано его применение для изучения рекомбинации для представителей семейств *Caliciviridae*, *Coronaviridae* и *Astroviridae*. Кроме того, представлены данные о влиянии способов формирования выборки нуклеотидных последовательностей и артефактов на результат Байесовского филогенетического анализа, и изучена молекулярная эволюция типов энтеровирусов человека. Полученные результаты впоследствии подробно обсуждаются в свете имеющихся данных в разделе «Обсуждение».

В работе был разработан метод детекции и визуализации рекомбинации, основанный на построении матриц филогенетической совместимости, который в отличие от имеющихся на данный момент аналогов, указывает «глубину» событий рекомбинации, выявляет и визуализирует одновременно многочисленные события рекомбинации. В ходе работы полученные этим методом данные, в основном, визуализировались при помощи графиков соответствия попарных генетических расстояний. Способ визуализации этих графиков является основным недостатком данной диссертационной работы.

Во-первых, согласно методике, анализ данных производился визуально в сравнении с отрицательным контролем, однако графики отрицательного контроля не приведены на рисунках 35, 36 и 37.

Во-вторых, даже при наличии отрицательного контроля в некоторых случаях довольно трудно понять, какие именно точки визуализируют рекомбинацию (смотри рисунок 16б; крайняя левая панель), что ещё осложняется и тем, что резкость этих иллюстраций недостаточна.

В-третьих, некоторые точки на графике, которые явно представляют собой рекомбинанты, не выделены и никак не обсуждаются в тексте. В то же время в некоторых случаях визуально неочевидно, что точки, которые помечены как рекомбинанты, действительно ими являются (смотри рисунок 28а, некоторые точки в жёлтом круге). В работе указано, что наличие

рекомбинации дополнительно проверялось с помощью девяти методов в программе RDP4, однако эти данные в ходе работы в основном не приводятся.

При этом указанные выше недостатки скорее влияют на удобство интерпретации полученных данных, но не на достоверность полученных выводов. В качестве усовершенствований визуализации для данного метода можно предложить изображать попиксельное наложение результатов на график отрицательного контроля вместо двух отдельных графиков, выделение на графике точек, соответствующих рекомбинантам цветом, или комбинацию этих способов.

Стоит так же отметить, что вывод номер один сформулирован слишком широко. Хотя в работе проанализированы профили рекомбинации для трёх достаточно удалённых друг от друга семейств, экстраполяция полученных данных на все вирусы с несегментированным (+) РНК-геномом, на мой взгляд, преждевременна.

В целом, диссертантом проделан большой объём работы, который несомненно представляет большой интерес как с точки зрения фундаментальной, так и с точки зрения практической вирусологии. Особо хотелось бы отметить результаты, связанные с анализом влияния формирования выборки нуклеотидных последовательностей на результаты филогенетического анализа. Проведённый автором анализ и предложенные автором алгоритмы для идентификации последовательностей, содержащих ошибки секвенирования, а так же метод сокращения выборки последовательностей позволят значительно повысить качество производимых в биоинформатических исследований в целом.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, научных выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна не вызывает сомнений. Указанные выше замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.

Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.10 – «вирусология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Вакуленко Юлия Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – «вирусология».

Официальный оппонент:

кандидат биологических наук,

старший научный сотрудник лаборатории биологии арбовирусов

ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)

Литов Александр Геннадьевич



17.04.2023

Контактные данные:

тел.: +7(495)841-90-12, e-mail: novosti-wxo@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
03.02.02 – Вирусология

Адрес места работы:

108819, Российская Федерация, город Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1.

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Тел.: +7 (495) 841-90-02; email: sue_polio@chumakovs.su.

Подпись сотрудника к.б.н. А.Г. Литова удостоверяю:

Учёный секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита) к.б.н.

Белякова А.В.

17.04.2023

