

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Надежды Владимировны Терехановой «Неравномерность мутагенеза и отбора в геноме позвоночных», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «03.01.09 – математическая биология, биоинформатика»

Актуальность темы

Эволюция биологических видов определяется совместным действием мутагенеза и естественного отбора. По мере развития технологий высокопроизводительного секвенирования появляются новые возможности для изучения действия этих факторов в различных участках генома. В связи с этим диссертационная работа Надежды Владимировны Терехановой, которая посвящена выявлению и описанию неравномерности мутагенеза и отбора в геноме позвоночных, является весьма актуальной.

Научная новизна диссертационного исследования, значимые научные результаты

В данной работе впервые был проведен анализ локальной скорости мутирования генома при использовании филогении 9 видов приматов, а также были детально проанализированы вклады различных факторов мутагенеза в изменение скорости мутирования на разных эволюционных расстояниях. Показано, что предсказание скорости мутирования значительно улучшается при использовании близких видов.

Ранее было показано существование геномных участков с повышенным количеством различий между адаптирующимися к разным условиям популяциями (островов дивергенции, ОД). На сегодняшний день факторы, влияющие на возникновение, структуру и роль ОД в процессе видообразования в значительной степени остаются малопонятными. В работе Надежды Владимировны впервые разработан метод поиска ОД с использованием данных полногеномного секвенирования объединенных выборок популяций трёхглой колюшки. В ходе работы было обнаружено 19 ОД, расположенных на 10 хромосомах генома колюшки, покрывающих 3,3 млн. нуклеотидов последовательности, что соответствует примерно 0,74% от всего генома.

Оценены изменения частоты пресноводного аллеля в ОД в пресноводных популяциях, как естественных, так и созданных экспериментально. Количественно оценена сила отбора, действующего на ОД. Делается вывод, что отбор действует на низкочастотные аллели, которые уже адаптированы к пресноводной среде обитания. В таком случае наличие пресноводных аллелей на момент основания пресноводной популяции позволяет ей быстро адаптироваться к новой среде с отличающимися солёностью, паразитами и другими условиями. Интересным результатом является то, что наибольший коэффициент отбора наблюдается для серотонинового рецептора.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Структура работы

В ходе исследований применялись как традиционные, так и разработанные автором методы анализа геномных последовательностей и их вариантов. Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в рецензируемой диссертации, обоснованы проведенным анализом публикаций в области молекулярной эволюции, биоинформатики и популяционной генетики. Предложенные в диссертационной работе, научные положения, выводы и рекомендации, можно признать вполне обоснованными.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2 глав и библиографии. Общий объем диссертации составляет 94 страницы, из них 85 страниц текста, включая 45 рисунков и 8 таблиц. Библиография включает 131 наименование на 9 страницах.

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах, результаты работы были представлены на нескольких международных и отечественных конференциях.

Замечания

В части 1: многократно упоминается исключение всех вариантов $W \leftarrow \rightarrow S$. Если речь идет о транзичиях, то так как это самый распространенный тип замен, во всяком случае, среди полиморфизма, было бы интересно узнать, насколько сильно изменяется объем данных при исключении.

Подробно описанная работа по поиску факторов, влияющих на ЛСМ, фактически напоминает построение предсказательного метода с помощью машинного обучения.

Хотелось бы понять, в каких задачах был бы применим такой предсказательный метод и планируется ли ее реализация на основе описанных в диссертации результатов.

В части 2: в методической части не указано, что из себя представляет геном колюшки: размер, число хромосом. Использовались ли референсные геномы пресноводного и морского подвида или секвенирован только один из них? В пользу первого предположения говорит фраза в 2.2.1: «сравнивались геномные последовательности двух образцов морской популяции с двумя образцами пресноводных популяций» в пользу второго фраза из 2.1.2 «референсный геном вида *G. Aculeatus*».

Сделано предположение о том, что гены, которые перекрываются с описанными островами дивергенции, могут быть ответственны за фенотипические различия между морской и пресноводной формами колюшки. В пользу этой гипотезы говорит то, что среди таких генов, в частности, обнаружен ген *EDA*, ответственный за количество костных пластин на боковой поверхности тела рыбы. Интересно, насколько имеет смысл анализ обогащенности категориями GO для всех таких генов, используя человеческие ортологи или ортологи хорошо изученной *Danio rerio*.

В целом диссертационная работа написана безупречно грамотно и вдумчиво. В нескольких местах можно отметить несколько стилистических шероховатостей, например:

Стр. 5: «Поиск генов, ответственных за генетические заболевания, и генов-драйверов при мутагенезе» – видимо, имеется в виду не мутагенез, а онкогенез?

Стр. 7: «Описаны участки генома, которые предположительно вовлечены в адаптацию к пресноводной среде обитания» – поскольку рыбы не упоминаются, по умолчанию предыдущего пункта можно предположить, что речь идет об адаптации человека.

Стр. 16: «... карты их распределений коррелируют с высоким уровнем значимости» – конечно, коррелируют друг с другом, но не с уровнем.

Заключение

Приведенные замечания не снижают научный уровень и практическую ценность рецензируемой работы. Автореферат и опубликованные статьи в полной мере отражают содержание диссертации. Актуальность темы, степень обоснованности выводов и научных положений работы, достоверность и новизна результатов позволяют заключить, что

диссертация «Неравномерность мутагенеза и отбора в геноме позвоночных» представляет собой законченную научно-квалификационную работу высокого уровня.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации к кандидатским диссертациям, а её автор Надежда Владимировна Тереханова несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент

Pa-

Василий Евгеньевич Раменский,
кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9.

Эл.почта: ramenskii.ve@mipt.ru

Тел.: +7 (495) 408-45-54

18.01.2019

ЗАВЕРЯЮ
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

МФТИ
Ю. И. СК

