

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук
(ИОГен РАН)**

ул. Губкина, д. 3, г. Москва, ГСП-1, 119991
Тел.: (499) 135-62-13, (499) 135-20-41
Факс: (499) 132-89-62

E-mail: iogen@vigg.ru
<http://www.vigg.ru>

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института общей
генетики им. Н.И. Вавилова РАН,
д.б.н., проф. А. М. Кудрявцев

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Терехановой Надежды Владимировны

«Неравномерность мутагенеза и отбора в геноме позвоночных»

представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».



Актуальность выбранной темы для науки и практики

Последние десятилетия характеризуются бурной эволюцией методов секвенирования, что в свою очередь приводит к накоплению большого числа биологических последовательностей. Резко уменьшающаяся стоимость секвенирования нуклеотида позволяет не только получать полногеномные последовательности для модельных организмов, но и открыло возможность к появлению широкомасштабных популяционных исследований. Которые в свою очередь позволяют строить более-менее точные модели мутагенеза.

Работа Терехановой Надежды Владимировны в основном посвящена изучению неравномерности скоростей мутирования и отбора в различных сегментах генома. Данный предмет изучения имеет не только теоретическую ценность, но и имеет достаточно большую практическую ценность для медицинской генетики, вследствие необходимости построения как можно более точной ноль-модели, учитывающей неравномерность накопления скоростей мутаций, для поиска генов, ответственных за развитие генетических заболеваний и генов-драйверов.

Диссертационная работа изложена на 94 страницах и включает следующие разделы: Введение, Обзор литературы, 2 главы и Библиографию. Работа также включает 45 рисунков, 8 таблиц. Библиография содержит 131 наименование.

Во Введении приводятся актуальность работы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, структура и объем диссертации.

В Обзоре литературы Надежда Владимировны описывает основные типы мутаций, приводит описанные в литературе методы измерения локальной скорости мутирования (ЛСМ) и даёт описание факторов, влияющих на неё. Так же в обзоре литературы имеется раздел, посвященный островам дивергенции (ОД) и их поиску у *G. aculeatus*.

В главе 1 автор рассматривает эволюцию локальной скорости мутирования и определяющие её факторы. На основе множественного выравнивания геномов приматов и человека Надежда Владимировна, показывает, что локальная скорость мутирования скоррелирована между изучаемыми геномами, так же автор показывает взаимосвязь локальной скорости мутирования и таких геномных свойств, как чувствительность к ДНКазе, определённых участков ДНК, скорость рекомбинации, время репликации, модификации гистонов и т.д. В разделе 1.1 приводятся основные методы, используемые при выполнении работ, описанных в данной главе. В разделе 1.2 же приводятся основные результаты и их обсуждение.

В главе 2 автор описывает геномную архитектуру адаптации у трёхиглой колюшки, а именно приводится описание генетических различий между морской (Белое море) и пресноводной популяциями *G. aculeatus* (озеро Лобанешское на острове Великий и озеро Машинное). Так же Надеждой Владимировной было проведено изучение динамики адаптации пресноводной трёхиглой колюшки к среде обитания и оценены коэффициенты

отбора, способствующего адаптации к пресноводной среде обитания. В разделе 2.1 приводятся основные методы, используемые при выполнении работ, описанных в данной главе. В разделе 2.2 же приводятся основные результаты и их обсуждение.

Новизна и значимость основных научных результатов, полученных диссертантом

Диссертационная работа Н.В. Терехановой носит теоретический характер. Основные результаты, полученные соискателем, таковы:

1. Показано, что учёт локальной скорости мутирования (ЛСМ) близкородственных видов приматов позволяет объяснить существенно (почти в два раза) большую долю дисперсии ЛСМ человека по сравнению с использованием только карт известных геномных разметок, как это делалось в предыдущих работах.
2. Вклад скорости рекомбинации в объясняемую дисперсию ЛСМ является наибольшим среди всех исследованных геномных характеристик. Однако, если для предсказания ЛСМ в одном виде используется локальная скорость рекомбинации другого вида, то её предсказательная сила быстро падает с ростом филогенетического расстояния между видами. Изменения скорости рекомбинации между видами человек и мышь связаны с изменениями ЛСМ сильнее, чем изменения других исследованных геномных характеристик.
3. На примере человека и шимпанзе разработан метод поиска участков генома с повышенной и пониженной ЛСМ на линии вида. Показано, что участки с повышенной ЛСМ у человека или у шимпанзе в среднем имеют повышенные значения скоростей рекомбинации. Данный результат свидетельствует о том, что рекомбинация ассоциирована с изменением мутагенеза на коротких эволюционных временах.
4. Описаны участки генома, которые предположительно вовлечены в адаптацию к пресноводной среде обитания – острова дивергенции (ОД). Найдены 19 ОД, содержащих повышенное количество различий между морскими и пресноводными особями трёхиглой колюшки. Показано, что скорость эволюции повышена в ОД, и изучена динамика изменения частот пресноводных аллелей внутри ОД. Полученные результаты согласуются с гипотезой о том, что для адаптации используется предсуществующая генетическая изменчивость.

5. Показано, что на ОД при адаптации действует сильный отбор. Средние значения коэффициентов отбора составили $s=0,16$ для популяции озера Ершовское и $s=0,13$ для популяции карьера Голубой.

Новизна результатов состоит в том, что в отличие от предыдущих работ был проведён анализ локальной скорости мутирования для большого числа видов позвоночных, впервые разработан метод поиска островов дивергенции на основе данных полногеномного секвенирования объединённых выборок популяций *G. aculeatus*, оценены изменения частоты пресноводного аллеля в ОД в молодых пресноводных популяциях, в том числе созданных экспериментально и количественно оценена сила отбора, действующего на ОД.

Результаты диссертации получены автором самостоятельно и впервые, и в качестве двух статей опубликованы в международных рецензируемых журналах PLoS Genetics и Molecular Biology and Evolution.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанный Терехановой Н.В. метод поиска островов дивергенции на основе данных Pool-seq, может быть использован широким кругом исследователей в области популяционной генетики, так как метод полногеномного секвенирования объединённых выборок популяций достаточно дешёв и широко используется для проведения крупномасштабных популяционных исследований. Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательских организациях, занимающихся исследованиями в областях популяционной генетики, таких как Институт биологии гена РАН, Институт молекулярной генетики РАН, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Институт цитологии и генетики СО РАН, Медико-генетический научный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

Общие замечания

На рис. 1, стр. 10 диссертации отсутствует подпись под горизонтальной осью.

На рис.3, стр. 12 диссертации приведено значение p-value, но из текста совсем не ясно к чему оно относится. В подписи под горизонтальной осью на этом рисунке имеется опечатка: вместо «время репликации» должно быть «время репликации».

В формулах раздела 1.1.6 диссертации приводятся величины $u_{i,h}$ и $u_{b,j}$, но из текста совсем непонятно, что под ними имеется в виду и каким образом они получены.

В разделе 2.1 диссертации, говорится о том, что проводилось картирование чтений с использованием программы BWA, там же было указана о том что проводилась дедупликация чтений. Но автор ничего не говорит, о том как производилась обработка чтений, картирующихся в несколько мест генома. Очевидно, что данные чтения могут приводить к искажению набора определяемых на последующих стадиях обработки полиморфизмов.

В разделе 2.1 диссертации говорится, что при идентификации ОНП исключались позиции со значением качества <40 . Почему понадобилось использовать такой высокий порог на качество? Не привело ли это к сильной потере данных?

Необходимо отметить, что автор использовал большое количество стороннего программного обеспечения, но к сожалению наряду с названием используемых программ, он не приводит номера версий программ, которые он использовал при получении результатов, данная неточность может затруднить воспроизведение результатов диссертации.

В качестве одного из достижений, полученных автором в ходе выполнения работы над диссертацией является разработка метода поиска островов дивергенции на основе Pool-seq данных, но отсутствуют сведения о том был ли данный метод реализован в виде компьютерной программы, и была ли она выложена в «открытый доступ».


Заключение

Диссертационная работа Н.В. Терехановой представляет собой законченное исследование на актуальную тему, проведенное на высоком научном уровне. Работа аккуратно оформлена, написана грамотным языком, сделанные выводы хорошо обоснованы. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение. Работа Н.В. Терехановой отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Отзыв рассмотрен на расширенном семинаре лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН 21 января 2019 года, протокол №1.

кандидат физико-математических наук,
научный сотрудник
лаборатории системной биологии и вычислительной генетики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института общей генетики им. Н. И. Вавилова
Российской академии наук (ИОГен РАН)

 /Урошлев Л.А./
21 января 2019 года

Подпись научного сотрудника лаборатории системной биологии и вычислительной генетики ИОГен РАН, кандидата физико-математических наук Урошлева Леонида Андреевича удостоверяю.

Ученый секретарь ИОГен РАН
д.б.н., проф. Абилев С.К.



