

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию Ольги Александровны Вахрушевой
**«Эволюционно-генетический сигнал отрицательного отбора и рекомбинации в
полногеномных данных»,**
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности «1.5.8. — математическая биология, биоинформатика»

Актуальность темы

Диссертационная работа Ольги Александровны Вахрушевой посвящена исследованию возможных эволюционных «подписей» отрицательного отбора и рекомбинации в геномных данных. С ростом объема данных полногеномного секвенирования, который наблюдается в последние годы, поиск сигнала отрицательного отбора и рекомбинации становится все более интересной задачей, а обнаруженные закономерности все более достоверными. Анализ полногеномных данных дает возможность получить ответ на значительное количество важных вопросов в эволюционной биологии, которые долгое время оставались открытыми. Многие из этих вопросов лежат в области исследования двух ключевых факторов эволюции – отрицательного отбора и рекомбинации. Выявление сигналов этих процессов имеет в первую очередь фундаментальную значимость, но в большом числе случаев представляет интерес и с практической точки зрения, в том числе с точки зрения исследования факторов, определяющих мутационный груз в популяциях человека и других существ.

Одним из нерешенных фундаментальных вопросов в области эволюционной биологии является вопрос о причинах преобладания полового размножения среди эукариотических организмов. Возможное объяснение заключается в том, что в случае существования синергических эпистатических взаимодействий между вредными аллелями мутационный груз в популяции с половым размножением может быть значительно ниже, чем в популяции с бесполом размножением. Существующие оценки мутационного груза, полученные для человека в предположении отсутствия эпистаза, несовместимы с существованием человека как вида. В связи с этим исследование того, присутствует ли в полногеномных данных для эукариот сигнал эпистатических взаимодействий, проведенное в диссертационной работе О.А. Вахрушевой, представляет интерес и с точки зрения медицинской генетики.

На значительные эволюционные преимущества полового размножения указывают данные, свидетельствующие о том, что переходы к бесполому размножению обычно заканчиваются быстрым вымиранием. В этом свете большой интерес представляют исключения из этой закономерности – группы предположительно древних бесполок видов. Поскольку убедительно доказать отсутствие рекомбинации и полового размножения без использования молекулярно-генетических данных затруднительно, поиск сигнала рекомбинации с использованием полногеномных последовательностей для видов, считающихся бесполок, несомненно является актуальной задачей. В диссертации О.А. Вахрушевой проведен поиск «подписей» рекомбинации для вида, относящегося к группе бделлоидных коловраток, которых в течение длительного времени рассматривали как наиболее яркий пример древнего бесполого таксона. Поскольку существование бделлоидных коловраток долгое время считалось «эволюционным парадоксом», вопрос о существовании рекомбинации у видов из этой группы важен с точки зрения понимания эволюции

рекомбинации и причин преобладания полового размножения.

Таким образом, исследованная в работе тематика является актуальной как для понимания теоретических аспектов эволюционной биологии, так и для медицинской генетики.

Степень обоснованности научных положений

В работе применялись как разработанные ранее, так и новые, разработанные автором методы анализа. Для оценки воспроизводимости и точности измерений выполнена адекватная статистическая обработка данных. Все утверждения в диссертации являются точными, они тщательно и полностью обоснованы с использованием строгих и корректных рассуждений.

Научная новизна диссертационного исследования

В ходе проведения диссертационного исследования был получен ряд новых результатов. Так, в диссертации О.А. Вахрушевой впервые на уровне всего генома выявлен сигнал, указывающий на то, что отрицательный отбор может продолжать действовать на ортологичные некодирующие участки генома даже после того, как сходство последовательностей таких участков в далеких видах потеряно (Глава 2). Кроме того, в диссертационной работе показано, что распределение мутационной нагрузки вредных аллелей у *D. melanogaster* характеризуется понижением дисперсии относительно аддитивной дисперсии (Глава 3). Эта картина соответствует тому, что ожидается в случае существования у *D. melanogaster* синергического эпистатического отбора, действующего на вредные аллели. Таким образом, в диссертации впервые получены указания на существование систематических синергических эпистатических взаимодействий между вредными аллелями на уровне всего генома. Наконец, в диссертации О.А. Вахрушевой показано, что структура внутривидовой изменчивости бделлоидной коловратки *Adineta vaga* несовместима с исключительно клональным наследованием ДНК (Глава 4). Бделлоидных коловраток в течение длительного времени относили к группам древних бесполок видов, однако в диссертации представлены результаты, указывающие на существование у видов из этой группы рекомбинации и обмена генетическим материалом.

Таким образом, полученные в диссертации результаты являются новыми и достоверными, представляют несомненный научный интерес.

Теоретическая и практическая значимость, рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Все представленные данные получены впервые, опубликованы в научных журналах и представлены на отечественных и международных конференциях. Безусловно, обнаруженные особенности молекулярной эволюции геномов, и ее связи с приспособленностью имеют первостепенное фундаментальное значение и могут быть применены для решения широкого круга задач молекулярной генетики, в том числе медицинской.

Личный вклад автора в исследование

Все результаты, представленные в диссертации, получены лично соискателем или при ее непосредственном участии, за исключением ряда работ, детально перечисленных в соответствующем разделе диссертации. Хочется отметить, что подобного рода междисциплинарные работы практически невозможно сделать без участия коллег. В свете этого, такое подробное описание говорит о высокой научной честности соискателя.

Структура и содержание диссертации

Диссертация О.А. Вахрушевой изложена на 218 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, результаты и обсуждение в трех главах, заключение и выводы. Материал включает 42 рисунка, 31 таблицу в основном тексте и 4 таблицы в приложении. В конце приведён список литературы, содержащий 216 ссылок.

В введении сформулированы цели и задачи исследования, обсуждается актуальность и степень разработанности темы. Введение содержит подразделы, посвященные описанию научной новизны, теоретической и практической значимости исследования. Кроме того, приведены сведения об апробации результатов диссертации и перечислены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 содержит обзор литературы по теме диссертации, включающий в том числе освещение теоретических работ, в которых исследуется влияние эпистатического отбора на мутационный груз в популяциях с половым и бесполом размножением, и обсуждение предполагаемых «подписей» бесполого размножения, которые ожидаются в геномных данных.

Главы 2-4 соответствуют трем самостоятельным частям работы, для каждой из которых отдельно приведено описание методов и результатов.

Глава 2 посвящена поиску сигнала возможного продолжения действия отрицательного отбора на ортологичные интроны, потерявшие в далеких видах сходство последовательностей. Анализ, представленный в этой главе, выполнен с использованием данных межвидовой дивергенции. В Главе 3 также исследуются возможные «подписи» отрицательного отбора, однако в данном случае речь идет об эпистатическом отрицательном отборе, и вместо данных дивергенции используются данные полногеномного полиморфизма. В Главе 4 приводятся результаты анализа внутривидовой изменчивости для вида, принадлежащего к группе бделлоидных коловраток, вида, который предположительно является бесполом, в ходе которого были выявлены «подписи», свидетельствующие о существовании у бделлоидных коловраток рекомбинации и обмена генетическим материалом.

Общие замечания

В главе 2 показано, что действие отрицательного отбора на ортологичные участки генома может продолжаться даже тогда, когда между последовательностями этих участков в далеких видах уже не существует осмысленного выравнивания. Высказывается предположение, что функция некодирующих участков генома в далеких видах может сохраняться и после потери сходства последовательностей. Однако в работе не приводятся обсуждения возможных механизмов этого явления. Какая именно функция сохраняется? Возможно, даже не одна. Этот вопрос лишь слегка затронут в обзоре литературы. Мне кажется, обсуждение этого вопроса важно для вписывания работы в более широкий биологический контекст.

В главе 3 представлены результаты поиска сигнала синергического эпистаза между вредными аллелями в данных по популяционной изменчивости *D. Melanogaster*. Важность поиска синергического эпистаза объясняется тем, что таким образом может решаться парадокс «мутационного груза», состоящий в следующем. Опубликованные ранее вычисления показывают, что в том случае, если эпистатические взаимодействия между вредными мутациями отсутствуют, в видах, у которых на поколение на геном происходит более одной вредной мутации, >60% особей не должны оставлять жизнеспособное потомство. Поскольку эти цифры значительно расходятся с тем, что мы в действительности наблюдаем у человека и других видов, создается ощущение очень большого эффекта синергического эпистаза. Однако исследования репродуктивной функции человека указывают на то, что большая часть зачатий не приводит к рождению потомства, по оценкам более

половины эмбрионов не выживают даже двух недель. С учетом эмбриональной летальности, цифры полученные в модели уже не выглядят противоречащими реальности. Таким образом, возможно роль синергического эпистаза не так велика. Хотя эти расчеты не имеют отношения к содержанию работы, а только к ее мотивации, хотелось бы получить комментарии по оценке масштаба синергического эпистаза в каких-то понятных единицах, числе генов, которые он затрагивает, доле генома, или чем-то подобном.

В Главе 4 приводятся результаты анализа внутривидовой изменчивости для вида бделлоидных коловраток. В методах этой главы сказано, что коловратки были собраны из 2 различных локаций. Коловратки 1-4 и 6-10 происходят из леса рядом с гидробиологической станцией «Глубокое озеро» в Рузском районе Московской области, образцы 5 и 11 из окрестностей от деревни Шилово в Костромской области. Интуитивно ожидать большего генетического сходства между животными из одной локации, однако филогенетический анализ выделяет в отдельный кластер животных 1-3. Было бы правильно добавить обсуждение этого результата.

Из небольших замечаний, можно также отметить присутствие небольшого количества англоязычных жаргонизмов (мисметчи, апстримные и т. д.), которые режут глаз на фоне стилистически грамотного в целом текста.

Поднятые вопросы не умаляют качества проделанной работы. Хочется отметить, что работа проделана очень большая и сложная, с использованием разнообразных методов и подходов, в том числе авторских. Получено множество результатов, важных как для теоретической биологии, так и имеющих потенциал использования в прикладных исследованиях.

Заключение

Диссертация Ольги Александровны Вахрушевой «**Эволюционно-генетический сигнал отрицательного отбора и рекомбинации в полногеномных данных**» является цельной и законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение ряда задач эволюционной биологии, имеющей значение для развития соответствующей отрасли биологических знаний. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент

Медведева Юлия Анатольевна,

кандидат биологических наук по специальности 03.01.03 — молекулярная биология, руководитель группы регуляторной транскриптомики и эпигеномики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»

Адрес: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

Эл. почта: medvedeva@biengi.ac.ru

13.05.2022

Подпись Медведевой Ю.А. удостоверяю:

*Зам. Ученого секретаря
ФЦУ Биотехнологии РАН
Иван Н. С. Сметанов*

