

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Институт общей генетики
им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук
119991, г. Москва, ул. Губкина, 3
ИНН 7738099129 КПП 773601001

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт общей генетики
им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук,
член-корреспондент РАН


А.М. Кудрявцев

20 мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Вахрушевой Ольги Александровны на тему

**«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 исследования. Доступность огромных мощностей секвенирования и, как следствие, быстрое понижение цен обеспечили накопление множественных полногеномных данных для достаточного количества организмов, находящихся на различных эволюционных расстояниях. Это впервые сделало возможным проверку классических гипотез и теоретических выкладок и выводов эволюционной биологии и популяционной генетики. Среди вопросов, наиболее актуальных для практического изучения, одно из первых мест занимают характеристики геномных областей, эволюционирующих под действием направленного отбора, а также выявление геномных «подписей» рекомбинации.

Описание структуры и законов изменения некодирующих геномных областей, находящихся под действием отрицательного отбора, актуально как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения, так как такие области нагружены важными, но, зачастую, пока неизвестными, функциями. Их изучение и осмысление способны открыть новые горизонты развития медицины и биотехнологии, а возможности эффективного предсказания соответствующих геномных областей определяют методическую базу такого развития. Это определяет актуальность первой задачи, решаемой в обсуждаемой диссертации.

С прикладной точки зрения также значительный интерес представляет вопрос о присутствии эпистаза в эукариотических геномах. Понимание того, как зависит приспособленность особи от числа вредных мутаций в геноме, важно, в том числе, и в свете «парадокса мутационного груза». Мутационный груз отражает понижение приспособленности в результате отбора против вредных мутаций, и его оценки, полученные для человека в предположении отсутствия эпистатических взаимодействий, ставят под сомнение существование человеческой популяции. Возможное объяснение этого парадокса заключается в том, что в действительности мутационный груз может быть значительно меньше, например, в том случае, если на вредные мутации действует синергический эпистатический отбор. В связи с этим поиск в полногеномных данных сигнала синергического эпистатического отбора, проведенный в диссертации О.А. Вахрушевой с использованием данных полногеномного полиморфизма *Drosophila melanogaster*, несомненно является актуальной задачей.

Синергический эпистаз может также быть одним из факторов, благодаря которым половое размножение является преимущественной стратегией среди существующих эукариотических организмов, и, по всей видимости, дает значительное эволюционное преимущество. Отказ же от полового размножения обычно является «эволюционным тупиком» и ведет к вымиранию. Тем удивительнее выглядят немногочисленные примеры обратного – на сегодняшний день известно небольшое количество групп древних, предположительно бесполовых видов. Бделлоидные коловратки, ранее являвшиеся классическим примером группы древних бесполовых видов, в последние десятилетия вновь привлекли значительное внимание исследователей. Ведь вплоть до последнего времени не было получено убедительных молекулярно-генетических данных, подтверждающих отсутствие у видов из этой группы рекомбинации и обмена генетическим материалом, или же указывающих на существование у бделлоидных коловраток этих процессов. В связи с этим поиск сигнала рекомбинации в геномах бделлоидных коловраток, проведенный в диссертационной работе О.А. Вахрушевой, представляет значительный интерес.

Структура работы. Диссертация изложена на 218 страницах текста, состоящего из введения, обзора литературы и трех глав, в которых представлено основное содержание диссертации. Работа проиллюстрирована 42 рисунками, 31 таблицами в основном тексте и 4 таблицами в приложении. Список литературы включает 216 источников.

Обзор литературы, представленный в Главе 1, разделен на четыре подраздела. В первом подразделе освещены подходы к поиску консервативных некодирующих элементов и возможные функции таких элементов. Во втором подразделе рассматриваются теоретические работы, в которых исследовали зависимость мутационного груза от присутствия и типа эпистатических взаимодействий в системах с бесполом и половым размножением. Третий подраздел посвящен различным гипотезам, объясняющим возможные преимущества, которые может создавать половое размножение. В четвертом подразделе приводится обзор предположительно древних групп бесполовых видов и рассматриваются «подписи», которые бесполое размножение должно оставлять в геномных данных.

Три следующих главы диссертации соответствуют трем самостоятельным частям работы, объединенным общей темой. Для каждой из Глав 2–4 описание методов приведено отдельно, что делает структуру кандидатской диссертации нестандартной, но, по-видимому, объясняется тем, что наборы методов, использованных в разных главах, в существенной степени различаются. С учетом значительного разнообразия методов, примененных в работе, такой способ подачи материала представляется логичным.

Основные научные результаты и их значимость для науки и практики. Основные результаты диссертации представлены в Главах 2–4. В Главе 2 с помощью анализа имеющих общее происхождение, но разошедшихся до неузнаваемости интронов в далеких видах показано, что отрицательный отбор может продолжать действовать на ортологичные некодирующие участки генома даже тогда, когда сходство последовательностей между такими участками уже не определяется. Этот результат представляется важным для понимания принципов эволюции функциональных некодирующих элементов, а также с точки зрения разработки методов поиска гомологичных участков генома в далеких видах и аннотации функциональных некодирующих элементов.

В Главе 3 с использованием данных полногеномного полиморфизма

показано присутствие подписи синергического эпистатического отбора, действующего на вредные аллели в популяциях *D. melanogaster*. Этот результат имеет важное фундаментальное значение, поскольку существование синергического эпистаза может являться потенциальным объяснением парадокса мутационного груза и причин преобладания полового размножения у эукариот.

В Главе 4 исследуется структура популяционной изменчивости для вида, относящегося к группе бделлоидных коловраток. В этой главе диссертации с помощью разных методов получены свидетельства, указывающие на существование у бделлоидных коловраток рекомбинации и обмена генетическим материалом. Поскольку бделлоидных коловраток ранее относили к группам древних бесполок видов, эти результаты имеют важное значение для понимания эволюции рекомбинации и полового размножения и подчеркивают важность рекомбинации для эволюционного успеха.

Научная новизна. Результаты, представленные в диссертации О.А. Вахрушевой, обладают высокой степенью новизны.

В Главе 2 диссертации впервые на уровне всего генома выявлен сигнал, указывающий на то, что отрицательный отбор может продолжать действовать на ортологичные участки генома даже после того, как последовательности таких участков разошлись до неузнаваемости. В более ранних работах с помощью экспериментальных подходов были описаны случаи сохранения функции ортологичных участков без сохранения сходства последовательностей, однако в этих работах рассматривались единичные геномные локусы.

Эпистатические взаимодействия были ранее описаны для значительного числа мутаций, однако данные о том, существует ли сигнал эпистатического отбора против вредных мутаций на уровне всего генома и какой тип эпистаза является преобладающим, отсутствовали. В Главе 3 диссертации впервые на уровне всего генома проанализировано распределение мутационной нагрузки для аллелей разных типов у *D. melanogaster*, и получены указания на то, что преимущественным типом эпистатического отбора, действующего на вредные аллели в популяциях этого вида, является синергический эпистатический отбор.

В Главе 4 впервые на уровне всего генома проведено исследование изменчивости для вида, относящегося к группе бделлоидных коловраток. Ранее были опубликованы работы, в которых анализировали полиморфизм в популяциях бделлоидных коловраток для небольшого числа геномных локусов. Эти данные не позволяли провести полногеномный поиск «подписей» рекомбинации у бделлоидных коловраток. В диссертации О.А. Вахрушевой впервые получены свидетельства, указывающие на существование у бделлоидных коловраток рекомбинации и обмена генетическим материалом. Кроме того, впервые получены указания на то, что половое размножение с классическим мейозом является наиболее вероятным механизмом обмена генетическим материалом у видов из этой группы.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов. Обоснованность результатов данной работы следует из хорошо продуманного и адекватно изложенного статистического анализа больших объемов полногеномных данных по полиморфизмам и индивидуальным гаплотипам. Сами полученные результаты согласуются с ранее известными данными для отдельных геномных локусов, но, при этом, содержательны и новы. Результаты были представлены на нескольких конференциях, в том числе международных, и опубликованы в трех статьях в самых высокорейтинговых журналах, в числе которых Science и Nature Communications.

Кроме того, результаты Главы 2 согласуются с экспериментальными

данными, полученными другими научными группами. Достоверность результатов, представленных в Главе 3 и указывающих на существование синергических эпистатических взаимодействий между вредными аллелями у *D. melanogaster*, подтверждается результатами аналогичного анализа данных, выполненного для *Homo sapiens* исследователями из другой научной группы. Результаты и выводы Главы 4 подтверждаются результатами анализа геномов бделлоидных коловраток из более поздних работ, опубликованных другими исследователями.

Полнота изложения материалов диссертации в печатных работах. Основные положения и результаты диссертационного исследования изложены автором в трех статьях по теме диссертационной работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, и трех тезисах, представленных на российских и международных конференциях. В опубликованных работах полностью изложен материал диссертации.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат написан в соответствии с требованиями и полностью отражает содержание диссертации и научных публикаций. Положения, выносимые на защиту, также полностью раскрыты в автореферате.

Замечания. Несмотря на чрезвычайно высокий общий уровень работы, необходимо сформулировать ряд замечаний:

- 1) При описании и интерпретации результатов анализа филогений гаплотипов, проведенного одновременно для всех одиннадцати бделлоидных коловраток из обоих кластеров (Глава 4, стр. 187), отсутствует объяснение, почему выявленные закономерности не согласуются с гипотезой горизонтального переноса генов внутри популяций бделлоидных коловраток, необходимое для полноты понимания текста.
- 2) В обсуждении результатов Главы 3 стоило бы более подробно осветить результаты, полученные соавторами одной из публикаций диссертанта с использованием данных полногеномного полиморфизма *H. sapiens*. Это позволило ли бы объективно сопоставить результаты, полученные диссертантом для *D. melanogaster*, с результатами, полученными соавторами диссертанта для *H. sapiens*, и способствовало бы формированию общебиологического контекста описываемого явления.
- 3) Рядом с некоторыми точками в верхней части рисунков 2.3 и 2.4 (Глава 2) не указаны соответствующие значения параметра E-value.
- 4) Данные, представленные на рисунке 3.7 (Глава 3), было бы предпочтительно показать в виде гистограммы. Кроме того, помимо порядковых номеров интервалов dN/dS, согласно которым гены разбиты на группы, стоило бы привести на графике непосредственные границы значений dN/dS для этих интервалов.
- 5) Для указания подписей на некоторых рисунках используется слишком мелкий шрифт, а сами подписи чрезвычайно подробны и затянуты. Диссертанту стоило бы выбрать более лаконичный стиль для подписей рисунков, а часть подробностей представления перенести в текст работы.

Кроме того, работа содержит ряд мелких опечаток и грамматических недочетов, осложняющих восприятие, но не достойных конкретного упоминания.

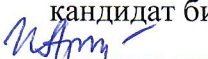
Все перечисленные замечания не подвергают сомнению достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, сделанных в диссертации, и не снижают научную значимость работы.

Заключение


Диссертационная работа Вахрушевой Ольги Александровны на тему «Эволюционно-генетический сигнал отрицательного отбора и рекомбинации в полногеномных данных», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой. Диссертационная работа Ольги Александровны Вахрушевой полностью отвечает критериям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор диссертации, Вахрушева Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертационную работу Вахрушевой Ольги Александровны был заслушан, обсужден и одобрен на заседании научного семинара в отделе вычислительной системной биологии ИОГен РАН. Присутствовало на заседании 11 человек. Результаты голосования: «за» – 11 человек, «против» – нет, воздержались – нет (протокол заседания №2 от 12 апреля 2022 г.). Основное направление научно-исследовательской работы отдела соответствует тематике диссертационной работы.

Отзыв подготовлен:

Старший научный сотрудник, руководитель группы биоинформатики
отдела вычислительной системной биологии ИОГен РАН,
кандидат биологических наук,
 И. И. Артамонова

Подпись И.И. Артамоновой заверяю:

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,
доктор биологических наук, профессор
 С.К. Абилев

Адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук

119991, г. Москва, ГСП-1, ул. Губкина, д. 3

Тел.: 8 (499) 135-62-13

Эл. почта: iogen@vigg.ru

Электронный адрес и телефон составителя отзыва:

Артамонова И.И., irenart@vigg.ru, тел. +7 (916) 915 5809

20 мая 2022 г.

