

УТВЕРЖДАЮ



Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Зоологического института
Российской академии наук,
Член-корреспондент РАН


Чернецов Н.С.
28 февраля 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу Малиновской Любови Петровны **“Хромосома, специфичная для клеток зародышевого пути, у певчих воробьиных птиц”**, представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. — Генетика

Основные научные результаты и их актуальность для науки и практики

Хорошо известно, что любая значимая научная работа (по крайней мере в экспериментальной биологии) должна быть основана на тщательно продуманной гипотезе, для проверки которой привлекаются адекватные и современные с точки зрения данного этапа развития науки методы. Но чтобы работа стала суперинтересной нужен еще элемент везения – обнаружение чего-то такого, что не предсказывают ранее сформулированные теории. И то, и другое есть в диссертационном исследовании Л.П.Малиновской, в основе которого лежит открытие необычного феномена – наличия в клетках зародышевого пути певчих птиц особой, ранее неизвестной хромосомы, которая элиминируется в соматических тканях. С этим феноменом предположительно связано и крайне интересное явление – регуляция экспрессии генома за счет его частичной элиминации.

Работа Л.П.Малиновской включает три аспекта. Первый аспект – сравнительный: изучение распространенности обнаруженного явления в мишенной группе и за ее пределами. Именно такой подход позволяет обосновать первый вывод диссертационного исследования, согласно которому хромосома, специфичная для клеток зародышевого пути, имеется у 14 видов певчих птиц, представителей разных семейств, что позволяет думать, что эта хромосома является универсальным компонентом генома всех представителей подотряда Passeri.

Второй аспект - молекулярно-цитогенетический: выявление гомологии между хромосомами с помощью специфических зондов. Третий аспект - собственно генетический: изучение копийности и механизмов передачи хромосомы GRC в ряду поколений.

Работа полностью соответствует обозначенной на титульном листе специальности Генетика. Но при этом она имеет широкое общебиологическое звучание. Если генетика – эта тема номер один в работе, то, без всякого сомнения, тема номер два - это эволюционная биология: исследование вносит заметный вклад в понимание эволюции геномов и мейоза.

Эта работа интересна также зоологам, поскольку проведенный сравнительный анализ привел к выявлению новой, ранее неизвестной синапоморфии певчих птиц. Этот вывод не сформулирован эксплицитно в диссертации, но он безусловно там есть.

Таким образом, находясь на пересечении нескольких дисциплин, это исследование дает стимулы для развития разных направлений в биологии, что определяет его

актуальность. Исследование может привести к созданию новой модельной системы для изучения механизмов экспрессии генома, что потенциально важно для развития научных основ медицины.

Научная новизна, достоверность и значимость результатов

Диссертационное исследование основано на четырех открытиях (причем первое, сделанное коллективом российских авторов из Новосибирска и Санкт-Петербурга, опубликованное в PNAS, было настолько неожиданным, что его можно назвать научной сенсацией):

1. Впервые показано, что экстра-хромосома, специфичная для клеток зародышевого пути (GRC), является не маргинальным явлением, а встречается у всех рассмотренных 14 представителей подотряда певчих птиц и, скорее всего, является особенностью всего подотряда Passeri, то есть встречается у более чем половины видов птиц.
2. Впервые показано, что эта дополнительная хромосома может быть представлена у разных птиц как макрохромосомой, так и микрохромосомой.
3. Установлена гомология этой хромосомы для разных видов птиц.
4. Впервые обнаружены вариации в числе копий этой хромосомы у самцов и самок.

Научная значимость этих результатов велика, а их достоверность не вызывает сомнения, хотя бы потому, что уже после публикации основной статьи в PNAS (Torgasheva, Malinovskaya et al, 29 April 2019) к сходным выводам пришли их коллеги (Kinsella et al., 29 November 2019) (их статья опубликована в Nature Communications на полгода позже).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 83 страницах и построена по плану классической экспериментальной работы, то есть включает разделы (фактически главы) ВВЕДЕНИЕ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ОБСУЖДЕНИЕ, ВЫВОДЫ и СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. Диссертация написана хорошим языком, четко структурирована и читается с большим интересом.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ дает полное представление о проблеме запрограммированной элиминации ДНК у животных, начиная от нематод и заканчивая птицами, и фактически подводит к обоснованию цели и задач диссертационного исследования. Этот раздел содержит также подглаву “Обоснование модели и методов исследования GRC у птиц”, которая по сути не является обзором литературы. В этой подглаве скорее описывается методология исследования, и вероятно, ее можно было бы объединить со следующей главой, назвав ее “МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ”.

Следующая глава описывает материалы и методы, используемые в данной работе. Здесь следует отметить адекватный набор образцов для анализа (то, что по-английски называют *sampling*), который охватывает все основные группы певчих птиц и также включает довольно большой набор внешних групп, а также большое разнообразие применяемых современных молекулярных и цитогенетических методов. Именно адекватность используемой выборки образцов позволил решить одну из основных задач исследования, показать наличие хромосомы, специфичной для клеток зародышевого пути, для всех певчих воробьиных птиц (подотряд Passeri) и отсутствие этой хромосомы за пределами отряда Passeriformes.

Глава РЕЗУЛЬТАТЫ разделена на три части, которые соответствуют трем основным линиям проведенного исследования: анализ распространенности GRC среди птиц, (2) сравнительный анализ генетического содержания GRC с помощью межвидовой FISH с GRC-специфичными пробами и (3) изучение копийности хромосомы GRC, специфичной для клеток полового пути у самок и самцов.

В главе ОБСУЖДЕНИЕ полученные результаты рассматриваются с позиций эволюционной биологии. Обсуждается происхождение и возможная гомология обнаруженной хромосомы у певчих птиц, представителей разных семейств. Кроме того, в этой главе дан анализ данных по копийности обнаруженной хромосомы у самцов и самок разных видов, показан неменделевский характер наследования этой хромосомы и предложен сценарий, объясняющий выявленный паттерн наследования GRC у бледной ласточки, большой синицы и зебровой амадины.

ВЫВОДЫ работы сформулированы корректно и резюмируют проведенные исследования, полученные результаты и вытекающие из них заключения.

Автореферат построен по стандартной схеме, отлично оформлен, полностью отражает содержание диссертационной работы

Следует отметить публикации по теме диссертации: это 6 статей в рецензируемых журналах, в том числе в высокоимпактных Proc. Natl. Acad. Sci., Scientific Reports, Genes. Публикации полностью отражают полученные в работе результаты, а Л.П.Малиновская в четырех статьях является первым автором.

Замечания

(1) В диссертации шесть раз встречается выражение “степень гомологии”. Наверное, можно дискутировать на предмет возможности количественной оценки гомологии, но согласно классическим определениям, **гомологичными называют структуры, которые имеют происхождение от общего предка**. Поэтому гомология, в том числе гомология нуклеотидных последовательностей является понятием качественным, а не количественным. Нуклеотидные последовательности могут быть гомологичными, если они имеют общее происхождение, или негомологичными, если они не имеют общего предка.

То, что диссертант называет степенью гомологии, на самом деле является степенью сходства. Сходство может быть свидетельством гомологии, но, строго говоря, является другим параметром. В процессе дивергентной эволюции нуклеотидные замены, накапливаясь в гомологичных последовательностях разных видов, уменьшают сходство между ними, но от этого они не перестают быть гомологичными. Теоретически возможна ситуация, когда негомологичные последовательности имеют большее сходство, чем гомологичные.

Поэтому в данном случае правильнее было бы сказать, что задачей исследования было оценить степень сходства и на этом основании сделать вывод о наличии гомологии (стр. 7, Цель и задачи исследования).

(2) В тексте диссертации используются термины “ортологи” и “паралоги”, что предполагает различие между ними и адекватное использование, но это не всегда делается последовательно. Так, вполне можно допустить, что сходство в нуклеотидном составе GRC разных видов, выявляемое с помощью межвидовой FISH с GRC-специфичными зондами, определяется наличием паралогов, а не ортологов. Об этом косвенно говорит тот факт, что GRC-специфичные зонды разных видов давали сигналы при гибридизации на хромосомах основного набора. То есть эти последовательности могли быть результатом дупликаций (паралогами), а не результатом происхождения от общего предка (ортологами). Поэтому, хотя FISH-эксперименты очень важны для обоснования вывода об однократном происхождении GRC от общего предка, они не исключают полностью альтернативные сценарии.

(3) В русском языке нет слова суперсемейство (стр. 10 и 14). Правильнее говорить надсемейство.

Все вышеуказанные замечания носят частный характер, они не умаляют научных достоинств работы Л.П.Малиновской, не влияют на достоверность полученных

результатов и сделанных выводов, и не снижают общего, чрезвычайно положительного впечатления от работы.

Заключение

Диссертация Малиновской Любови Петровны “Хромосома, специфичная для клеток зародышевого пути, у певчих воробьиных птиц”, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. — Генетика, является самостоятельным научным исследованием, обладающим высоким уровнем научной новизны и вносящим существенный вклад в развитие таких научных дисциплин как генетика и эволюционная биология. Результаты исследования опубликованы в шести статьях в рецензируемых научных журналах и обсуждены на международных конференциях. Все выводы хорошо обоснованы полученными данными. Представленная работа по научной новизне, актуальности, теоретической значимости и другим параметрам полностью соответствует п.п. 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней” (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г, № 842 с изменениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Малиновская Любовь Петровна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Отзыв заслушан и одобрен на дистанционном семинаре отделения кариосистематики Зоологического института РАН 21 февраля 2022 г.

Отзыв составил главный научный сотрудник Зоологического института РАН, доктор биологических наук Лухтанов Владимир Александрович

Владимир Александрович Лухтанов,
доктор биологических наук,
главный научный сотрудник
лаборатории систематики насекомых
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Зоологический институт Российской академии наук
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная 1
Телефон: (812) 328-03-11
Адрес электронной почты: Vladimir.Lukhtanov@zin.ru
Веб - сайт: https://www.zin.ru/staff/Lukhtanov_V.A.html

Подпись руки
В.А. Лухтанова
удостоверяется
Ученый секретарь *В.А.*

Безбородкина Н.

