

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук

Тихоновой Марии Александровны

на диссертационную работу

Чадаевой Ирины Витальевны «Профили экспрессии генов в отделах мозга ручных и агрессивных серых крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика

Актуальность диссертационной работы.

Диссертационное исследование И.В. Чадаевой посвящено изучению молекулярно-генетических механизмов регуляции агрессивного и ручного поведения у двух линий серых крыс (*Rattus norvegicus*), селекционированных на реакцию по отношению к человеку. Проблема агрессивности животных представляет особый интерес в свете процесса их одомашнивания. Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения и продиктована важностью изучения многофакторной системы формирования паттернов агрессивного и ручного поведения животных в ходе доместикации. Исследованиям процесса доместикации и его последствий посвящено множество работ в разных областях биологической науки. Однако вопрос о генетике ручного и агрессивного по отношению к человеку поведения животных по-прежнему остаётся множеством вопросов. В частности, общие генетические закономерности доместикации животных на основе полногеномных данных до конца еще не установлены, и данное исследование вносит свой вклад в его решение. Таким образом, работа имеет несомненную актуальность и фундаментальную направленность.

Новизна исследования. Диссертационное исследование Чадаевой И.В. отличается научной новизной, открывая ранее неизвестные аспекты геномной регуляции ручного или агрессивного поведения на уровне экспрессии генов в головном мозге. Впервые проведено сравнение профилей экспрессии генов между линиями ручных и агрессивных серых крыс в четырех отделах головного мозга – гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга, выявлены 112 дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ), ассоциированных с ручным или агрессивным поведением. Построена ассоциативная генная сеть, в которой ДЭГ связаны с ответом на стресс, сигнальной функцией нейропептидов, рецепторов нейронов и иммуноглобулинов, регуляцией поведения, метаболизмом липидов и высвобождением арахидоновой кислоты, включая группу из 7 ДЭГ, в состав которой входят гены серотониновых рецепторов. Впервые проведен сравнительный анализ ДЭГ в образцах гипоталамуса ручных и агрессивных крыс с ДЭГ других домашних и диких животных; показано, что изменения экспрессии генов *Banp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3* у разных видов имеют схожую направленность и отражают общую приспособленность к антропогенной среде.

Содержание и оформление диссертации. Диссертационная работа И.В. Чадаевой построена по традиционному плану, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы и приложения, где в табличном виде перечислены биологические функции и роль в регуляции поведения ДЭГ у ручных и агрессивных крыс. Работа изложена на 181 странице, содержит 17 рисунков, 11 таблиц и 1 приложение.

Введение включает исчерпывающие сведения актуальности выполняемой работы, показана степень научной разработанности проблемы, определена цель и сформулированы логически выстроенные задачи исследования, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы в полной мере суммированы данные литературы по теме исследования. Обзор литературы представляет собой последовательно и четко изложенный раздел диссертации, в котором представлены современные сведения о доместикации и полногеномных исследованиях одомашнивания, описаны модельные объекты, используемые в исследованиях доместикации животных, с подробным обзором модели, примененной в диссертационной работе - серых крыс как модели доместикации, проведенной путем генетической селекции по уровню агрессивности по отношению к человеку. Также рассмотрена роль ряда структур мозга в контроле агрессивного поведения у млекопитающих. Этот раздел читается с большим интересом. Отдельно хочется отметить, что соискатель осветил исторический аспект вопроса, в обзоре отражены работы отечественных авторов, в т.ч. предшествующие работы сотрудников ИЦиГ СО РАН на различных селекционных моделях одомашнивания. Представленный обзор свидетельствует о хорошем знании автором данных по исследуемой проблеме и логически подводит к необходимости проведения собственного диссертационного исследования.

Во второй главе автором представлены материалы и методы. Работа выполнена на оригинальной модели отбора по поведению, полученной в результате селекционного эксперимента по приручению серых крыс (*Rattus norvegicus*), проводимого в лаборатории эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН с 1972 г. В данном исследовании использовали половозрелых самцов 90-го поколения разведения серых крыс двух аутбредных линий, ручной и агрессивной, селекционированных на ручное или агрессивное поведение по отношению к человеку, соответственно. В качестве методов лабораторного исследования автором использованы: молекулярно-биологические методы и биоинформатический анализ полученных данных. Была выделена и очищена мРНК из 4 структур головного мозга (гипоталамус, гиппокамп, серое вещество периакведуктума и покрышка среднего мозга) агрессивных и ручных крыс. Полученные данные секвенирования мРНК анализировали биоинформатическими методами и верифицировали полуколичественной

ПЦР в реальном времени. Статистический анализ результатов выполнен с использованием t-теста (критерий Стьюдента) и методом главных компонент (Principal Components Analysis, Varimax, максимизация дисперсии).

Третья глава диссертации посвящена описанию собственных результатов исследования, четвертая глава анализирует и интерпретирует полученные результаты в свете имеющихся литературных данных.

Выводы отражают основные результаты диссертационной работы. Список литературы включает 236 источников, в т.ч. 39 русскоязычных. Таким образом, диссертационная работа выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Автореферат соответствует тексту диссертации, публикации автора полно отражают основное содержание работы.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов основана на достаточном по объему и репрезентативности экспериментальном материале, обеспечена соответствующим дизайном исследования, обоснованном формировании групп сравнения, использованием валидной и хорошо изученной модели доместикации, грамотным использованием современных методов исследования (биоинформатический анализ данных полногеномного секвенирования мРНК (транскриптома), количественный ПЦР-анализ). В работе применены адекватные методы статистической обработки. Сделанные автором выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Выводы и выносимые на защиту положения основаны на полученных результатах. Новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений.

Материалы диссертационного исследования в необходимом объеме представлены в публикациях. Результаты, полученные в ходе работы, опубликованы в 7 статьях из перечня журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук по искомой специальности, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, РИНЦ. Кроме того, автор представил основные результаты и положения диссертационного исследования на профильных российских и международных конференциях. Результаты диссертационного исследования соответствуют пп. 1, 7, 9 и 16 паспорта специальности 1.5.7. – генетика.

Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики. Работа имеет значение для фундаментальной науки в области функциональной нейрогеномики. Чадаевой И.В. сформулированы выводы и положения, которые вносят существенный вклад в представления о генетических механизмах процесса одомашнивания и селекции по поведению. Эти результаты расширяет представления о генетике доместикации и вносят вклад в понимание фундаментальных основ молекулярных механизмов реализации искусственного отбора. Полученные результаты могут иметь практическое значение при селекции животных в сельском хозяйстве и в

ветеринарии. Теоретические положения исследования могут быть использованы в курсах лекций и учебных пособиях для студентов биологических, зоотехнических и ветеринарных факультетов ВУЗов.

Замечания и вопросы по диссертации. В ходе прочтения диссертации возникли следующие замечания и вопросы дискуссионного характера. **Замечания:** 1) Результаты задачи 4 (сравнительный анализ данных, полученных на ручных и агрессивных серых крысах, с профилями ДЭГ у разных видов домашних животных и их диких конспецификов) заявлены в работе как пробный анализ, поскольку он был проведен только с учетом результатов ДЭГ гипоталамуса серых крыс с опубликованными ДЭГ из различных тканей других животных. Учитывая наличие тканеспецифичности экспрессии генов, а также структуроспецифичности экспрессии генов в головном мозге, которая была продемонстрирована и в данной работе (уровни экспрессии только 7 генов различались между агрессивными и ручными крысами во всех четырех исследуемых структурах мозга), биологический смысл проведенного анализа вызывает вопросы, а результаты следует рассматривать как предварительные; 2) Выбор структур мозга для анализа представляется не оптимальным. Предыдущие работы этого направления указывают на ДЭГ, ассоциированные с реакцией страха у домашних животных, что указывает на перспективность изучения профиля экспрессии генов в миндалине мозга, связанной с регуляцией страха и памяти. А для сопоставления с результатами, полученными на других видах животных, желательно было исследовать аналогичные ткани и структуры головного мозга, например, фигурирующий в нескольких работах гипофиз. **Вопрос:** В основе выявленных изменений транскриптома лежат колебания соотношения клеточного состава анализируемых тканей или исключительно изменения экспрессии генов? Есть ли данные литературы о вариабельности нейроморфологии у одомашненных животных (изменения размеров структур мозга, общей плотности или отдельных типов нейронов)?

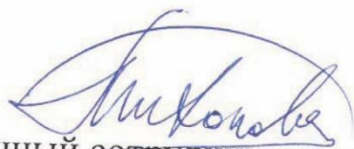
Вышеизложенные замечания и вопрос не являются существенными и не снижают значимости проведенного исследования. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение. Диссертационная работа Чадаевой Ирины Витальевны «Профили экспрессии генов в отделах мозга ручных и агрессивных серых крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, является законченной научно-квалифицированной работой, направленной на решение научной задачи определения генетических механизмов по транскриптомным изменениям, ассоциированным с агрессией по отношению к человеку и domestikацией, в мозге у крыс, которая имеет существенное значение для генетики.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в печатных изданиях диссертационная работа Чадаевой Ирины Витальевны полностью

соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика.

д.б.н.



Мария Александровна Тихонова

Главный научный сотрудник, заведующая лабораторией нейробиологических механизмов нейродегенеративных процессов НИИНМ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины” (НИИНМ)

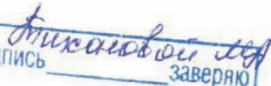
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4,

Телефон (383) 373-01-79

Факс (383) 335-97-54

e-mail: tikhonovama@neuronm.ru

10.10.2024.

Подпись 
заверяю
Начальник ОК 