

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 октября 2024 г. № 15

О присуждении Чадаевой Ирине Витальевне
(гражданка РФ)

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Чадаевой И.В. «Профили экспрессии генов в отделах мозга ручных и агрессивных серых крыс» по специальности 1.5.7. – генетика, принята к защите 10.07.2024 г. (протокол № 9). Диссертационным советом 24.1.239.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ИЦиГ СО РАН) (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Чадаева Ирина Витальевна, 14 июля 1982 года рождения, в 2004 году окончила Биологический Факультет Алтайского государственного университета с присуждением квалификации Биолог по специальности «Биология». В 2007 году окончила очную аспирантуру Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН по

специальности «зоология» . В настоящее время работает младшим научным сотрудником в секторе регуляторной компьютерной геномики ИЦиГ СО РАН.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики и в лаборатории эволюционной генетики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения российской академии наук», г. Новосибирск.

Научный руководитель – Маркель Аркадий Львович - доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. Тихонова Мария Александровна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией нейробиологических механизмов нейродегенеративных процессов, ФГБУН «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», г. Новосибирск.

2. Марков Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г.Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБУН Институт систематики и экологии животных СО РАН, г. Новосибирск, в своём положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории экологии сообществ позвоночных животных, Ковалевой Верой Юрьевной, и утвержденном директором ФГБУН ИСиЭЖ СО РАН, доктором биологических наук, член-корр. РАН Глуповым В.В.,

указала, что «Диссертационная работа Чадаевой И.В. «Профили экспрессии генов в отделах мозга ручных и агрессивных серых крыс» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной научной задачи и имеющей существенное значение для генетики. Полученные научные результаты имеют существенное значение для науки и практики. По актуальности темы, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретическому уровню и практической значимости результатов, а также числу и значимости публикаций, представленная диссертационная работа полностью соответствует квалификационным критериям пп. 9-14 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (ред. От 25.01.2024), «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор – Чадаева Ирина Витальевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика». Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Чадаевой И.В. заслушан, обсужден и одобрен на расширенном семинаре лаборатории экологии сообществ позвоночных животных с приглашением специалистов из других лабораторий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт систематики и экологии животных СО РАН» 30 сентября 2024 года, протокол № 157.

Соискатель имеет всего 44 опубликованных работы общим объемом 648 страниц, из них по теме диссертации 7, все в рецензируемых научных изданиях (WoS, Scopus), и 27 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций, из них 6 по теме диссертации. Во всех опубликованных по теме диссертации работах личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значительные публикации по теме диссертации:

1. **Chadaeva I.**, Kozhemyakina R., Shikhevich S., Bogomolov A., Kondratyuk E., Oshchepkov D., Orlov Yu., Markel A. A principal components analysis

- and functional annotation of differentially expressed genes in brain regions of gray rats selected for tame or aggressive behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. 25(9), 4613; <https://doi.org/10.3390/ijms25094613>
2. **Чадаева И.В.**, Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколотный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. // ВЖГиС. 2023. 1(1). 1–8.
 3. Shikhevich S., **Chadaeva I.**, Khandaev B., Kozhemyakina R., Zolotareva K., Kazachek A., Oshchepkov D., Bogomolov A., Klimova N.V., Ivanisenko V.A., Demenkov P., Mustafin Z., Markel A., Savinkova L., Kolchanov N.A., Kozlov V., Ponomarenko M. Differentially expressed genes and molecular susceptibility to human age-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(4):3996. doi: 10.3390/ijms24043996
 4. Oshchepkov D., **Chadaeva I.**, Kozhemyakina R., Shikhevich S., Sharypova E., Savinkova L., Klimova N.V., Tsukanov A., Levitsky V.G., Markel A.L. Transcription factors as important regulators of changes in behavior through domestication of gray rats: quantitative data from RNA sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(20):12269. <https://doi.org/10.3390/ijms232012269>
 5. Oshchepkov D., **Chadaeva I.**, Kozhemyakina R., Zolotareva K., Khandaev B., Sharypova E., Ponomarenko P., Bogomolov A., Klimova N.V., Shikhevich S., Redina O., Kolosova N.G., Nazarenko M., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Stress reactivity, susceptibility to hypertension, and differential expression of genes in hypertensive compared to normotensive patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(5):2835. doi: 10.3390/ijms23052835

6. **Chadaeva I.**, Ponomarenko P., Kozhemyakina R., Suslov V., Bogomolov A., Klimova N., Shikhevich S., Savinkova L., Oshchepkov D., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Domestication explains two-thirds of differential gene expression variance between domestic and wild animals; the remaining one-third reflects intraspecific and interspecific variation. *Animals* 2021. 11. 2667. <https://doi.org/10.3390/ani11092667>
7. Климова Н.В., **Чадаева И.В.**, Шихевич С.Г., Кожемякина Р.В. Дифференциальная экспрессия 10 генов, ассоциированных с агрессивным поведением, в гипоталамусе двух поколений крыс, селекционируемых по реакции на человека. // ВЖГиС. 2021. 1(1). 1–8.

На диссертацию и автореферат поступило 10 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:

1) Трапезов О.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и селекции сельскохозяйственных животных ФГБНУ Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск.

2) Даев Е.В. – д.б.н., доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии СПбГУ, г. Санкт-Петербург. Есть замечания: «...использование жаргонизмов: конспецифики, ручные и агрессивные крысы..», есть вопросы: «...Если по Г.Селье стрессом называют неспецифический ответ организма на определенные воздействия, то что автор понимает под «ответом на стресс»? Ответ на ответ? Как автор определяет термин «стресс»? Почему работу проводили на аутбредных, а не инбредных линиях? Последнее было бы, вероятно, эффективнее. Как автор на аутбредных линиях отличает ДЭГ, связанные с признаком агрессивности от случайно зафиксированных генетических различий? Что автор понимает под «спецификой функции гиппокампа, общей для...» используемых линий? Как контролировали состояние животных в ходе эксперимента (сколько времени

прошло между тестированием поведения и забоем). Непонятно, зачем автор в выводах употребляет «значимо связано, значимо коррелирует, достоверные различия», т.к. все попавшее в выводы – достоверно».

3) Полетаева И.И. – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, г. Москва.

4) Дюжикова Н.А. – д.б.н., директор ФГБУН Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, г. Санкт-Петербург.

5) Кондратюк Е.Ю. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биологического контроля фитофагов и фитопатогенов Сибирского федерального научного центра агробιοтехнологий (СФНЦА РАН), г. Новосибирск.

6) Короленко Т.А. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», г. Новосибирск.

7) Толстикова Т.Г. – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией фармакологических исследований ФГБУН НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск.

8) Воевода М.И. – академик РАН, д.м.н., профессор, директор «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск.

9) Береговой Н.А. – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск.

10) Черкасова О.П. – д.б.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки институт автоматики и электрометрии Сибирского отделения Российской академии наук (ИАиЭ СО РАН). Есть замечание: «..Есть небольшое замечание к рисунку 4. На самом рисунке и в подписи к нему нет расшифровки категорий

достоверно обогащенных ДЭГ. В тексте автореферата нет объяснения, почему для верификации дифференциальной экспрессии генов в образцах головного мозга исследованных групп крыс методом полуколичественной ПЦР в реальном времени были выбраны именно гены *Ascl3*, *Defb17*, *Aprobcs1*».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оба оппонента являются компетентными специалистами в области нейробиологии и молекулярной биологии, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами, ведущая организация является одним из ведущих учреждений по изучению животных, их экологии и поведения, что позволяет произвести экспертную оценку полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказано, на модели доместикации серых крыс (*Rattus norvegicus*), селекционированных по реакции на человека, доказано, что искусственный отбор на агрессивное или ручное поведение животных приводит к изменению паттерна экспрессии 112 генов в гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга – структурах мозга участвующих в контроле поведенческих реакций у млекопитающих. Доказано, что изменение активности как минимум 26-ти генов ассоциировано непосредственно с поведенческим фенотипом.

Высказана оригинальная гипотеза, что генетическая основа доместикационного синдрома, который формируется в результате искусственного отбора животных по целевому, чаще всего хозяйственно полезному признаку, сопряженного с отбором по поведению – толсрантному по отношению к человеку, является общей для разных видов одомашненных животных. Причем около 40% различий, возникающих в профиле экспрессии генов между дикими и домашними животными, связано с отбором по

целевому признаку и ~60% – непосредственно с процессом одомашнивания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые проведен комплексный анализ дифференциальной экспрессии генов в различных отделах головного мозга серых крыс, селекционируемых по реакции на человека, что позволило получить новые данные о генетических механизмах, лежащих в основе доместикации – процесса, связанного с формированием спокойного («ручного») по отношению к человеку поведения животного. Показано, что с фенотипом ручного поведения ассоциировано достоверное повышение экспрессии генов *Aox1*, *Ascl3*, *Bdkrb2*, *Cd22*, *Defb17*, *Fcgr2b*, *Lilrb3l*, *Liph*, *Morn1*, *Mpeg1*, *Pla2g2d*, *P2rx4*, *Rbm3*, *Sh3bgr*, *Slfn13* и *Tecta* в исследованных отделах мозга крыс, а с фенотипом агрессивного поведения – генов *Fosb*, *Hbb-b1*, *Hspala/b*, *Krt2*, *Mcm10*, *Mrel1a*, *Pcdhb9*, *Retsat* и *Spint1*.

Показано, что у исследованных видов животных искусственный отбор, связанный с доместикацией, затрагивает одни и те же гены – *Eif2b3*, *Ghitm*, *Mrel1a*, *Orail*, *Sh3bgr*, *Shox2* и *Spint1*, различия по уровню экспрессии которых между одомашненными животными и их дикими сородичами носят видоспецифический характер. Показано, что в процессе одомашнивания происходят однонаправленные изменения в экспрессии генов *Vanp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3*, что может быть следствием адаптации животных к антропогенной среде.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на созданной ранее модели доместикации серых крыс выявлены гены и генные системы, экспрессия которых связана с формированием контрастных типов поведения животных – толерантного по отношению к человеку или агрессивного, которые могут быть использованы заинтересованными исследователями в качестве мишеней при фармакологической коррекции агрессивности у животных или селекции животных сельскохозяйственного, служебного и декоративного назначения.

Данные полногеномного секвенирования транскриптомов четырех

структур мозга серых крыс (гипоталамус, гиппокамп, серое вещество периакведуктума, покрышка среднего мозга), участвующих в контроле поведенческих реакций, депонированы в международную базу NCBI SRA (PRJNA668014) и в базы данных RatDEGdb (AC № 2023623888, <https://www.sysbio.ru/RatDEGdb/>) и RG-ASAB (AC № 2018621208, <https://sites.icgbio.ru/intellectual-property/rg-asab/>) и могут быть использованы заинтересованными исследователями.

Результаты диссертационной работы представляют интерес для научно-исследовательских организаций биологического, ветеринарного и медицинского профиля, изучающих механизмы генетического контроля агрессивности животных и человека, а также влияния агрессивности на индивидуальное и социальное поведение, которые могут быть использованы в фундаментальных и прикладных исследованиях, а также в образовательном процессе при подготовке специалистов в области общей, физиологической и медицинской генетики.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплексный подход с использованием современных молекулярно-генетических и биоинформатических методов, включая выделение РНК, пробоподготовку для высокопроизводительного секвенирования, ПЦР-анализ для верификации данных секвенирования РНК, функциональную аннотацию и построение ассоциативных сетей взаимодействий белков дифференциально экспрессирующихся генов, а также методы статистического анализа данных, что позволило получить новые данные о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе процесса доместикации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила их высокую надежность, которая подтверждается использованием комплекса дополняющих друг друга независимых методов — молекулярных, биоинформатических и статистических, а также адекватностью примененных подходов, и использованием достаточного для получения репрезентативных

результатов количества биологических реплик. Результаты анализа полногеномного секвенирования РНК верифицированы на представительных группах животных с помощью метода полуколичественной ПЦР в режиме реального времени, проведен корреляционный анализ экспрессии генов и поведенческого фенотипа серых крыс. Результаты исследования статистически обработаны, достоверны и могут быть использованы другими исследователями.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в планировании и проведении исследований, включая пробоподготовку для секвенирования, подбор праймеров для проведения ПЦР и оптимизацию условий амплификации, а также в интерпретации и обобщении результатов транскриптомных данных после биоинформатической обработки, в оформлении и публикации полученных результатов. Сбор образцов мозга исследуемых животных проведен совместно с Кожемякиной Р.В. и к.б.н. Шихевич С.Г. Подготовка ДНК-библиотек и секвенирование выполнено в ЦКП Геномных исследований к.б.н. Васильевым Г.В. Биоинформатическая обработка данных секвенирования проведена к.б.н. Ощепковым Д.Ю. (ФИЦ ИЦиГ СО РАН).

Полученные соискателем научные результаты соответствуют пунктам паспорта специальности п.1. «Молекулярные и цитологические основы наследственности», п. 16. «Генетическая/молекулярно-генетическая биоинформатика и методы многомерного анализа», п. 21. «Естественный и искусственный отбор, видообразование, генетические механизмы эволюции. Экологическая генетика. Поддержание генетического биоразнообразия и биобанки» заявленной специальности 1.5.7. – генетика (биологические науки).

В ходе защиты диссертации членом диссертационного совета, д.б.н. Рубцовым Н.Б. было высказано замечание относительно терминов, касающихся процессов доместикации, некоторые из которых, по его мнению, не являются общепринятыми. Соискатель Чадаева И.В. аргументированно ответила на все замечания и задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

Диссертационный совет 30 октября 2024 г. принял решение присудить Чадаевой И.В. ученую степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, связанной с выявлением молекулярно-генетических систем и генов, определяющих перестройку поведения серых крыс (*Rattus norvegicus*), селекционированных по реакции на человека.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.7. – генетика, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 2, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
Академик РАН, д.б.н., проф.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Н.А. Колчанов

Т.М. Хлебодарова

30.10.2024