ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Соболевой Евгении Сергеевны**

«Молекулярно-генетический анализ точек разрывов фиксированных и полиморфных инверсий в Х-хромосоме малярийного комара *Anopheles messeae*»,

представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. - Генетика

Хромосомные инверсии остаются одним из основных инструментов реконструкции филогении и анализа коадаптации у двукрылых, имеющих политенные хромосомы. Для малярийных комаров эта задача имеет и общебиологическое, и прикладное значение: инверсии маркируют виды-двойники, ограничивают рекомбинацию и могут удерживать аллельные комплексы, связанные с адаптацией переносчика. В евразийской подгруппе Maculipennis Х-хромосома эволюционно лабильна, тогда как предложенная ранее схема её преобразований опиралась преимущественно на рисунок дисков. Для молодой ветви *Anopheles messeae s.l.*, включающей виды-двойники *An. messeae* и *An. daciae*, координаты точек разрывов фиксированных перестроек до настоящей работы не были установлены, а положение полиморфных инверсий X0 и X2 в общей последовательности событий оставалось дискуссионным. Таким образом, сопоставление цитогенетических карт с референсной сборкой близкородственного *An. atroparvus* методами FISH и сравнительной геномики является своевременным и четко соответствует заявленной специальности.

Цель и задачи диссертационной работы Соболевой Евгении Сергеевны сформулированы конкретно и в целом согласованы с полученными результатами. Цель ограничена картированием районов, содержащих точки разрывов, и реконструкцией эволюции Х-хромосомы *An. messeae*; фактически работа обоснованно распространена на оба вида и на внешнее сравнение с *An. maculipennis*. Такое расширение логично, но это, вероятно, стоило отразить в формулировке цели.

В данной работе впервые на сборке *An. atroparvus* локализованы четыре района фиксированных перестроек Х-хромосомы *An. messeae s.l.*; их протяжённость

составляет от 7,4 до 12,1 тыс. п.н. Также впервые картированы районы полиморфных инверсий X0 и X2, причём проксимальная граница X2 совпала с одним из районов фиксированной перестройки. Показано, что стандартный вариант X1 является общим для *An. messeae* и *An. daciae*, и возникает после отделения от *An. maculipennis* в результате двух вложенных парацентрических инверсий размером около 13 и 10 млн п.н., тогда как X0 и X2 формируются позднее и независимо. Тем самым цитогенетическая гипотеза о предковом статусе X0 не подтверждается, а более раннее предположение о первичности X1 получает молекулярно-цитогенетическое обоснование.

Разработанная Евгенией Сергеевной программа Genome Inversions Calculator (GIC), зарегистрированная в Реестре программ для ЭВМ (№ 2024689915), использована для выбора сценария преобразования порядка синтенных блоков. Стоит особо отметить личный вклад соискателя в постановку FISH, разработку проб, картирование и реконструкцию. Материалом послужили личинки IV возраста и самки из трёх биотопов Томской области (2018–2021 гг.). Видовая принадлежность определялась ПЦР-ПДРФ, хромосомный порядок – FISH. Использование 34 маркеров для фиксированных перестроек и дополнительных маркеров для X0 и X2, двухцветной гибридизации и внешней проверки на *An. maculipennis* повышает надёжность главного вывода о порядке событий. Опубликованые результаты в изданиях, индексируемых Web of Science (Insects, 2024; Genes, 2026), и их представление на десяти конференциях свидетельствуют о самостоятельной апробации. Объём диссертации (146 с., 23 рисунка, 7 таблиц, 5 приложений) соответствует кандидатскому исследованию.

Основные результаты следует признать внутренне согласованными. Четыре района фиксированных разрывов делят X-хромосому на пять синтенных блоков, а с учётом полиморфных инверсий – на восемь. Сохранение порядка фланкирующих маркеров у X1 обоих видов и его отличие от *An. maculipennis* и *An. atroparvus* задают филогенетические границы события. Повторное использование части гомеологичных районов у других Anopheles, особенно BRIV и BRII, делает правдоподобной гипотезу горячих точек, хотя и не доказывает её для каждого

интервала. Обогащение трёх из четырёх гомеологичных участков ДНК-транспозонами при почти полном отсутствии ретроэлементов – содержательное отличие от картин, описанных для *An. gambiae* и *An. stephensi*. Анализ Gene Ontology переставленных блоков СБ2 и СБ4 выявляет термины иммунного ответа, синаптической пластичности и репродуктивного поведения и правомерно рассматривается как источник гипотез, а не как доказательство функции инверсий.

В виде отдельного замечания хочется отметить факт того, что алгоритм программы GIC в автореферате никак не описан. Однако в тексте диссертационной работы есть пункт 2.4.1 Вычислительный анализ геномных перестроек, где алгоритм программы GIC описывается как упрощенная версия существующего программного обеспечения GRIMM - Genome Rearrangements In Man and Mouse. Хотелось бы видеть эту информацию также в автореферате ввиду того, что данный программный инструмент заявлен в качестве подтверждения научной новизны и практической значимости настоящей работы.

Отмечу, что в автореферате не хватает списка используемых сокращений, который значительно упростил бы чтение работы. Так, например, упомянутый ранее инструмент GIC встречается в тексте в виде аббревиатуры уже на второй странице, а её расшифровка – Genome Inversions Calculator – появляется только на восьмой странице, что слегка затрудняет восприятие информации.

Несмотря на то, что в тексте сохраняются редакционные и терминологические неточности, отдельные грамматические и орфографические дефекты, влияния на ценность, полноту, целостность и достоверность представляемой к защите работы они не оказывают. Диссертация является законченной квалификационной работой, в ней решена конкретная задача эволюционной и молекулярной цитогенетики, имеющая значение для реконструкции хромосомной эволюции рода Anopheles. Работа обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и отражает личный вклад соискателя. Основные положения опубликованы в рецензируемых изданиях и прошли апробацию. Тема, методы и выводы соответствуют специальности 1.5.7. – Генетика. Автореферат в достаточной мере передаёт содержание исследования.

Считаю, что диссертационная работа Соболевой Евгении Сергеевны «Молекулярно-генетический анализ точек разрывов фиксированных и полиморфных инверсий в Х-хромосоме малярийного комара *Anopheles messeae*» соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Соболева Евгения Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Агеев Сергей Андреевич
Кандидат биологических наук,
Руководитель Группы молекулярных и дисплейных технологий
Департамента ранней разработки биологических препаратов 2.0
АО «Биокад»
198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 38, стр.1
Тел: +7(909)-166-05-63
Email: ageev.sa@biocad.ru

Подпись _____ Агеев С.А.

«16» 10 2026 г.