

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Государственное образовательное
учреждение высшего
профессионального образования
«Новосибирский государственный
университет» (НГУ)

ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, 630090.
Тел. (383) 330-32-44. Факс (383) 330-32-55.
Адрес в интернете: //www.nsu.ru
E-mail: rector@nsu.ru

21 СЕН 2026

на №

№

от

4498/217

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научно-
исследовательской деятельности
ФГАОУ ВО «Новосибирский
национальный исследовательский
государственный университет» д.ф.-
м.н., профессор РАН

« 21 »

2026 г.

Д.В. Чуркин

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Соболевой Евгении Сергеевны

«Молекулярно-генетический анализ точек разрывов фиксированных и
полиморфных инверсий в X хромосоме малярийного комара *Anopheles
messeae*», представленную на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика

Актуальность темы исследования

Хромосомные инверсии давно привлекают внимание биологов-эволюционистов из-за своей способности подавлять рекомбинацию, что позволяет защищать коадаптированные аллели. Тем не менее, детальные механизмы влияния конкретных инверсий на приспособленность исследованы только для ограниченного числа случаев, и каждая новая модельная система позволяет значительно расширить понимание этого явления: именно на их примере можно проверить общие эволюционные гипотезы, выявить универсальные и видоспецифичные закономерности и в конечном итоге построить более полную картину того, как хромосомные перестройки формируют адаптивный потенциал и эволюционную траекторию популяций. Для малярийных комаров рода *Anopheles* изучение таких структурных вариантов генома дополнительно имеет важное эпидемиологическое значение: классические и современные молекулярно-генетические работы подтверждают, что частоты конкретных инверсий у переносчиков (например, в комплексах *Anopheles gambiae* и *Anopheles maculipennis*) коррелируют с климатическими факторами, экологической пластичностью, поведенческими

особенностями и эффективностью передачи малярийного плазмодия. В связи с этим тема диссертационной работы является актуальной.

Научная новизна и значимость полученных автором результатов для науки и практики

Впервые показано, что эволюцию X-хромосомы *An. messeae* после дивергенции с *An. maculipennis* сопровождали две вложенные одна в другую парацентрические инверсии. Установлено, что исходным для филогенетической ветви *An. messeae* является инверсионный вариант X1, тогда как полиморфные инверсионные варианты X0 и X2 возникли независимо в ветвях *An. daciae* и *An. messeae*, соответственно. Показано, что районы, гомеологичные содержащим точки разрыва фиксированных инверсий *An. messeae*, в геноме *An. atroparvus* обогащены ДНК-транспозонами, что могло способствовать возникновению хромосомных перестроек в геноме предкового вида. Обнаружено, что районы X-хромосомы *An. atroparvus*, которые изменили свою локализацию и ориентацию в результате фиксированных хромосомных перестроек у *An. Messeae*, обогащены генами, связанными с иммунным ответом, нейрорегуляцией и половым поведением, что могло способствовать репродуктивной изоляции и адаптации к специфическим условиям обитания. В целом, можно заключить, что проведенное в диссертационной работе исследование хромосомной эволюции X-хромосомы у *An. messeae* и *An. daciae* позволило значительно продвинуться в понимании общей картины эволюции половой хромосомы в подгруппе *Maculipennis*, продвинуться в понимании причин эволюционной пластичности X-хромосомы в подгруппе.

Метод итеративного картирования может быть предложен к использованию для картирования хромосомных перестроек у других немодельных организмов. Программа GIC может применяться для анализа хромосомных перестроек в других таксономических группах.

Степень обоснованности и достоверности полученных положений и выводов

Достоверность полученных результатов основывается на применении адекватных поставленным задачам современных цитогенетических и биоинформатических методов. Исследование проведено на достаточном количестве материала, результаты хорошо проиллюстрированы, осмыслены и обсуждены. Выводы обоснованы совокупностью приведенных данных и соответствуют поставленным задачам.

Результаты работы опубликованы в трех статьях в международных журналах, в том числе, Q1-Q2 и представлены на 10 конференциях международного и всероссийского уровня.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по классическому плану, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы и список литературы (238 источника). Общий объем составляет 146 страниц машинописного текста. Текст работы содержит 23 рисунка, 7 таблиц и 5 приложений.

В разделе «Введение» кратко охарактеризована актуальность проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, кратко перечислены основные методы исследования, а также приведены положения, выносимые на защиту, сведения о степени личного вклада автора, данные об апробации результатов и о публикациях по теме диссертационной работы.

Глава «Обзор литературы» состоит из четырех подразделов. В подразделах 1.1-1.2 описываются хромосомные перестройки и хромосомные инверсии как явление, приводятся примеры и описывается значение перестроек для работы генома и его эволюции. Подраздел 1.3 посвящен возникновению и особенностям половых хромосом с акцентом на роль хромосомных инверсий в эволюции половых хромосом. Подраздел 1.4 описывает современный взгляд на классификацию комаров рода *Anopheles* и вводит в проблематику инверсионного полиморфизма в пределах рода и непосредственно в пределах исследуемой группы. В целом обзор литературы позволяет читателю получить всю информацию, необходимую для понимания результатов работы.

В главе «Материалы и методы» достаточно четко и подробно описываются использованные в работе молекулярно-биологические, цитогенетические и биоинформатические методы. Также в начале характеризуется объект исследования - место сбора личинок, способ определения их до вида, фиксация.

Глава 3 «Результаты» включает семь подразделов.

В первом подразделе 3.1 описывается Разработка метода итеративного картирования, представлена очень четкая схема для его иллюстрации.

В разделе 3.2 метод итеративного картирования использован для определения районов, содержащих точки разрыва фиксированных инверсий в X-хромосоме *Anopheles messeae*, то есть, инверсий, характерных для всех представителей *Anopheles messeae*.

В разделе 3.3 описывается картирование районов, содержащих точки

разрыва полиморфных инверсий X1 и X2 *Anopheles messeae* s.l. Здесь итеративное картирование применяется к двум инверсиям по отдельности, для каждой рисуется сначала отдельный «сценарий» возникновения, становится очевидной необходимость какого-то подхода, моделирующего возможные сценарии возникновения комбинации инверсий в популяциях комаров. Такой подход предлагается в следующем подразделе.

В разделе 3.4 обсуждается реконструкция эволюции X-хромосомы *An. messeae* и *An. daciae*. На основании всех полученных экспериментальных данных хромосома разбивается уже не на 5 классических, но на восемь синтенных блоков. Далее автор разрабатывает специальный компьютерный алгоритм, позволяющий выбрать наиболее вероятный сценарий.

Далее, в подразделе 3.5 проводится «Анализ частоты разрывов в районах гомеологичных BR у других представителей *Anopheles*». В этой части работы четыре точки разрыва инверсий, фиксированных у *An. messeae*, анализируется не предмет наличия/отсутствия разрыва в соответствующем локусе у видов анофелесов, для которых доступна геномная сборка достаточного для анализа качества. Смотрится взаимное расположение генов по обе стороны от точки разрыва. Далее делается попытка построить эволюционный сценарий поведения точек разрывов в эволюции.

В подразделе 3.6 анализируется «Молекулярно-генетический состав окрестностей точек разрывов фиксированных инверсий», оценивается плотность распределения генов и повторенных последовательностей в окрестностях, соответствующих точкам разрыва фиксированных перестроек на примере вида *An. atroparvus*. Делается вывод об обогащении некоторых точек разрыва мобильными элементами.

Последний подраздел результатов 3.7 посвящен анализу генной онтологии для двух небольших синтенных блоков, оказавшихся перестроенными фиксированными инверсиями у *An. messeae* и *An. daciae*. Результаты работы показали, что в результате двух вложенных инверсий, произошедших на этапе становления этой группы видов, соответствующие синтенные блоки должны избегать рекомбинации в случае межвидовых скрещиваний. Результаты анализа убедительно показали, что эти синтенные блоки обогащены генами, связанными с иммунным ответом, нейрорегуляцией и половым поведением, что могло способствовать репродуктивной изоляции и адаптации к специфическим условиям обитания.

В Главе «Обсуждение» Евгения Сергеевна подводит коротко обсуждает полученные результаты в контексте современных данных, а также сопоставляет результаты, полученные в рамках работы современными методами с результатами, полученными в лаборатории В. Стегния в 70-е годы.

В главе «Заключение» формулируются выводы исследования, которые

соответствуют поставленным задачам.

Список литературы содержит 238 ссылок.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы оформлен по стандартной схеме и соответствует установленным требованиям. Материал автореферата точно и достоверно отражает результаты проведенных исследований, дает полное представление о содержании диссертации.

Замечания и комментарии

Текст диссертации в целом хорошо выстроен, в нем понятны основные научные идеи и логика работы. Отдельно хочется отметить очень наглядные иллюстрации и приложения, которые очень помогают пониманию работы.

Слабым местом работы являются первые главы обзора литературы. Несмотря на то, что там встречаются ссылки на работы последних лет, в целом логика базируется на очень старых работах. Для определения базовых понятий приводятся ссылки на статьи начала 20 века. Например, когда говорится про роль хромосомных перестроек в эволюции, ссылки идут на две статьи, одна 1968, вторая 1970 года. Это удивительно, так как тема очень активно развивается и множество оригинальных работ и обзоров опубликовано даже за последние несколько лет. Евгения Сергеевна ссылается на некоторые свежие работы по этой теме, но только в главе «обсуждение». В списке литературы 60% ссылок – ссылки на статьи, опубликованные до 2010 года. Только 24 ссылки из 238 – это ссылки на статьи 2020 года и позднее.

Текст диссертации содержит много неудачных формулировок, логических несоответствий как на уровне отдельных предложений, так и на уровне глав.

Приведу несколько примеров:

«Хромосомные мутации сопровождаются двухцепочечными разрывами (ДР) ДНК.» - наоборот – двухцепочечные разрывы могут приводить к перестройкам.

«Транслокации представляют собой перенос участка одной хромосомы на другую [30]. Самым известным примером является «робертсоновская транслокация» – мутация, при которой происходит слияние двух акроцентрических хромосом в одну» - робертсоновские транслокации – это не одна перестройка, а тип транслокации.

«Транслокации можно обнаружить по «генетическим последствиям» к которым они приводят, например, к изменению числа хромосом или образованию различных «хромосомных фигур» во время мейоза [29]» – такое утверждение кажется странным в 2026 году, так же как и ссылка на учебник

Гершензона 1979 года в контексте обсуждения методологии обнаружения хромосомных перестроек.

Много утверждений, которые звучат поверхностно, и связано это с тем, что цитируются какие-то гипотезы, появившиеся очень давно, а современные подтверждения у них либо отсутствуют, либо не приведены.

Евгения Сергеевна пишет: «Одна из гипотез предполагает, что запираание кроссинговера обеспечивает консервацию запертых внутри аллелей, и позволяет им наследоваться совместно, как суперген или блок коадаптивных аллелей [39, 40]. Однако, ещё в 90-ые годы профессор В. Н. Стегний приводил в своей монографии аргументы против данной гипотезы, опираясь на ряд исследований и называя её «исключением из правил» [13].». К сожалению, никаких доводов против не приводится, приводится множество доводов «за». Если все эти доводы – исключения из правил, хотелось бы акцента на то, что же является «правилом».

«Наибольшее число работ посвящено мозаичному эффекту положения - эффекту, при котором инактивация генов происходит лишь в части клеток, сходных по морфологии, а в остальных остаются нормально функционирующие гены. За последние 25 лет эта гипотеза не получила дальнейшей поддержки со стороны научного большинства; современных исследований не было найдено». С одной стороны, здесь дается некорректное описание сути эффекта положения, с другой – ничем необоснованное утверждение о том, что «эта гипотеза не получила поддержки».

В главе «1.3.1 Половые хромосомы и определение пола у животных» классификация систем определения пола делается по статье Уилсона 1905 года. Отсюда далее вытекают естественные неточности в классификации механизмов.

«Пол-определяющей хромосомой является Y (или W), наличие которой определяет мужской (или женский в случае W) пол. Такая система встречается у большинства видов животных. Protenor-тип (или система X0), встречается среди некоторых насекомых и червей. В этой системе пол определяется количеством X-хромосомы, где XX – это самки, а X0 – это самцы.» - у дрозофилы, о которой далее много говорится в контексте определения пола, пол определяется как раз соотношением числа X-хромосом и аутосом, но при этом есть Y хромосомах. И автор хорошо знаком с системой определения пола у дрозофилы. Но этот пример показывает внутреннюю противоречивость текста.

«Однако, существует альтернативный механизм — балансовая теория определения пола, который подчёркивает, что не все так однозначно и пол может определяться соотношением набора половых хромосом к аутосомам. Данная теория была открыта при изучении плодовой мухи (*D. melanogaster*)».

Можно еще добавить, что теория не может быть механизмом.

Высказанные замечания относятся исключительно к тексту диссертационной работы и не влияют на высокую оценку содержания работы, достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

Заключение

Диссертационная работа Соболевой Евгении Сергеевны «Молекулярно-генетический анализ точек разрывов фиксированных и полиморфных инверсий в X хромосоме малярийного комара *Anopheles messeae*» является оригинальной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. В работе использованы современные цитогенетические, молекулярно-биологические и биоинформатические методы. Несомненными являются новизна, наглядность полученных результатов и обоснованность выводов работы. Основные результаты работы опубликованы в престижных международных журналах. По поставленным задачам, уровню их решения и новизне полученных результатов она полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в текущей редакции), представляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Соболева Евгения Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры цитологии и генетики факультета естественных наук Новосибирского государственного университета 17 сентября 2026 года, протокол №10.

Заместитель заведующего кафедрой
цитологии и генетики ФЕН НГУ
к.б.н.

А.М. Гусаченко

Секретарь заседания кафедры
к.б.н.

О.В. Ермолаева