

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИОГен РАН
член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук, профессор


А.М. Кудрявцев

«27» сентября 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Колесникова Никита Александровича «Идентичные по происхождению блоки и регионы высокой гомозиготности в геномах коренного населения Сибири: происхождение, распространение, адаптивная значимость», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Актуальность исследования. Диссертационная работа Колесникова Н.А. посвящена исследованию генофонда коренных народов Сибири и сопредельных регионов на уровне анализа протяженных аутосомных гаплотипов, отражающие генетико-демографические процессы, естественный отбор в аспекте адаптации генофонда популяций к факторам окружающей среды и маркирующих различные генетические пласты генофонда популяций.

Изучение структуры генофондов современных популяций человека является одним из основных направлений современной генетики. Несмотря на активно накапливающиеся данные по индивидуальным геномам благодаря развитию новых технологий масштабного генотипирования и технологий биоинформационного анализа популяции Сибири слабо изучены с применением современных технологий. Общие по происхождению блоки сцепления (IBD - identity by descent) и регионы высокой гомозиготности (ROH – runs of homozygosity) отражающие в геномах генетико-демографические процессы в популяциях, колебания численности, метисационные события, миграции и естественный отбор являются ценным и малоиспользуемым источником информации.

Коренные этносы Сибири представляют особый интерес для исследования что связано с уникальностью их генофондов, которые развивались изолированно. Огромные пространства этого региона и малочисленность аборигенного населения способствовали

формированию значительной территориальной и генетической подразделенности. Помимо этого, генетическая структура коренного населения Сибири сложилась под существенным влиянием естественного отбора в наиболее неблагоприятных условиях среды обитания: в арктическом климате Крайнего Севера и резко континентальном умеренном климате Сибири и Дальнего Востока. Длительная эволюция генофонда различных популяций Сибири, в том числе приспособительная, могла привести, с одной стороны, к формированию устойчивых адаптивных комплексов, а с другой – к специфическому спектру заболеваний как моногенной, так и мультифакторной природы.

Актуальность работы не вызывает сомнения, поскольку изучение геномов коренного населения Сибири значительно расширяет наши представления о генофонде населения Северной Евразии и вносит весомый вклад в понимание вопросов исторического развития и эволюции человечества.

Научная новизна исследования. В рамках данной работы впервые проведено масштабное популяционное исследование генофонда коренных народов Сибири на уровне высокоплотных чипов. Это позволило заполнить существенный пробел в геногеографической картине населения Евразии.

Впервые проведен подробный анализ состава генофонда и генетического разнообразия некоторых коренных народов Сибири с использованием методики выявления общих по происхождению блоков сцепления (IBD-сегментов) и регионов высокой гомозиготности (ROH), что позволило подробно описать генофонды популяций, выявить демографические экспансии на территории Сибири и определить причины, которые привели к тем или иным структурным изменениям в геноме.

Впервые получены данные о генетической вариабельности ряда российских популяций. Выявлены гены и генетические маркеры, участвовавшие в адаптивной эволюции генетической структуры популяций Сибири. Выполнен анализ влияния естественного отбора в аспекте адаптации генофонда популяций к факторам окружающей среды.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные в ходе настоящего исследования данные на основании анализа идентичных по происхождению блоков и регионов высокой гомозиготности расширили представления о структуре генофонда населения Сибири. В результате исследования выявлена более детальная структура предковых компонент у коренных народов Сибири. Выявлены значительные межпопуляционные различия по численности и составу генов с выявленными сигналами направленного отбора в разных популяциях. Данные о сигналах естественного отбора, являются важным дополнением к существующим

данным о эволюции генофондов и механизмам генетической адаптации населения Евразии.

Практическая значимость работы может реализоваться в использования полученных данных для разработок в области арктической медицины с целью выявления физиологических, генетических и системных механизмов адаптации к экстремальным условиям среды обитания и разработке на этой основе эффективных инновационных средств и методов оценки адаптивного потенциала, а также ДНК-идентификации, лечения и профилактики болезней человека. Результаты работы расширяют новое направление в эволюционной и популяционной генетике человека и эволюционной медицине, связанное с поиском сигналов адаптивной эволюции генофонда популяций человека.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность. Выбранные подходы генотипирования и анализа данных соответствует уровню современной популяционной генетики и позволят интегрировать полученные результаты с данными других исследовательских групп. В отношении объема исследуемого материала, технологического уровня генотипирования, и методов статистического анализа исследование соответствует высокому уровню современных работ в области популяционной генетики человека, а ожидаемые результаты имеют важное теоретическое значение. Достоверность полученных результатов работы обосновывается большим объемом исследуемых популяционных выборок (1836 индивидов, в среднем 24 образца на популяцию), использованием современных молекулярно-генетических методов и статистических подходов для анализа данных.

Структура работы. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список литературы, приложение. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками. Список литературы состоит из 147 источников, из них 31 отечественный.

Во «**Введении**» автором подробно изложены основные данные, которые обосновывают актуальность проведения диссертационного исследования и позволяют судить о научном заделе в данном направлении.

Колесников Н.А. поставил целью своей работы охарактеризовать генетическую структуру популяций коренного населения Сибири на основании анализа идентичных по

происхождению блоков и регионов высокой гомозиготности. Цели и задачи работы сформулированы в соответствии с освещенной проблематикой.

«Обзор литературы» включает в себя подглавы посвящённые изучению генетического разнообразия популяций человека и систем генетических маркеров. Подробно описаны биоинформатические методы анализа генетической структуры. Автор отдельное внимание уделил анализу распределения частот аллелей с помощью метода главных компонент и алгоритмов t-SNE и Admixture. Подробно рассмотрены современные представления о регионах высокой гомозиготности а также подходы для их обнаружения. Отдельно уделено внимание коэффициенту геномного инбридинга. Описаны литературные данные по блокам идентичным по происхождению. Отдельная подглава посвящена поиску сигналов отбора в популяциях человека. Кратко описан этногенез коренных народов Сибири, приводится антропологическая и лингвистическая классификации.

«Материалы и методы» включают подробную характеристику популяционных групп, включающую локализацию, объем выборки, языковую принадлежность и антропологический тип. Данные о используемых методах приведены в полном объеме. Все используемые в работе методы является современными и адекватными для решения поставленных задач.

В главе **«Результаты и обсуждение»** представлены результаты и их обсуждение, которые разделены на ряд подглав, а именно: анализ главных и предковых компонент. Распределение регионов высокой гомозиготности в исследуемых популяциях включающее оценку распределение R_{OH} с помощью двух различных подходов, оценку коэффициента инбридинга F_{ROH} и распределение частот R_{OH} . Следующая подглава посвященна блокам идентичным по происхождению, их распределению как внутри популяции, так и между ними. Отдельная подглава затрагивает поиск сигналов направленного отбора с помощью тестов на протяженную гомозиготность гаплотипов.

В **«Заключении»** автор работы подводит основные итоги исследования. По итогам проведенного исследования сформулированы 4 вывода.

«Выводы» сформулированные автором, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и отражают основные результаты диссертационного исследования.

Рукопись диссертации завершается «Списком литературы» и «Приложением», которое состоит из одиннадцати таблиц и двух рисунков. В «приложении» приведен большой объем информации, которая может представлять интерес для других

исследователей. В частности, значения коэффициентов F_{ROH} , частот распределения ROH , доля предковых компонент ($K=12$) в популяциях Северной Евразии, список генов с сигналами направленного отбора и сумма средних длин сегментов IBD между парами индивидов в исследуемых популяциях.

Личный вклад автора.

Основные результаты диссертационной работы получены автором исследования. Анализ литературных данных по теме диссертации, проведение экспериментальной работы (выделение и проверка качества ДНК, подготовка образцов для генотипирования), биоинформатическая обработка данных, статистический анализ, описание и обобщение полученных результатов, а также подготовка публикаций по результатам исследования выполнены лично автором.

Полнота изложения результатов в опубликованных работах. По теме диссертации опубликованы 8 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, основные положения выносимые соискателем на защиту обсуждались на российских и международных конференциях и конгрессах.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

В диссертационной работе получены представляющие значительный интерес данные о коэффициенте инбридинга F_{ROH} и распределение частот ROH в исследованных популяциях. Указано, что значения этих показателей могут отражать инбридинг и пройденные популяцией бутылочные горлышки. Представляется целесообразным провести систематическое сравнение установленных показателей в популяциях с разными брачными традициями и разной численностью для объяснения сходства, например, показателей у нивхов и дагестанцев, которые дано на уровне предположения. Все данные для такого сравнения в диссертационной работе присутствуют, но сравнение не проведено и интерпретации даны предположительные.

В тексте диссертации отсутствует обсуждение влияния размера изученных выборок (для ряда групп очень небольших) на полученные результаты.

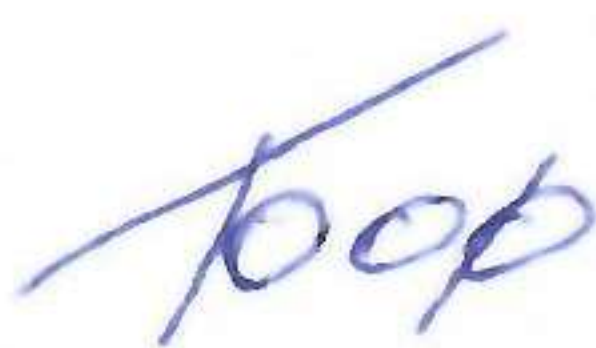
На стр. 27 диссертации указано, что часть образцов предоставлены директором Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН чл.-корр. РАН, д-ром. биол. наук., проф. Н.К. Янковским, тогда как корректно было бы указать «предоставлены в бытность директором и член-корр. РАН», так как Н.К. Янковский с 2016 года является академиком РАН и научным руководителем ИОГен РАН.

Заключение. Выказанные замечания практически не касаются содержания научной части работы, проведению исследования в целом, и не умаляют значимости полученных результатов и выводов. Диссертационное исследование Колесникова Н.А. «Идентичные по происхождению блоки и регионы высокой гомозиготности в геномах коренного населения Сибири: происхождение, распространение, адаптивная значимость», представленное на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика, является актуальной работой и соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании научного семинара отдела геномики и генетики человека ИОГен РАН (Протокол № 27-10/4/22 от “27” сентября 2022 г.).

Отзыв подготовила:

Зав. лаборатории анализа генома ИОГен РАН
доктор биологических наук



С. А. Боринская
27 сентября 2022 г.

Подпись заведующего лабораторией анализа генома ИОГен РАН,
доктора биологических наук Светланы Александровны Боринской заверяю

Ученый секретарь ИОГен РАН,
доктор биологических наук



И.И. Горячева

Данные об организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Адрес института: 119991, ГСП-1 Москва, ул. Губкина, д.3

Тел.: + 7 (499) 135-62-13

Email: iogen@vigg.ru