

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Колесникова Никиты Александровича на тему «Идентичные по происхождению блоки и регионы высокой гомозиготности в геномах коренного населения Сибири: происхождение, распространение, адаптивная значимость», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Колесникова Н.А посвящена углубленному изучению генофонда коренного населения Сибири на основании генотипирования большого массива маркеров и анализа идентичных по происхождению блоков и регионов высокой гомозиготности в геноме человека.

Население Сибири характеризуется значительным этническим разнообразием, территориальной и генетической подразделенностью. Его длительная изоляция от основных миграционных потоков на территории Евразии обеспечила сохранение в сибирском генофонде древних генетических пластов, хранящих информацию о важнейших этапах заселения человеком современного антропологического типа не только Сибири, но и Центральной Азии, Европы и Нового Света. Поэтому генофонд населения этого обширного региона представляет собой уникальную систему с точки зрения исследования популяционно- и эволюционно-генетических процессов, анализа генетического разнообразия и реконструкции генетической истории популяций. В настоящее время, несмотря на значительный прогресс в развитии геномных технологий, генетическая структура популяций Сибири до сих пор остается недостаточно изученной, и углубленный анализ геномных данных их представителей с использованием современных молекулярно-генетических и биоинформационных методов является одной из актуальных задач популяционной и эволюционной генетики человека.

### **Научная новизна исследования**

В рамках данной работы впервые проведено масштабное популяционное исследование генофонда коренных народов Сибири на уровне высокоплотных чипов. Это позволяет 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), проведена характеристика структуры генофонда коренных сибирских популяций. Выявлены генетико-демографические процессы на территории

Сибири, которые привели к тем или иным структурным изменениям в геномах коренного населения. Выявлены гены и генетические маркеры, участвовавшие в адаптивной эволюции генетической структуры популяций Сибири. Используемые биоинформатические методы и подходы являются актуальными и хорошо зарекомендовали себя в исследованиях подобного плана.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные в ходе диссертационного исследования данные на основании анализа идентичных по происхождению блоков и регионов высокой гомозиготности по данным генотипирования SNP-чипов расширили представления о структуре генофонда населения Сибири, позволили выявить этноспецифичные особенности структуры геномов и популяционных генофондов современных популяций человека.

Результаты работы расширяют новое направление в эволюционной и популяционной генетике человека, связанное с поиском сигналов адаптивной эволюции генофонда популяций человека. Полученные результаты исследования могут быть применены в разработке систем и стандартов генетических маркеров ДНК-идентификации, разработки референтных баз данных для ДНК-тестирования и геномной регистрации.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Диссертационная работа Колесникова Н.А. проведена на достаточно высоком методическом уровне. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, а также основных результатов диссертационной работы обусловлена внушительным объёмом исследуемой выборки – общая численность суммарной выборки исследованных популяций составляет более 2100 образцов, применением современных методов молекулярно-генетического исследования и биоинформационного анализа, что полностью соответствует поставленной цели и задачам исследования.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа Колесникова Н.А. изложена на 176 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 22 рисунками. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, одной главы с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы и одного приложения. Библиографический указатель включает 147 источников литературы, из них 31 – отечественный и 116 – иностранных.

В разделе «Введение» описаны степень научной разработанности темы исследования и его актуальность; обоснованы и представлены цель и задачи работы, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Изложены методология исследования и

положения, выносимые на защиту. Также здесь отображено личное участие автора, приведена информация о публикациях и апробации.

В главе «Обзор литературы» описаны достижения и современные подходы в исследованиях генофондов популяций человека – охарактеризованы системы генетических маркеров (SNP, мтДНК, Y-хр.), основные биоинформатические методы анализа генетической структуры популяций – метод главных компонент, Admixture; подробно описываются методы анализа регионов высокой гомозиготности и анализа идентичных по происхождению сегментов генома: делается вывод об актуальности их использования на современном этапе этногеномных исследований для получения наиболее точной информации о генетической истории популяций, о происходящих в них генетико-демографических процессах.

Отдельное внимание в обзоре литературы уделено этногенезу коренных народов Сибири, включая описание территориального расселения народов, их антропологической классификации, языковых групп населения. В целом, обзор литературы, написанный достаточно лаконично, но емко, подводит читателя к актуальности и цели проведенного автором исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» приведена подробная характеристика 20-и изученных популяций Сибири, а также ряда других привлеченных к исследованию популяций. В совокупности с другими популяциями Евразии автором был проведен анализ по 76 популяционным выборкам, принадлежащим к 62-м этническим группам. В данной главе достаточно информативно описаны и все использованные в работе молекулярно-генетические и биоинформатические методы.

Глава «Результаты и обсуждение» включает семь пунктов, соответствующих использованным в работе биоинформационным подходам анализа данных генотипирования высокоплотных биочипов. Так, методом анализа главных компонент были выявлены интегральные характеристики распределения частот однонуклеотидных полиморфных вариантов в исследованных популяциях и показано соответствие картины распределения образцов с их географической локализацией и известным генетическим родством. С помощью алгоритма Admixture проведен доскональный анализ генетической субструктуры в исследуемых группах популяций и выявлены предковые компоненты в их генофондах. Для дальнейшего детального описания особенностей генетической структуры популяций автором были применены методы анализа распределения блоков гомозиготности (RON) и анализа идентичных по происхождению блоков (IBD). Анализ RON позволил получить важные сведения о специфических особенностях распределения регионов высокой гомозиготности в генофондах исследованных популяций. В частности,

было показано, что в популяциях коренного населения Сибири количество и суммарная длина RОН выше, чем в остальных исследуемых популяциях – Средней Азии, Восточной Европы и Дагестана, что связано с особенностями формирования населения Сибири в условиях относительной изоляции. Анализ блоков IBD также показал его информативность на популяциях Сибири, возможности его использования для описания генетико-демографических процессов. Так, автором было показано, что общие IBD в Сибири в большинстве случаев лучше объясняются географической близостью популяций, а не их языковой принадлежностью.

Значительный интерес в работе представляют также результаты гаплотипических тестов на сигналы естественного отбора в разных популяциях коренного населения Сибири. Автором выявлены значительные межпопуляционные различия по численности и составу генов с выявленными сигналами направленного отбора в разных популяциях, что, вероятно, связано с процессами долговременной адаптации к условиям проживания в резко континентальном или арктическом климате.

Все полученные автором результаты диссертации представлены в таблицах и иллюстрациях, полноценно описаны и обсуждены.

В «Заключении» автор в краткой форме подводит итог всех исследований и резюмирует ключевые положения диссертационной работы. Выводы диссертационного исследования четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

#### **Сведения о полноте опубликованных научных работ**

По теме диссертационной работы опубликовано 8 работ (5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата биологических наук, 1 статья в сборнике конференции, 2 тезиса в материалах зарубежных и отечественных конференций).

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Колесникова Никиты Александровича полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, полученные результаты; приведены обобщающее заключение и выводы.

#### **Общие вопросы и замечания по работе**

Существенных недостатков в работе не обнаружено. Имеется ряд пунктуационных ошибок, в том числе в «Выводах», что, в целом, не противоречит положительной оценке работы и не снижает её научно-практической ценности. В результате прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1) На основе результатов исследования были ли получены какие-либо новые сведения об этногенезе популяций Сибири, которые ранее не были известны или противоречили бы существующим гипотезам?

2) В популяциях коренного населения Сибири выявлено большое число генов, находящихся под направленным естественным отбором. Эти сведения, безусловно, характеризуются значительной новизной и представляют интерес для дальнейших исследований. По мнению автора, наряду с важным фундаментальным значением, могут ли эти данные на сегодняшний день иметь какое-то практическое применение?

### Заключение

Диссертационная работа Колесникова Никиты Александровича на тему «Идентичные по происхождению блоки и регионы высокой гомозиготности в геномах коренного населения Сибири: происхождение, распространение, адаптивная значимость», выполненная под руководством доктора биологических наук Харькова Владимира Николаевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития популяционной и эволюционной генетики. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям требованиям п. 9-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук (специальность 1.5.7 – генетика, профессор).

 Хидиятова Ирина Михайловна  
« 4 » октября 2022 года

Подпись Хидиятовой Ирины Михайловны заверяю:

Ученый секретарь Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук



Гималов Фуат Рамазанович  
« 4 » октября 2022 года

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.215.03 по диссертационной работе Колесникова Никиты 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 (биологические науки).

 Хидиятова Ирина Михайловна

Хидиятова Ирина Михайловна

Адрес места работы: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН

Должность: главный научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека

E-mail оппонента: imkhid@mail.ru

Тел.: +7 (937) 309-15-31

Сайт ИБГ УФИЦ РАН: <http://ufaras.ru/?jobpost=institut-biohimii-i-genetiki>