



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ им. Н.К. КОЛЬЦОВА РАН

ул. Вавилова д. 26, Москва, 119334
Тел.: (499) 135-33-22. Факс (499)135-80-12. E-mail: info@idbras.ru
ОКПО: 02699062 ОГРН 1027700450800 ИНН/КПП 7736044850/773601001
www.idbras.ru

На 16.09.2024 № 12506/01-368
от 4.10-26-890 от 23.07.2024

**В Диссертационный совет 24.1.037.01 при
Федеральном государственного
бюджетном учреждении науки
Государственный научный центр
Российской Федерации
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова
Российской Академии наук
дбн, чл.-корр. РАН, Васильев А.В.

« 16 »  2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию **Андрея Вячеславовича Байрамова**

**«Генетические основы эволюции плана строения и появления новых структур у
позвоночных»**

представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.3. – Молекулярная биология.

Реконструкция эволюции (а значит диверсификация) планов строения Metazoa - одна из самых интересных фундаментальных проблем эволюционной биологии. Каждый шаг в этом направлении приближает нас к пониманию того, как сложилось наблюдаемое сейчас биоразнообразие. Огромную роль в работе над этой проблемой сейчас играют сравнительная эмбриология, эволюционная биология развития, молекулярная биология и биоинформатика. Действительно, план строения взрослого животного формируется в

ходе развития. Соответственно, любые изменения плана строения возможны только в результате изменения процессов развития и молекулярных механизмов их регуляции. Таким образом, диссертация **Андрея Вячеславовича Байрамова** «Генетические основы эволюции плана строения и появления новых структур у позвоночных», посвященная сравнительному анализу генетических механизмов формирования плана строения у эмбрионов различных классов позвоночных, является актуальным исследованием.

Как с точки зрения идеологии исследования, так и с точки зрения подходов и методов, исследование **А.В. Байрамова** находится на переднем крае современной биологии развития и молекулярной биологии. В качестве объектов исследования автор использует немодельные виды, принадлежащие к базальным группам позвоночных. Именно у этих филогенетических групп многие элементы плана строения позвоночных появляются впервые в эволюции. Соответственно, представители этих групп лучше всего подходят для исследования молекулярных механизмов развития, ассоциированных с появлением эволюционно новых структур и признаков. Так, изучение семейств генов, участвующих в развитии переднего мозга и парных конечностей позвоночных, были проведены на миногах (подтип *Agnatha*), акулах (класс *Chondrichthyes*, подкласс *Elasmobranchii*) и осетрообразных (базальная группа класса *Actinopterygii*). В то же время у представителей эволюционно более молодых групп – амфибий, костистых рыб, птиц и млекопитающих, к которым относятся большинство классических объектов, эволюционно исходные механизмы регуляции развития могут быть сильно видоизменены. Это не лучшим образом влияет на корректность эволюционных выводов, сделанных по результатам исследования. Использование немодельных объектов, в том числе из эволюционно базальных групп – один из основных трендов современной эволюционной биологии развития. Такой подход позволяет создавать репрезентативный набор объектов, необходимый для сравнительного анализа. Кроме того, значительная часть функциональных экспериментов проведена **А.В. Байрамовым** на классических объектах биологии развития. В основном это эмбрионы шпорцевой лягушки, но были использованы также и эмбрионы курицы. Работа выполнена на мировом уровне – в ней использовано множество современных методов молекулярной биологии развития, включая гибридизацию *in situ*, функциональные эксперименты (инъекция синтетических мРНК и олигонуклеотидов морфолино), исследование ко-иммунопреципитации белков, количественную ПЦР в реальном времени. Кроме того, значительная часть результатов получена методами биоинформатического анализа.

Необходимо подчеркнуть, что использование в исследовании немодельных видов потребовало от автора значительных усилий для адаптации к ним всех перечисленных методов молекулярной биологии, что можно считать отдельным и важным результатом работы.

Формальные характеристики работы следующие. Работа изложена на 382-х страницах, включает разделы Введение (здесь находятся Цель и Задачи исследования, а также Положения, выносимые на защиту); Обзор литературных данных; Результаты; Обсуждение результатов; Выводы; Материалы и методы; Благодарности; Список сокращений; Список литературы (на 24-х страницах). Работа хорошо проиллюстрирована, она включает 127 рисунков (включая микрофотографии, гистограммы и графики). В работе также имеется 6 таблиц.

Формулировка Цели и Задач диссертационной работы корректна - они полностью соответствуют дизайну проведенного исследования, а также полученным результатам, вынесенным на защиту положениям и сделанным выводам.

Достоверность полученных результатов гарантируется комплексным характером выполненной работы -- каждый результат получен с помощью нескольких дополняющих друг друга методов. Результаты подтверждены иллюстративным материалом (в том числе микрофотографиями высокого качества, гистограммами, графиками). Кроме того, все результаты опубликованы (всего 40 статей) в рецензируемых международных журналах, в том числе с высоким импакт-фактором. Это свидетельствует о том, что результаты исследования прошли жёсткую международную экспертизу.

Анализ публикаций (40 статей и 4 патентов) показывает, что **личный вклад автора в представленное исследование** не вызывает сомнений. А.В. Байрамов внес принципиальный вклад в создание концепции исследования, дизайна экспериментов, планирование работы, выполнение работы и подготовку иллюстративного материала, обсуждение результатов работы, формулировку заключений и выводов. В большинстве статей он является первым автором или автором для переписки.

Наиболее интересные результаты работы, находящиеся на мировом уровне и обладающие высокой степенью новизны.

Автор сфокусировал работу на исследовании таких семейств регуляторных генов, как *Noggin*, *Foxg*, *Anf*, *Chordin*. Продукты некоторых из этих генов были описаны ранее в качестве молекул, вовлеченных в эмбриональную индукцию. Новизна результатов, полученных А.В. Байрамовым, заключается в том, что впервые описаны множественные паралоги этих генов у представителей эволюционно базальных групп позвоночных (представителей подтипа *Agnatha*, класса *Chondrichthyes*, базальной группы класса *Actinopterygii*). Важно отметить, что геномные данные по этим объектам только начали появляться в последние годы. Эти группы животных занимают ключевые положения на филогенетическом дереве позвоночных, и информация о молекулярных механизмах регуляции развития их плана строения имеет важное значение для сравнительного анализа. Основная проблема, которую решает автор, - возможный вклад исследуемых генов в появление генетических механизмов регуляции развития эволюционно новых элементов плана строения, таких как конечный мозг и парные конечности.

В работе впервые описаны множественные паралоги генов *Noggin* и *Foxg1* у представителей миног, акул и осетровых рыб. Гены этих семейств принимают участие в формировании переднего мозга позвоночных и регуляции клеточной дифференцировки. Впервые исследованы функциональные свойства генов *noggin2* и *noggin4* челюстноротых, их роль в раннем развитии и участие в регенерационных процессах.

Впервые у представителей *Agnatha* (бесчелюстных) описан и исследован ген *Anf*. Автор считает, что наличие гена *Anf* у миног подтверждает выдвинутую гипотезу об ассоциации появления гена *Anf* с возникновением уникального конечного мозга позвоночных. Конечный мозг впервые в эволюции появился именно у бесчелюстных, а в ходе дальнейшей эволюции развился в кору больших полушарий.

В ходе исследования генов семейства *Chordin*, автор впервые показал, что ген *chordin-like1* появился у челюстноротых и может быть связан с возникновением у представителей этой группы уникальных по своему строению парных конечностей.

Изначально парные конечности появились в эволюции в виде плавников древнейших рыб, а затем преобразовались в специализированные формы плавников современных костистых рыб и пятипалую конечность наземных позвоночных.

В работе впервые показано, что молекулярные механизмы нейральной индукции и ранней дифференцировки осевого комплекса у эмбрионов миног (*Agnatha*) могут отличаться от классической модели нейральной индукции, созданной по результатам изучения амфибий.

Таким образом, исследования, проведенные автором на эмбрионах представителей базальных позвоночных, позволили сформулировать ряд жизнеспособных гипотез о вкладе сформировавшихся у позвоночных семейств регуляторных генов в появление молекулярно-генетических механизмов регуляции развития плана строения позвоночных и генетической детерминации эволюционно новых структур, внесших вклад в эволюционный успех позвоночных.

Замечания к диссертационной работе. Автор, с моей точки зрения, злоупотребляет названиями таксонов, переведенными на русский язык. Эти названия мало кто знает, и они не всегда прямо переводятся на латынь. Это затрудняет восприятие филогенетических аспектов работы.

Подписи к некоторым схемам экспериментов, графикам и таблицам нужно было сделать более развернутыми. Это касается, например, иллюстраций, имеющих отношение к экспериментам по ко-иммунопреципитации белков (рис. 59 - 63). Те же замечания касаются иллюстраций к экспериментам по регенерации хвоста и конечностей (рис. 68 - 72). Для того, чтобы разобраться в них, приходится постоянно обращаться к тексту (в том числе, к разделу «Материалы и методы»), расшифровывать обозначения и сокращения.

В тексте довольно часто встречаются примеры лабораторного жаргона. Примеры – «Семейство переднеголовных генов», «труктурированный рецептор».

Можно поспорить о том, как должны были быть названы отдельные подразделы работы. Например, название раздела 2.1.3. «Исследование роли генов *noggin* в регенерации». Дело в том, что в регенерационных экспериментах исследовалась, в основном, динамика экспрессии этих генов. Причем автор совершенно справедливо делает вывод о том, что исследование «может указывать на вовлеченность этого гена в регенерационные процессы». Таким образом, претензии касаются именно названий разделов, а не изложенного в них материала.

Можно также поспорить о причинно-следственных связях в эволюции плана строения. В некоторых разделах работы автор утверждает, что появление нового гена (семейства генов) -- исходное событие для появления эволюционно новой структуры. Всё-таки надежный генетический механизм регуляции развития новой структуры скорее всего появляется вторично, в результате коопции более-менее подходящего модуля генетической регуляторной сети. Появление нового гена вряд ли инициировало эволюцию нового элемента плана строения.

Высказанные замечания не снижают ценности представленной диссертационной работы. Тема и содержание диссертации соответствуют специальности 1.5.3 - Молекулярная биология и отрасли науки – 1.5. Биологические науки. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа **Андрея Вячеславовича Байрамова «Генетические основы эволюции плана строения и появления новых структур у позвоночных»**, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология представляет собой целостное и крайне интересное исследование. По своей актуальности, научной новизне, научному и методологическому уровню, полноте описания и достоверности полученных результатов диссертация Андрея Вячеславовича Байрамова полностью соответствует всем критериям (в том числе п. 9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. №1539; 29.09.2022 г. № 1690) и предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология.

Отзыв составлен Юлией Александровной Краус, доктором биологических наук, заведующим лабораторией эволюции морфогенезов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (ИБР РАН).

Отзыв на диссертационную работу А.В. Байрамова заслушан, обсужден и одобрен на семинаре лаборатории эволюции морфогенезов ИБР РАН (Протокол № 2 от 29 июля 2024 г.).

Краус Юлия Александровна

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26
yulia_kraus@mail.ru +7 (916) 733-91-45

Краус Ю.А.

Адрес ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26
Телефон: +7 (499) 135-33-22

info@idbras.ru

<http://www.idbras.ru/>

«Подпись Ю.А. Краус удостоверяю»

Ученый секретарь ИБР РАН, к.б.н.



Хабарова М.Ю.