

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Воскобойниковой Ольги Степановны на диссертацию Байрамова Андрея Вячеславовича на тему «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.

Диссертационная работа А.В. Байрамова посвящена влиянию эволюционных преобразований четырех семейств регуляторных генов на характер развития плана строения базальных групп хордовых животных типа Chordata. Морфологические, палеонтологические, эмбриологические и систематические исследования этих таксонов и их родственных отношений были начаты еще в XIX веке и в настоящее время успешно продолжают молекулярными биологами. Актуальность темы диссертации А.В. Байрамова определена выявлением и подробным изучением нескольких семейств регуляторных генов, непосредственно связанных с глобальными изменениями строения целых подтипов и классов позвоночных животных. К ним относятся гены семейств *Noggin*, *Foxg1*, *Anf* и *Chordin*. Их изучение включило в себя исследования филогении, геномной синтении, особенностей экспрессии и функциональных свойств регуляторных генов вышеперечисленных семейств, а также их роли в морфогенезе конечного мозга, челюстей и парных конечностей позвоночных.

При этом А.В. Байрамов целенаправленно выбрал для изучения морфогенетических механизмов эволюции базальных представителей крупных таксонов, у которых, по его мнению, впервые проявились принципиально важные апоморфные особенности строения. В этом ему поспособствовало небольшое число ныне живущих видов этих групп, поскольку большинство их таксонов подверглись массовому вымиранию. В этом качестве в работе были изучены минога из надкласса бесчелюстных, акула из инфратипа челюстноротых, осетрообразные из класса лучеперых костных рыб и представитель наземных позвоночных шпорцевая лягушка из класса амфибий.

Научная новизна диссертации заключается в полученных А.В. Байрамовым важных для науки новых фундаментальных данных. Им впервые описаны множественные паралоги генов *noggin* и *foxg1* у представителей миног, акул и осетрообразных рыб, прослежены особенности распределения этих генов в разных подтипах и классах хордовых. Гены этих семейств принимают участие в формировании переднего мозга позвоночных, а также в регуляции клеточной дифференцировки. Впервые исследованы функциональные свойства генов *noggin2* и *noggin4* челюстноротых, их роль в раннем развитии, регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов и участие в

регенерационных процессах. Диссертантом установлено, что возникновение конечного мозга при переходе от базальных хордовых к позвоночным происходило на фоне полногеномных дупликаций, появления множественных паралогов генов *noggin*, *foxg1* и появления гена *anf*. На границе перехода от бесчелюстных к челюстноротым произошло появление гена *chordin-like 1*, с которым, вероятно, связано возникновение парных конечностей. Вторая полногеномная дупликация выявлена при возникновении отряда хрящевых ганоидов.

Впервые описан и исследован ген класса *Anf* у миног. Обнаружение гена *lanf* (*lamprey anf*) у миног позволило подтвердить выдвинутую ранее гипотезу о важности появления гена *anf* для возникновения уникального конечного мозга позвоночных. Конечный мозг впервые в эволюции появился именно у бесчелюстных и в ходе дальнейшей эволюции развился в кору больших полушарий, обеспечивающую высшие формы нервной активности у позвоночных, в том числе у приматов и человека.

Исследованы гены семейства *Chordin* у позвоночных. Впервые показано, что ген *chordin-like1* появился у челюстноротых и может быть связан с возникновением у представителей этой группы уникальных по своему строению парных конечностей.

В работе впервые показано, что механизмы нейральной индукции и ранней осевой дифференцировки эмбрионов миног могут отличаться от классической модели нейральной индукции, разработанной преимущественно на амфибиях.

Помимо научной новизны диссертационная работа А.В. Байрамова имеет и существенное практическое значение. В ходе ее проведения была разработана уникальная для нашей страны методика содержания и систематического получения в лабораторных условиях живых эмбрионов речной миноги *L. fluviatilis*, как представителя базальных позвоночных. Также в диссертации выполнена оптимизация комплекса лабораторных методик для работы с филогенетически важными в связи с их базальным положением немодельными объектами – эмбрионами миног, хрящевых и осетрообразных рыб. Разработанные методы и результаты расширяют возможности проведения исследований на экзотических и сложных в техническом отношении видах и имеют большую ценность для специалистов, работающих не только в области молекулярной биологии, но и биологии развития.

Хотелось бы отметить значительное разнообразие освоенных А.В. Байрамовым и адекватно применяемых им методов молекулярного анализа: биоинформатический анализ филогении и локальной геномной синтении исследуемых генов, получение полноразмерных кДНК исследуемых генов методом обратной транскрипции-ПЦР (ОТ-ПЦР), оценка динамики экспрессии исследуемых генов методом количественной ОТ-

ПЦР в реальном времени (что, с учетом описанных в работе особенностей строения ДНК исследуемых объектов, является нетривиальной задачей), инъекции синтетических мРНК и морфолиновых олигонуклеотидов в развивающиеся эмбрионы *in vivo*, гибридизация *in situ*, люциферазные тесты, ко-иммунопреципитация и иммуноблоттинг, а также поверхностный плазмонный резонанс.

Результаты диссертации опубликованы в 40 статьях в рейтинговых рецензируемых журналах, что подтверждает их достоверность. Результаты работы были представлены в виде приглашенных докладов и стендовых сообщений на 8 международных конференциях. Диссертант является соавтором 4х патентов.

Выводы диссертации хорошо обоснованы.

Структура диссертации выстроена по классическому плану, состоит из следующих разделов: Введение, Обзор литературных данных, Результаты, Обсуждение результатов, Материалы и методы исследования и Выводы.

Текст диссертации изложен на 382 страницах машинописного текста, содержит 127 Рисунков и 6 Таблиц. Список цитированной литературы включает 488 работ.

К работе имеются некоторые замечания.

1. Не вполне понятно из автореферата, откуда взялась схематичная филогенетическая схема хордовых животных (рис. 2).
2. Кроме упомянутых, есть еще одно представление о происхождении парных плавников (Coates, 2003). Он указывает, что «трансформация дуги в пояс не подразумевается обязательно, но некоторый сигнал о родственности развития жаберных дуг и грудного плавника предсказан». В работе Олссона (Olsson, 2004) по распределению производной неврального гребня мезенхимы на рис. 3 автором отмечено два последовательно расположенных бранхиальных отдела мезенхимы. Поскольку задний из них находится на уровне обычного расположения грудного плавника – позади головы, можно предположить, что он связан с закладкой грудного плавника. А.В. Байрамов показал, что активность гена *chordin-like1* наблюдается в жаберных дугах и плавниках эмбриона акул, что указывает на возможное сходство механизмов формирования этих структур.
3. На стр. 40 автореферата диссертант указывают, что химеры представляют собой базальную группу для акул, но на самом деле они являются их сестринской группой. А.В. Байрамов выдвигает гипотезу о связи появления и закрепления в эволюции Пластиножаберных их уникального хрящевого скелета, появившегося вторично, со сдвигом регуляторного баланса BMP/Noggin в этой группе при исчезновении гена *noggin1*. При этом у химер на фоне сохранения гена *noggin1* скелет также хрящевой и достаточно продвинутого строения.

Сделанные замечания не умаляют значительности выполненной А.В. Байрамовым диссертационной работы.

Содержание диссертации полностью соответствует специальности 1.5.3 - молекулярная биология.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа Андрея Вячеславовича Байрамова представляет собой тщательно выполненное разностороннее капитальное исследование, которое может служить эталоном для аналогичных работ по связи генетической и морфологической эволюции животных.

Диссертационная работа Байрамова Андрея Вячеславовича на тему «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» по своей актуальности, научной новизне, полноте описания и достоверности полученных результатов 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 соискании ученой степени доктора наук, а ее автор Байрамов Андрей Вячеславович заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

12.09.2024

Главный научный сотрудник
Лаборатории ихтиологии ФГБУН
Зоологического Института РАН, д.б.н.

Воск

О.С. Воскобойникова

199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 1
Тел. +7 (812) 328-03-11
E-mail: vosk@zin.ru

