

ОТЗЫВ

официального оппонента,

**доктора биологических наук, профессора РАН Орлова Юрия Львовича,
профессора Кафедра информационных технологий и обработки
медицинских данных Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования «Первый
Московский государственный медицинский университет имени И. М.
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)»**

**на диссертационную работу Бакоева Сирождина Юсуфовича на тему
«Анализ генетической архитектуры селекционно-ценных признаков
свиней с применением современных методов обработки и интерпретации
геномных данных», представленную на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности**

1.5.7. Генетика (биологические науки)

Диссертационная работа Сирождина Юсуфовича Бакоева представляет детальное исследование по фундаментальной проблеме исследования хозяйственно ценных признаков в генетике животных. Работа была направлена на изучение генетической изменчивости свиней коммерческих пород крупная белая, ландрас и дюрок для оценки генетического разнообразия, определения ключевых генетических вариантов, определяющих селекционно-значимые признаки, с применением биоинформатических методов. Совершенствование постгеномных технологий, развития методов высокопроизводительного секвенирования дает возможность получения полногеномных данных и качественно нового анализа геномов животных, что и было детально эффективно использовано в работе Сирождина Юсуфовича.

Диссертационная работа С.Ю. Бакоева посвящена анализу аутозиготности у свиней. Аутозиготность является одним из показателей геномного разнообразия является аутозиготность, возникающая вследствие наследственности.

Диссертационная работа представляет направление «Генетика». С использованием методов полногеномного ассоциативного анализа (GWAS) проведены крупномасштабные исследования генетической изменчивости свиней породы крупная белая, что позволило получить информацию об эволюционных процессах, молекулярно-генетических основах адаптации, а также генетической архитектуре сложных признаков, практически важных в животноводстве.

Актуальность исследования

Работа имеет практическую направленность для животноводства. Современные геномные технологии дают возможность идентификации генетических маркеров, отвечающих за продуктивность, устойчивость к болезням и адаптацию к меняющимся условиям окружающей среды. Геномы сельскохозяйственных животных, в частности свиней, исследуемых в данной работе, формировались в процессе естественного и искусственного отбора, что позволило им приспособиться к условиям окружающей среды, пройти процесс доместикации. Генетическое исследование изменений в областях генома, вызванных отбором, так называемых «подписей отбора (селекции)» имеет хозяйственное значение. По результатам работы диссертационной работы С.Ю. Бакоева представлено 2 патента на изобретение и 3 свидетельства о государственной регистрации на базы данных и программы для ЭВМ, что также является показателем практической значимости.

В работе представлены оптимальные предсказательные модели для оценки генетической архитектуры репродуктивных признаков свиней (количество поросят при рождении). Таким образом, актуальность работы соискателя не вызывает сомнений.

Структура и основное содержание диссертации

Диссертация построена традиционным образом и состоит из следующих разделов: «Введение» (включающее методологию и методы исследования), Глава 1 «Обзор литературы», Глава 2 «Материалы и методы», Глава 3 «Результаты и обсуждение», «Заключение», список сокращений, и список используемой литературы, содержащий 385 источников и Приложения. Диссертационная работа изложена на 323 страницах машинописного текста, включая 21 таблицу и 79 рисунков.

Во «Введении» автор описывает актуальность проблемы исследования геномов животных, цель и задачи исследования, обсуждает научную новизну и практическую ценность развития используемых методов генетики.

В разделе «Обзор литературы» максимально подробно освещены существующие подходы к анализу геномных данных свиней.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит 8 разделов, от представляющих работы по доместикация сельскохозяйственных животных, генетическим методам – подписям отбора, анализу полногеномных ассоциаций, и биоинформационным методам, включающим самые современные подходы Машинного обучения и нейронных сетей. В данной главе детально представлены источники данных.

Глава «Материалы и методы», представляет объекты исследования, и методические подходы. Методика генетического анализа представлена подробно, пописано определение отбора с помощью статистики гаплотипа, определение числа копий в геноме (CNV), со ссылками на используемые инструменты биоинформатики.

Глава 3 «Результаты и обсуждение» содержит основные результаты диссертационной работы, представленные в 6 разделах. Рассмотрен анализ генетического разнообразия у представителей рода *Sus*, и у свиней крупной белой породы из различных селекционных центров. Глава содержит разделы по идентификации сигналов положительного отбора в геномах свиней

крупной белой породы, Поиск значимых предикторов, ассоциированных с плодовитостью свиноматок, с применением методов машинного обучения, поиск значимых предикторов, ассоциированных с селекционно-значимыми признаками свиней с помощью CNV-GWAS и алгоритмам визуализации и классификации областей гомозиготности (ROH).

Наконец, в последнем разделе «Заключение» представлены выводы и рекомендации по диссертационной работе.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов

Работа С.Ю. Бакоева выполнена на высоком методическом и техническом уровне, с использованием современных инструментов биоинформатики, методов машинного обучения. Отметим использование таких методов как случайный лес (Random Forest), машина градиентного спуска (Gradient Boosting Machine), экстремальный градиентный спуск (Extremal Gradient Boosting), регрессия «лассо» (Lasso-regression), гребневая регрессия (Ridge-regression).

Использованы данные, полученные у свиней крупной белой породы из различных селекционных центров. Выводы диссертационной работы полностью обоснованы и логически вытекают из полученных результатов.

Новизна исследований и полученных результатов

В диссертационной работе С.Ю. Бакоева проведено масштабное исследование генетической изменчивости свиней породы крупная белая. Впервые определены уровни аутозиготности дикого кабана и свиней пород крупная белая, ландрас и дюрок, относящихся к современному коммерческому поголовью, получены новые сведения об истории инбридинга, недавних событиях отбора и их вкладе в адаптивные и продуктивные признаки.

Впервые изучено генетическое разнообразие и уровень аутозиготности свиней породы крупная белая, разводимых на территории РФ до и после процессов интенсификации. Идентифицированы подписи селекции, вызванные искусственным отбором. Определена генетическая дифференциация между современными свиньями породы крупная белая из разных селекционных центров и выявлены ключевые различия в их генетическом фоне. Проведена оценка вклада копийности (CNV) в фенотипическую изменчивость продуктивных признаков свиней.

В работе протестированы модели для реализации полногеномного ассоциативного анализа, показана применимость для этих задач современных алгоритмов машинного обучения и искусственных нейронных сетей. При этом впервые для исследования генетической архитектуры репродуктивных признаков -количества поросят при рождении, в качестве наилучших моделей предложены гребневая регрессия и алгоритм глубокого обучения.

Для исследования генетической архитектуры рассмотрены возможности применения синтеза методов поиска подписей отбора и полногеномных ассоциативных исследований.

Предложен новый подход для анализа областей гомозиготности путем визуализации данных ROH в карты-изображения и последующего анализа с применением сверточных нейронных сетей (CNN). Эта стратегия представляет собой новый подход анализа геномных данных, выходящий за рамки традиционных числовых или статистических данных и открывающий новые пути для точной дифференциации пород, улучшенного понимания структуры генома.

Таким образом, работа опирается на современные биоинформационные методы, что придает существенные элементы новизны.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа С.Ю. Бакоева является важным вкладом в генетику сельскохозяйственных животных. Результаты работы имеют

высокую практическую значимость для научного сопровождения селекционных программ в свиноводстве. Полученные модели и аналитические подходы могут быть непосредственно внедрены в практику селекционно-генетических центров для более эффективного отбора животных с желательными характеристиками. Визуализация и структурный анализ геномных данных, выполненные в работе, служат инструментами для мониторинга внутривидовой дифференциации свиней и выявления потенциальных рисков снижения генетического разнообразия.

Практическая значимость диссертационной работы С.Ю. Бакоева для генетики животных не вызывает сомнений.

Замечания и рекомендации

Среди достоинств работы С.Ю. Бакоева необходимо отметить актуальность проблемы исследования геномов свиней, новизну биоинформационных подходов исследования. Результаты исследования опубликованы в 30 статьях (большинство - в рейтинговых международных изданиях, индексируемых в Scopus), представлены в 2 патентах. Работа была представлена и прошла апробацию на серии научных конференций.

РА облегчает восприятие работы. Диссертация богато иллюстрирована, содержит 79 рисунков. Приведен большой, подробный список литературы.

Представляется целесообразным высказать ряд пожеланий и замечаний к работе:

Автореферат, содержание которого соответствует диссертации, имеет увеличенный объем, существенно превышающий стандарт 32 страницы.

В автореферате даны ссылки на публикации, которые не приведены отдельным списком в самом автореферате. Надо либо убрать ссылки из текста, либо привести эти необходимые ссылки в конце автореферата.

В целом язык изложения научно корректен, однако есть опечатки (падежи) – «препятствующих...доместикацию», «в геноме европейских домашних свиньях».

В диссертации в списке литературы публикации на русском языке должны идти в начале списка, а не в конце. Публикации по тематике исследования на русском языке из отечественных изданий недостаточно представлены в работе (всего 4 статьи из списка 385 наименований).

Хотя работа богато иллюстрирована, но некоторые рисунки (4,5, 20-22) содержат мелкий, нечитаемый шрифт.

Аббревиатуры на английском языке не должны использоваться в заголовках и подзаголовках разделов диссертации (например CNV).

В работе приведен список сокращений, но все аббревиатуры должны быть показаны полностью при первом упоминании в тексте. Это не всегда так, например FST («попарных FST»), ASAS.

Разделы Приложений содержат программный код, но нет дополнительных комментариев (подпись или заголовков, что считают эти программы). Раздел «2.2 Подготовка данных» содержит код в тексте, не выделенный как рисунок или схема, обычным текстом.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Общее заключение

Содержание диссертации полностью отражено в публикациях автора в журналах, рекомендованных ВАК, а также в других рецензируемых изданиях, и представлено на международных и российских научных конференциях. Основные результаты и их интерпретация представлены в автореферате, который адекватно отражает содержание диссертации. Поставленные в диссертации задачи решены полностью.

Таким образом, диссертационная работа Сирождина Юсуфовича Бакоева «Анализ генетической архитектуры селекционно-ценных признаков свиней с применением современных методов обработки и интерпретации геномных данных» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы для генетики.

По своей научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней в ЮФУ» (№66-ОД от 29.03.2024г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а также Паспорту научной специальности 1.5.7 Генетика (отрасль – биологические науки), а ее автор Сирождин Юсуфович Бакоев заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Доктор биологических наук по специальности
03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика,
профессор РАН

Профессор кафедры информационных технологий и обработки
медицинских данных

Центр цифровой медицины

Институт цифрового биодизайна и моделирования живых систем

Орлов Юрий Львович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел./факс: +7(499) 248-01-81

Эл. почта: orlov_yu_l@staff.sechenov.ru