

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Юдкина Дмитрия Владимировича на тему: «Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология

Синдром хрупкой X-хромосомы у человека связан с рядом нарушений развития, включая трудности в обучении, когнитивные нарушения, развитие умственной отсталости. Данная патология развивается из-за экспансии тринуклеотидных повторов CGG в 5' нетранслируемой области гена *FMR1*, который кодирует РНК-связывающий белок, вовлеченный в транспорт мРНК из ядер в цитоплазму. В норме имеется 6-53 копий повтора. При экспансии наблюдается до 230 повторов. В зависимости от размера экспансии определяют три типа аллелей: норму, премутацию и полную мутацию. Синдром развивается при полной мутации, однако премутантные состояния встречаются с более высокой частотой, также приводят к ряду патологий и имеют риск передачи следующим поколениям в виде полной мутации. В настоящее время не существует методик лечения заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, за исключением нескольких симптоматических подходов. Диагностика синдрома при большой экспансии также встречается с рядом трудностей. Все это делает диссертационную работу Юдкина Д.В. крайне актуальной.

В представленной работе проведено исследование степени соматической нестабильности повторов CGG гена *FMR1* в различных моделях. Разработана методика расчета индекса соматической нестабильности и показано его биологическое значение при обследовании пациентов. Автором описана методика определения ломкого сайта на X-хромосоме, и показан пример ее успешного применения для диагностики синдрома ломкой X-хромосомы. Исследование ориджин-репликации в районе промотора гена *FMR1* позволило выявить недорепликацию этого участка и предложить модель формирования ломкого сайта. Также проведен анализ влияния ингибиторов гистоновых деацетилаз на экспрессию подавленного гена *FMR1* и показан их низкий терапевтический потенциал.

Задачи диссертационной четко изложены, использованные методы адекватны поставленным задачам, выводы аргументированы. Результаты диссертационной работы Д.В. Юдкина опубликованы в рецензируемых научных журналах и были неоднократно представлены на различных Российских и Международных конференциях.

По актуальности выбранной темы, новизне полученных результатов и их фундаментальной и прикладной значимости диссертационная работа Юдкина Дмитрия Владимировича «Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Представленный автореферат показывает, что диссертация является научно-квалификационной работой, где получена новая информация о механизмах патогенеза заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, и методах их диагностики и лечения. Эти данные имеют большое значение для разработки подходов для борьбы с наследственными заболеваниями, а автор диссертации Юдкин Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Чуриков Николай Андреевич

Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва

e-mail: tchurikov@eimb.ru

Подпись Чурикова Н.А. заверяю:

Ученый секретарь ИМБ РАН, к.в.н.

/Бочаров А.А./

