

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

Заболевания, ассоциированные с ломкой X-хромосомой, также называемые фраксопатиями вызваны экспансией тринуклеотидного повтора (CGG)_n в промоторной области гена *FMR1*. Патогенез фраксопатий зависит от размера экспансии. Так, при размере повтора от 50 до 200 триплетов развивается премутация, которая встречается с частотой 1/200-1/400. Она приводит к развитию синдрома атаксии/тремора и синдрома первичной овариальной недостаточности, ассоциированных с ломкой X-хромосомой. При размере повтора более 200 триплетов развивается синдром ломкой X-хромосомы, который встречается с частотой 1/4000-1/6000 и приводит к умственной отсталости. В случае разного размера экспансии экспрессия гена *FMR1* изменяется по-разному, что в итоге приводит к сложному механизму развития патологий фраксопатий. Следует отметить трудности диагностики заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, основанной на амплификации повтора, либо на Саузерн-блот гибридизации. Также, на сегодня отсутствуют методы лечения этих патологий, за исключением некоторых симптоматических подходов. Все это делает представленную диссертацию крайне актуальной как в фундаментальном, так и в практическом плане.

Исходя из поставленной цели исследования, автор диссертационной работы четко сформулировал основные задачи работы и использовал самые современные и адекватные методики для их решения.

В ходе выполнения работы автором показан разный уровень нестабильности повтора (CGG)_n в разных органах модельных трансгенных лабораторных мышей, органах и культурах В-лимфоцитов пациентов с фраксопатиями. Для оценки уровня нестабильности диссертант использовал величину – индекс соматической нестабильности, который рассчитывается исходя из количества аллелей и разницы в длине повтора между ними. Установлено, что индекс имеет биологический смысл, а также прогностическое значение для оценки остроты симптомов у пациентов.

Предложен интересный подход для определения ломкого сайта FRAXA в районе экспансии повтора (CGG)_n с помощью локализации двух генов (*FMR1* и *GPR50*), который позволяет достоверно определить потерю фрагмента хромосомы, расположенного дистально, относительно ломкого сайта. Эта методика имеет важное значение для диагностики синдрома ломкой X-хромосомой, что успешно продемонстрировано Д.В. Юдкиным.

В промоторной области гена *FMR1* расположены три ориджина репликации, активность которых исследована автором диссертации. По активности ориджинов установлена причина образования ломкого сайта FRAXA – недорепликация участка

экспансии повторов. Эти данные можно экстраполировать на другие ломкие сайты хромосом, причиной которых является экспансия повторов.

Для поиска методов лечения фраксопатий в диссертации исследованы ромидепсин и вориностат – ингибиторы деацетилаз гистонов, которые были ранее одобрены для клинического использования в других областях медицины. Как было показано до этого, снижение гетерохроматинизации в результате подавления метилирования ДНК восстанавливало экспрессию гена *FMRI*. В отличие от этого в диссертации продемонстрирована очень низкая реактивирующая способность деацетилаз гистонов. Как наиболее перспективный метод борьбы с фраксопатиями предлагается генотерапия.

Результаты работы опубликованы в 20 статьях в международных и отечественных журналах. Материалы диссертационной работы широко представлены на всероссийских и международных конференциях.

Знакомство с авторефератом и публикациями по теме диссертации дает основание для заключения, что диссертационная работа Юдкина Дмитрия Владимировича «Молекулярно-биологические основы синдрома ломкой X-хромосомы» по объему, актуальности, научной новизне, практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Академик РАН Жимулев Игорь Федорович,
д.б.н. (03.02.07 – генетика), профессор,
зав. лабораторией молекулярной цитогенетики,
научный руководитель ИМКБ СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8/2
Тел.: 8(383) 363-90-41, e-mail: zhimulev@mcb.nsc.ru
ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

21.11.2023

И.Ф. Жимулев

