

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

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.

Диссертационная работа Юдкина Дмитрия Владимировича - это масштабное исследование, посвященное очень актуальной теме – исследованию молекулярно-биологических основ синдрома ломкой X-хромосомы. Заболевания, ассоциированные с ломкой X-хромосомой, встречаются в человеческой популяции с очень высокой частотой и стоят на втором месте после синдрома Дауна среди генетических причин наследственной умственной отсталости. Премутация (то есть, аллель с промежуточным между нормой и полной мутацией числом тринуклеотидных повторов CGG в гене FMR1) встречается с частотой 1/200-1/400 и может иметь серьезные клинические проявления. При этом до сих пор не удалось разработать методов лечения этого заболевания, а диагностика и оценка вероятности наследования связанных с мутацией патологий затрудняется сложным характером наследования и соматической нестабильностью генотипа. В связи с этим детальное выяснение механизмов экспансии повторов в гене FMR1, молекулярных механизмов влияния различного числа повторов на экспрессию гена FMR1, состояние хроматина в локусе гена и последствия нарушения экспрессии являются очень актуальными задачами для разработки подходов к лечению заболевания. Также очень актуальной является разработка новых надежных подходов для диагностики пациентов. Диссертационная работа Дмитрия Владимировича гармонично объединяет решение как фундаментальных задач, связанных с выяснением молекулярных механизмов возникновения патологических аллелей, так и важных прикладных задач, направленных на диагностику и лечение. В нее входит комплексное исследование заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, оптимизация диагностических и терапевтических подходов для борьбы с этими патологиями. Производит большое и очень хорошее впечатление, что разработанные диагностические методики уже были успешно апробированы и внедрены в практику цитогенетической диагностики пациентов. Подход использован для исследования большой выборки пациентов с подозрением на синдром ломкой X-хромосомы.

Получен очень большой объем информации о генотипах, соматической нестабильности, особенностях экспансии в разных тканях у множества пациентов и их родственников. Я считаю, что такой комплексный анализ отдельных клинических случаев представляет большую ценность как для практики, так и для фундаментальной науки и позволяет увидеть проблему с разных сторон. Еще одно важное направление работы – выяснение причинно-следственной связи между событиями, происходящими на клеточном уровне в результате мутации в исследуемом гене и патологическими проявлениями, выявляемыми при исследовании целого мозга.

После знакомства с текстами автореферата и диссертации я могу заключить, что полученные Дмитрием Владимировичем результаты значительно расширяют наши представления о молекулярно-биологических основах синдрома ломкой X-хромосомы. Несомненными являются новизна, наглядность полученных результатов и обоснованность выводов работы. Основные результаты работы опубликованы в престижных российских и международных журналах, представлены на многочисленных конференциях очень высокого уровня.

При общей очень высокой оценке диссертационной работы, хочется высказать ряд замечаний, касающихся стилистики текста автореферата и диссертации.

Как в тексте автореферата, так и в диссертации есть не очень удачные формулировки и примеры употребления терминов, которые значительно затрудняют понимание смысла текста. В первую очередь мне не нравится употребление словосочетания «промоторная область» в значении «часть гена, лежащая ближе к промотору». Так, например, из фразы во введении: «Заболевания, ассоциированные с ломкой X-хромосомой, так называемые фраксопатии, развиваются из-за экспансии повтора CGG, локализованного в промоторной области гена *FMRI* перед первым экзоном» логично следует, что повтор CGG лежит где-то в промоторе, за пределами транскрипта, а оказывается, что он находится в транскрибируемой области. Дополнительно вводит в заблуждение не точное употребление термина «экзон», так как 5' UTR гена уже относится к первому экзону. Подобные формулировки встречаются в работе нередко.

Читая фразу: «При синдроме ломкой X-хромосомы происходит экспансия повторов CGG в 5' промоторную область гена *FMRI* и метилирование промотора» не

просто понять, что экспансия происходит в теле гена (а не в промоторе), а метилирование – собственно в промоторе, расположенном на расстоянии.

Также странно выглядит формулировка: «Центромерная часть ориджина». Очевидно, что имеется в виду «проксимальная».

Слово «экспрессия» употребляется в двух совершенно разных значениях, в значении «транскрипция гена» и в значение «проявления признака». Это также создает неудобства при чтении текста. Например: «Ломкий сайт FRAXA относится к фолатчувствительным ломким сайтам и экспрессируется при определенных условиях, например, при фолатном стрессе» - в таком значении лучше было бы использовать другое слово, может быть, «проявляется» или «становится видимым».

«Зачастую у женщин, гетерозиготных по гену *FMR1*» – здесь имеется в виду гетерозиготность по конкретной мутации, а не по гену.

В некоторых предложениях опущены значимые слова, и приходится догадываться из дальнейшего текста, о чем речь. Вот один пример: «4.3. Распределения паттернов локализации в зависимости от клеточной линии» - приходится догадываться, паттернов локализации чего?

«вставки также играют ключевую роль в подавлении передачи экспансии между поколениями...» - и экспансия, и сокращение – это процессы, их нельзя передать по наследству. Имеется в виду передача более длинного или короткого аллеля.

В обзоре литературы есть фраза: «Регулируют метилирование ферменты – ДНК-метилтрансферазы, которые пришивают метильные остатки преимущественно по CpG-островкам.» Мне это утверждение кажется не совсем корректным, так как в норме именно CpG островки являются зонами преимущественно неметилованных CpG динуклеотидов.

«Таким образом, этот ломкий сайт не является артефактом, а представляет собой результат недорепликации участка хромосомы» - не совсем понятно, артефактом чего мог бы являться ломкий сайт, и в каком случае его следовало бы признать артефактом.

Диссертация выстроена очень логично, но в автореферате есть фрагменты, не очень хорошо вписанные в его общую логику. Например, в главе автореферата «Соматическая экспансия в культурах В-лимфоцитов и головном мозге человека» рассматриваются отдельные примеры, которые без более подробного контекста (детально описанного в диссертации) не понятны.

При чтении главы "Соматическая экспансия и метаболизм ДНК" Дмитрий Владимирович обсуждает вопрос, какой фактор является определяющим для экспансии тринуклеотидных повторов, репарация, репликация или транскрипция. Можно ли предположить, что в разных тканях разные факторы являются ключевым? Мне кажется, что изложенные в диссертационной работе результаты говорят в пользу именно такого сценария.

Все высказанные замечания носят исключительно редакторский или уточняющий характер и не влияют на высокую оценку результатов диссертационной работы.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Юдкина Д.В. является законченной научно-квалификационной работой, которая полностью соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Ведущий научный сотрудник ИМКБ СО РАН

Доктор биологических наук (03.01.07 - Молекулярная генетика)

Колесникова Татьяна Дмитриевна

**E-mail** kollesnikova@mcb.nsc.ru

**Телефон:** +7 9138975812

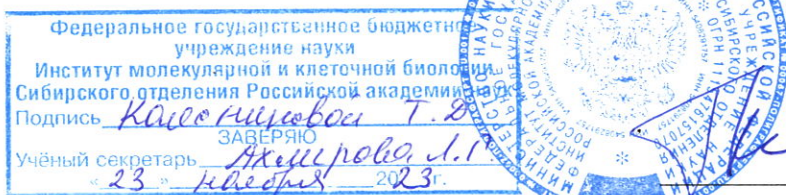
Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (ИМКБ СО РАН)

**Адрес:** 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,8/2

**Телефон:** +7 (383) 363-90-42

**Факс:** +7 (383) 363-90-78



23 ноября 2023 г.

/Колесникова Татьяна Дмитриевна/