

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

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

Решение задач по корректированию тяжелых наследственных заболеваний – один из ключевых ориентиров медицинской геномики. Поэтому актуальность диссертационной работы Юдкина Дмитрия Владимировича, нацеленной на детальное изучение патогенеза заболеваний, ассоциированных с ломкой X-хромосомы и разработки подходов для их диагностики и лечения, не вызывает сомнений. Оценка вклада молекулярно-генетических изменений в развитие симптомов фраксопатий крайне важна для прогноза течения заболеваний, учитывая сложный, не до конца раскрытый механизм развития патологии.

В работе представлены результаты исследования соматической нестабильности повторов CGG в промоторной области гена *Fmr1* у лабораторных мышей, в культурах клеток и в тканях пациентов с фраксопатиями. Описан подход расчета индекса соматической нестабильности и предложено его использование в прогностических целях при работе с пациентами. Автором предложена методика достоверного выявления ломких сайтов FRAXA на X-хромосомах пациентов. Это имеет большое значение для диагностики, так как существующие подходы обладают целым рядом ограничений. Предложенная методика уже успешно применяется для выявления ломких сайтов хромосом у пациентов с подозрением на синдром ломкой X-хромосомы. Проведено детальное исследование особенностей активации репликации в районе сайта FRAXA в линиях клеток пациентов. Показано, что ломкие сайты появляются в результате недорепликации участка увеличенного повтора. Д.В. Юдкиным предложена модель формирования этого сайта с участием чекпойнтов вхождения клеток в митоз и незаконченной репликацией повтора CGG. В рамках поиска технологий для лечения синдрома ломкой X-хромосомы диссертантом проведен анализ реактивирующих эффектов гистоновых деацетилаз и показано, что они обладают крайне низким реактивирующим эффектом в отношении гена *FMR1*.

Привлекает внимание ориентир исследователя не только на детальное пошаговое изучение соматической экспансии повторов (CGG)_n у человека и модельных мышей (носителей премутации по гену *Fmr1*), приводящей к структурным и функциональным нарушениям, но и на моделирование процесса формирования ломких сайтов FRAXA. Опираясь на результаты анализа причинно-следственных связей разной направленности развития

синдрома, автор привел убедительную доказательную базу, позволившую схематизировать процессы ломкости сайта FRAXA.

Приведенный иллюстративный материал и табличные данные отражают результаты исследования в форме, адаптированной для понимания широкого круга специалистов, в том числе тех, чья основная деятельность не связана с решением проблем молекулярно-генетической биологии.

Считаю, что решение чрезвычайно сложных и актуальных задач – важное достижение автора, позволяющее использовать материалы диссертации в качестве учебного материала для ВУЗов, ориентированных на подготовку специалистов в области биологии и медицины.

В целом диссертационная работа является самостоятельным, законченным исследованием. Полученные результаты являются новыми, имеют теоретическую и практическую значимость. Работа выполнена в соответствии с требованиями Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, а ее автор Юдкин Дмитрий Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Старший научный сотрудник
лаборатории зоомониторинга
ФГБНУ Институт систематики и
экологии животных Сибирского
отделения Российской академии
наук (ИСиЭЖ СО РАН),
доктор биологических наук,
специальность 03.02.08– экология
(биологические науки)

630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 11,
e-mail: Yadrenkina@ngs.ru,
тел.+7(383)2170973

Ядренкина
Елена Николаевна

Подпись *Ядренкина Е.Н.*
заверяю.

Голомаха Е.А.
Ядренкина Е.Н.
14.11.2013

