

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации

Тихонова Андрея Владимировича,

выполненной на тему

ХРОМОСОМНАЯ, КЛЕТОЧНАЯ И ТКАНЕВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ  
ГИДРОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ПРОЭМБРИОНАЛЬНЫЙ И  
ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА,

представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

специальность: 03.02.07 – генетика

Диссертационная работа Тихонова Андрея Владимировича посвящена актуальной проблеме эпигенетического репрограммирования генома - программы развития, обеспечивающей переход от высокоспециализированных гамет к тотипотентной зиготе, с последующей дифференцировкой соматических и половых клеток. Изменение эпигенетических паттернов происходит в онтогенезе млекопитающих дважды — в гаметогенезе и раннем эмбриогенезе. В работе проведён анализ гидроксиметилирования ДНК метафазных хромосом, ключевого этапа эпигенетического репрограммирования, в половых клетках, зиготах, бластомерах и клетках эмбриональных и экстраэмбриональных тканей постимплантационных зародышей человека. Установлены изменения гидроксиметилирования ДНК в половых клетках, в доимплантационных и постимплантационных эмбрионах. Показано, что гидроксиметилирование ДНК в сперматогенных клетках человека происходит на двух стадиях дифференцировки: в сперматогониях и сперматидях. Эта часть исследования приобретает большое практическое значение в связи с тем, что увеличение доли гидроксиметилированных сперматозоидов ассоциировано со снижением качества эякулята и нарушениями фертильности.

Андреем Владимировичем выявлены глобальные изменения эпигенома человека после оплодотворения и получены нетривиальные результаты о родительском происхождении характера гидроксиметилирования метафазных хромосом зигот. При этом паттерн гидроксиметилирования устанавливается *de novo*, а не наследуется из гамет. Интересно, что «хромосомы разнородительского происхождения подвергаются контрастным изменениям: отцовские хромосомы гипергидроксиметилированы и гипометилированы, а материнские напротив —гипогидроксиметилированы и гиперметилированы». Эти данные вносят вклад в понимание процессов трансгенерационного наследования и превалирующей роли ми-РНК в эпигенетической передаче признаков отца. Хотелось бы услышать от автора, существуют ли

какие-либо литературные данные, объясняющие различия в эпигенетическом программировании разнородительских пронуклеусов.

Несомненным достоинством работы является выявление механизмов репрограммирования ДНК зародышей, которое происходит за счет пассивной утраты метилцитозина в ряду клеточных делений, а также активного гидроксиметилирования. Предполагается, что ассиметричное гидроксиметилирование хромосом может быть связано с делением и дифференцировкой, а гетерогенность, обусловленная различными комбинациями гидроксиметилированных, гемигидроксиметилированных и негидроксиметилированных хромосом уникальна для конкретного типа ткани, и является важнейшим фактором реализации генетической информации в программе индивидуального развития человека.

Таким образом, результаты настоящей работы вносят существенный вклад в понимание механизмов эпигенетической регуляции и организации работы генома в онтогенезе человека, что позволит усовершенствовать методы оценки функционального состояния генома. Выявленные различия в репрограммировании родительских геномов является подтверждением необходимости учитывать родительское происхождение геномов для построения прогностических моделей в предиктивной медицине.

По актуальности и новизне полученных фактов, по методическому уровню, и научной и практической значимости, диссертация Тихонова Андрея Владимировича соответствует требованиям ВАК Россия, предъявляемым к диссертациям, представленным к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Автор работы Тихонов Андрей Владимирович достоин присуждения искомой степени.

Анна Владимировна Медведева

25 мая 2018г.

кандидат биологических наук (специальность: 03.00.13 - Физиология, 03.00.15 - старший научный сотрудник лаборатории нейрогенетики

- Генетика)

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук»

(ФГБУН «ИФ РАН»)

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

[tch@infran.ru](mailto:tch@infran.ru)

тел. (812) 328-11-01, факс (812) 328-05-01

[avmed56@mail.ru](mailto:avmed56@mail.ru)



Подпись руки  
Удостоверять  
Дир. канцелярии

Медведевой А.В.  
авт.