

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тихонова Андрея Владимировича
«Хромосомная, клеточная и тканевая специфичность
гидроксиметилирования ДНК в проэмбриональный и эмбриональный
периоды развития человека», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Механизмы реализации наследственной информации в развитии организма являются центральной проблемой генетики онтогенеза. Накопленные в последнее время данные убедительно свидетельствуют о том, что значимую роль в инициации и регуляции дифференциальной экспрессии генов в соматических клетках играют эпигенетические модификации хроматина, устанавливаемые еще в гаметогенезе, а также на самых ранних этапах преимплантационного развития млекопитающих и человека. Вместе с тем, несмотря на фактически сложившиеся представления о существовании двух волн глобального эпигенетического репрограммирования генома в эти периоды, многие молекулярные основы данных процессов остаются неясными. Недавнее открытие окисленных форм 5-метилцитозина, одного из ключевых молекулярных субстратов эпигенетической организации хроматина, сформулировало ряд новых вопросов о соотношении процессов метилирования и деметилирования родительских геномов в гаметогенезе и на начальных этапах эмбрионального развития.

Несомненная научная значимость и новизна проведенного Тихоновым А.В. диссертационного исследования заключается в описании закономерностей динамики уровня окисленных форм 5-метилцитозина в половых клетках и на ранних стадиях преимплантационного развития человека в условиях *in vitro* в рамках процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Следует отметить, что выполненная диссертационная работа в очередной раз наглядно продемонстрировала ценность преимплантационной генетической диагностики, как актуального высокотехнологичного направления современной репродуктивной медицины, для решения фундаментальных вопросов генетики и цитогенетики индивидуального развития человека. В частности, с использованием оригинальной идеи маркировки родительского происхождения гаплоидных хромосомных наборов с использованием триплоидных зигот, полученных в рамках циклов экстракорпорального оплодотворения, автору впервые удалось продемонстрировать специфику процессов деметилирования материнского и отцовского геномов на этапе первых делений дробления

бластомеров. Как оказалось, процесс активного деметилирования характерен для обоих родительских пронуклеусов, однако его интенсивность заметно выше для хромосом отцовского происхождения. Полученные данные хорошо дополняют имеющуюся картину дифференциального активного и пассивного деметилирования родительских геномов в период дробления и указывают на значимость окислительных процессов в модификации 5-метилцитозина и инициации плюрипотентного статуса эмбриональных стволовых клеток.


Не менее значимыми и интересными представляются полученные автором данные о динамике гидроксиметилирования ДНК в сперматогенезе. Так, например, продемонстрирован волнообразный характер изменения уровня гидроксиметилцитозина в сперматогониях и сперматидях, что в значительной степени детализирует имеющиеся представления о единственной волне эпигенетического репрограммирования генома в гаметогенезе. Появление на завершающих этапах спермиогенеза половых клеток с повышенным уровнем гидроксиметилцитозина оказывается ассоциированным с нарушением компактизации хроматина и фрагментации ДНК. Высказано предположение, что оценка уровня гидроксиметилцитозина в ДНК сперматозоидов может рассматриваться в качестве дополнительного прогностического маркера качества гамет в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Основные результаты проведенного диссертационного исследования опубликованы в 7 статьях в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах. Выводы и положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы и расширяют имеющиеся представления о молекулярных основах эпигенетических процессов в гаметогенезе и раннем преимплантационном развитии человека.

Таким образом, на основании материалов автореферата можно заключить, что диссертационная работа Тихонова Андрея Владимировича на тему «Хромосомная, клеточная и тканевая специфичность гидроксиметилирования ДНК в проэмбриональный и эмбриональный периоды развития человека» является самостоятельным, завершенным исследованием, посвященным решению актуальной научной проблемы генетики развития, связанной с установлением закономерностей формирования и реализации эпигенетической информации в онтогенезе. Работа выполнена на высоком методическом уровне и концептуально развивает направление исследований ведущей отечественной научной школы в области генетики развития человека под руководством член-

корреспондента РАН В.С. Баранова. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в редакции, утвержденной Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а её автор – Тихонов Андрей Владимирович, несомненно, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.


Заместитель директора по научной работе,
руководитель лаборатории цитогенетики
Научно-исследовательского института
медицинской генетики ФГБНУ «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»,
доктор биологических наук, профессор РАН
Специальность 03.02.07-генетика

 И.Н. Лебедев

8 июня 2018 г.

Подпись И.Н. Лебедева заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
кандидат биологических наук



 И.Ю. Хитринская

Сведения о составителе отзыва:
Лебедев Игорь Николаевич,
доктор биологических наук, профессор РАН
заместитель директора по научной работе,
руководитель лаборатории цитогенетики
Научно-исследовательского института
медицинской генетики Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5
тел. +7(3822)51-31-46
факс +7(3822)51-37-44
e-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru