

УТВЕРЖДАЮ
проректор по научной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Санкт-
Петербургский государственный
университет"



С. В. Микушев

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

на диссертацию **Протасовой Марии Сергеевны**

**«ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕДКИХ ФОРМ ВРОЖДЁННЫХ
МОЗЖЕЧКОВЫХ АТАКСИЙ»**

представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7 – генетика

Актуальность работы

Врождённые мозжечковые атаксии являются орфанными заболеваниями, которые приводят к нарушению моторных функций, задержке развития и инвалидности. Для большинства мозжечковых атаксий отсутствует эффективное лечение и множество исследований направлены на разработку новых подходов в терапии данной группы заболеваний. Идентификация новых генетических дефектов является первоочередным шагом для понимания молекулярно-генетических механизмов патогенеза заболеваний и, также, полезна для избегания неэффективного и, возможно, даже приносящего вред симптоматического лечения. Данное исследование несомненно **актуально**,

поскольку направлено на изучение генетических причин наиболее редких случаев врожденных патологий мозжечка.

Характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа М.С. Протасовой представлена на 206 страницах по традиционному плану, включает 22 рисунка и 9 таблиц. Кроме того, работа содержит обширное приложение, включающее в себя 20 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает 490 источников.

Треть работы составляет обзор литературы, который отражает современные представления о наследственных атаксиях и методах генетических исследований.

Методы, использованные в работе, современны и адекватны.

Новизна исследования и наиболее существенные результаты

В результате исследования редких рецессивных форм мозжечковой атаксии были выявлены **новые** генетические варианты в генах, ответственных за развитие мозжечка. Выявлены **новые** гены (*LRCH2* и *CSMD1*), играющие важную роль в развитии мозга. На примере генов, связанных с мозжечковой атаксией, был **разработан** подход биоинформатического поиска кандидатных генов врождённых заболеваний на основе интеграции данных геномного секвенирования и “пространственно-временной” экспрессии паралогичных генов.

Наиболее впечатляющими являются результаты эволюционного анализа гена *GRID2* у приматов, выявившего нуклеотидные замены, специфичные для линии *Homo*, которые влияют на стабильность мРНК гена *GRID2*. Кроме того, данные, полученные в работе, говорят о необходимости гена *GRID2* для формирования бипедальной локомоции, когнитивных функций и речи.

Рекомендации к использованию результатов диссертационной работы

Полученные автором результаты могут быть использованы в курсах лекций по генетике на биологических факультетах высших учебных заведений, а также могут иметь важное прикладное значение для молекулярно-диагностических исследований.

Замечания:

1. В качестве замечания приходится отметить во многих местах смещение в кучу генов и их продуктов, например, в положениях, выносимых на защиту: «...лейцин-богатом повторами домене гена *LRCH2*, ...» – получается ген содержит лейцин-богатые повторы, а это невозможно. Так же хочу обратить внимание, что ген не может быть рецептором.
2. Встречаются и другие неточности: «...генов, вызывающих умственную отсталость...» – подразумеваются, видимо, мутации, вызывающие умственную отсталость. Генетическая причина синдрома вряд ли имеет эволюционный вклад в прямохождение, это сомнительно (см. стр. 39).
3. Хотелось бы порекомендовать автору избегать использования термина экспрессия по отношению к белкам, экспрессия генов, но не белков. По поводу терминологии есть и ещё одно замечание, у автора встречается словосочетание «анализ однонуклеотидных полиморфизмов». Термин полиморфизм используется в генетике популяций и у него есть конкретное определение, я бы рекомендовала не использовать кальки из англоязычных статей, кроме того, полиморфизм во множественном числе это масло масляное.
4. Что такое аминокислоты мутантного типа? Что значит потеря экспрессии мажорной изоформы гена-кандидата? Что значит экспрессия отдельных клеток?
5. Необходимо уточнить вот какой момент, в работе сказано про белок МЕСР2, что его продукт необходим для обеспечения метилирования ДНК. Насколько я знаю, белок MeCP2 является считывателем метилома, сам он

в метилировании не участвует. MEPC2 обеспечивает репрессию путём связывания метил-цитозина, но не он метилирует. Так ли это?

6. Возник вопрос: «...кодируемый геном *RFC1*, мутация в этом гене встречается примерно в 25% спорадических случаев атаксий, дефицит гена приводит к синдрому...» – под дефицитом гена имеется в виду его делеция или дефицит генного продукта?
7. На стр. 39 есть предложение: «...заболевания, вызываемые данными генами, приводят к нарушению мажорных изоформ кодируемых белков.», возникает вопрос о причинно-следственной связи – заболевание является причиной нарушения белков или наоборот.

Автореферат М.С. Протасовой соответствует основным положениям диссертации и адекватно отражает ее содержание. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, соответствующих перечню ВАК. Результаты, полученные в работе, были представлены на российских и международных конференциях.

Заключение

Диссертационная работа М.С. Протасовой «Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.7 – генетика, является законченным научным исследованием в рамках поставленных задач. В работе представлены **новые результаты**, имеющие значимость для понимания генетических механизмов, лежащих в основе возникновения редких семейных случаев врожденной мозжечковой атаксии и синдрома мозжечковой атаксии, умственной отсталости и квадропедии.

Результаты соответствуют поставленным задачам, получены с помощью современных методов исследования и хорошо проиллюстрированы. Выводы работы обоснованы и соответствуют полученным результатам.

Все это позволяет заключить, что по актуальности проблемы, методическому уровню, объему представленного материала и научной новизне полученных результатов исследование М. С. Протасовой соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748; от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям, выдвигаемым на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор Протасова Мария Сергеевна заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.7 – генетика.

Отзыв подготовлен доцентом кафедры генетики и биотехнологии СПбГУ, к.б.н. Голубковой Еленой Валерьевной.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет" протокол № 03 от 09.03. 2023 г.

И.о. зав. кафедрой генетики
и биотехнологии СПбГУ,
д.б.н., профессор РАН



Нижников Антон Александрович

Доцент кафедрой генетики
и биотехнологии СПбГУ, к.б.н.



Голубкова Елена Валерьевна

Подписи заверяю:



20.03.2023.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет"
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
Телефон (812) 328-97-01
E-mail: spbu@spbu.ru