

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Филипповой Ирины Николаевны на тему «Популяционное разнообразие геномных кластеров глутатион-S-трансферазных генов человека», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - Молекулярная биология.

Диссертационная работа Филипповой И.Н. посвящена исследованию структурно-функциональных особенностей популяционной изменчивости в кластерах генов глутатион-S-трансфераз, принадлежащим к классам мю (*GSTM*) и альфа (*GSTA*).

Актуальность темы диссертации.

Отдельные геномные регионы могут иметь собственные эволюционные траектории в популяционной истории человечества. И их специфика может накладывать те или иные особенности на структуру генофонда отдельных популяций и связанных с ними рисками развития тех или иных заболеваний, а также реакций на внешне средовые воздействия. Используемые Филипповой И.Н. в анализе гены глутатион-S-трансфераз (GSTs) являются одной из систем, участвующих в защите живых организмов от воздействия различных токсических веществ. Многочисленные данные указывают на то, что аллельные варианты GSTs могут играть роль предрасполагающих факторов в процессах канцерогенеза, развитии воспалительных заболеваний, а также оказывать влияние на эффективность лекарственных воздействий. Однако, до сих пор они остаются достаточно противоречивыми, что может быть связано с малой изученностью картины взаимоотношений отдельных аллельных вариантов этих генов, кодирующих перекрывающиеся по своей активности белковые продукты и существующих в составе более или менее протяженных групп генов – геномных кластеров. С этой точки зрения актуальность работы Филипповой И.Н., в которой исследуется структура

изменчивости двух наиболее крупных кластеров генов GSTs, не вызывает сомнений.

1. Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследований Филипповой И.Н. основаны на данных полногеномного сканирования с использованием хорошо зарекомендовавших себя микрочипов фирмы Иллюмина. Все используемые в анализе однонуклеотидные полиморфизмы были предварительно подвергнуты общепринятым процедурам оценки эффективности генотипирования. Статистическая достоверность проводимых сравнений подтверждается применением поправок на множественность сравнений.

Работа строится на сопоставлении паттернов изменчивости, выявленных в трех русских популяциях, с таковыми для популяций из международного проекта НарМар, являющихся объектом анализа (сравнения) многих современных исследований. В случае каждого из кластеров генов оценка генетического разнообразия включала последовательный анализ аллельного и гаплотипического разнообразия соответствующих геномных регионов. Проведенные сравнения позволили показать близость характеристик однонуклеотидного полиморфизма в кластерах генов *GSTA* и *GSTM* и сделать вывод о сходстве эволюционных траекторий этих двух участков генома, локализующихся на разных хромосомах. Анализ гаплотипического разнообразия указывает на возможность специфической эволюции отдельных гапблоков в разных группах населения.

Органичным моментом работы является включение в общий анализ делеционного полиморфизма гена *GSTM1*. Данный полиморфизм весьма распространен в популяциях человека и до сих пор нет единого мнения о причинах его масштабности. В работе была исследована возможность взаимосвязи между делецией гена *GSTM1* и генетическим контекстом

прилегающих к нему регионов. Для этого было проведено сравнение спектров частот гаплотипов между группами индивидов, гомозиготных по наличию делеции, гетерозиготных и содержащих функциональные копии гена *GSTM1*. Для дифференциации индивидов двух последних групп был использован метод ПЦР в режиме реального времени. С целью увеличения эффективного размера популяции анализ проводился в объединенной выборке из трех русских популяций. Проведенный анализ распределений гаплотипов по всем гапблокам в парах сравнения выявил высоко достоверные различия в частотах встречаемости гаплотипов между группой гомозигот по делеции и остальными индивидуумами. Это дало возможность обоснованно предположить большую вероятность возникновения делеции в определенных вариантах геномного окружения. Однако ее высокая частота встречаемости не позволила исключить вклад «эффекта основателя».

2. Ценность полученных в диссертационной работе результатов для науки и практики.

Остановливаясь на фундаментальном значении работы, следует отметить, что полученные данные, в целом, расширяют имеющиеся представления об особенностях структурной организации кластеров генов *GSTA* и *GSTM*. Учитывая же, что белковые продукты генов имеют большое значение в процессах детоксикации, результаты работы также следует рассматривать как потенциально значимые для разработки новых подходов в фармакогеномике различных лекарственных препаратов, а также для создания панелей генетических маркеров для тестирования реакций больных на лекарства.

3. Общая характеристика работы.

Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 11

рисунками и 14 таблицами. Библиографический перечень содержит 181 источник.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, отображены научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан Филипповой И.Н. с глубоким знанием темы. В нем всесторонне представлены имеющиеся данные о структуре и функциях глутатион-S-трансфераз, отмечена модифицирующая роль полиморфизма в их реализации, а также его связь с риском развития тех или иных паталогических процессов в организме. Отдельная глава посвящена рассмотрению представлений о сегментарно-блочном строении генома, неравновесии по сцеплению и гаплотипах. Она раскрывает дополнительные возможности анализа групп полиморфных локусов.

Глава «Материалы и методы исследования» написана с хорошей детализацией, достаточной для воспроизведения результатов, полученных в работе. Подробно описаны методы исследования и математический анализ обработки полученных результатов, осуществленный с применением современных статистических программ и новейших методов компьютерной обработки.

В главе «Результаты» автором представлено детальное описание полученных данных. Глава включает два основных раздела. Первый раздел посвящен сравнительному анализу аллельного и гаплотипического разнообразия в двух геномных кластерах генов глутатион-S трансфераз в трех популяциях из России (Европейская часть), собственно Европы (имеющая центрально-западно-европейское происхождение популяция CEU), Азии (популяции Китая и Японии) и Африки (популяция из Нигерии). Второй раздел посвящен исследованию взаимосвязи между делецией гена *GSTM1* и однонуклеотидным полиморфизмом прилегающих к ней регионов кластера *GSTM*. Описание отдельных результатов анализа предваряются

необходимыми вводными данными, а целесообразность проведения тех или иных его вариантов логически обосновывается. Все полученные результаты иллюстрируются соответствующими таблицами и рисунками.

В главе **«Обсуждение результатов»** автором проводится рассмотрение полученной информации в контексте существующих литературных данных. В полном соответствии со структурой главы «Результаты» она также состоит из двух подразделов, в конце каждого из которых автором кратко суммируются основные итоги исследований.

Более детально основные положения по результатам исследований формулируются Филипповой И.Н. в главе **«Заключение»**. Логически выстроенный текст этого раздела диссертации позволяет оценить значимость всех полученных результатов в целом, а также место отдельных этапов работы в общей канве исследования.

Выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, базируются на результатах работы, представляются обоснованными и достоверными.

Существенных недостатков у рассматриваемой работы не выявлено: имеются лишь отдельные замечания. Так в частности следует отметить недостаточную иллюстрированность первой части текста литературного обзора, где не помешало бы, например, привести графические схемы катализируемых GSTs реакций. Имеет место некоторое несоответствие с обозначением популяции русских из Тверской области, которая при первом описании упоминается как конкретная популяция из Андреапольского района, но в большинстве рисунков и во всех таблицах обозначена как «Тверь».

4, Опубликование результатов диссертации в научной печати.

Результаты и выводы диссертационной работы в достаточной мере отражены в печатных работах – в целом опубликованы 3 статьи, из них в зарубежных (2 публикации) и отечественных (1 публикация) журналах.

Отдельные результаты работы также представлялись на международных мероприятиях.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

5. Заключение.

Таким образом, диссертация Филипповой Ирины Николаевны на тему «Популяционное разнообразие геномных кластеров глутатион-S-трансферазных генов человека» представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - Молекулярная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные научные проблемы, имеющие важное фундаментальное значение для молекулярной биологии. По актуальности темы, новизне результатов, теоретической и практической значимости диссертация отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности - 03.01.03 - Молекулярная биология.

Заведующий лабораторией экологической генетики
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
доктор биологических наук, профессор

В. А. Спицын

Подпись В.А. Спицына заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ».
кандидат медицинских наук

Е.С.Воронина