

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Кораблёва Алексея Николаевича «Характеристика и эффекты масштабных делеций и дупликаций района гена *Cntn6* мыши, полученных при помощи технологии CRISPR/Cas9», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика».

Представленная в автореферате работа посвящена исследованию механизмов индукции крупномасштабных делеций, дупликаций и инверсий при помощи системы CRISPR/Cas9 на примере гена *Cntn6*. Помимо этого, Кораблёвым А.Н. был проведён тщательный анализ наследования полученных перестроек, а также изучено их влияние на экспрессию целевого и окружающих генов.

Диссертантом были получены желаемые модификации, при этом было показано, что в подавляющем большинстве случаев, делеции и инверсии образуются только в одном из пронуклеусов на одноклеточной стадии развития эмбриона, а делетированный фрагмент элиминируется, не интегрируясь в другие районы генома.

Использование ssODN в процессе получения делеций позволило в 50% случаев получить нужным образом соединённые концы ДНК по механизму HDR. Остальная доля нецелевых изменений ДНК носила мелкомасштабный характер.

Как показало исследование, полученные перестройки, затрагивающие ген *Cntn6*, не приводят к серьёзным патологиям у мышей. Такой эффект отличен от последствий нарушений целостности гена *CNTN6* у человека, которые могут приводить к серьёзным психоневрологическим патологиям. Более того, при помощи оценки расщепления генотипов потомков, полученных скрещиванием гетерозиготных носителей делеций и дупликаций, было показано отсутствие влияния таких модификаций на внутриутробное развитие. Об этом свидетельствовало близкое к классическому расщепление 1:2:1. Измерение уровня экспрессии *Cntn6* в гомо- и гетерозиготных носителях делеций и дупликаций показало её дозозависимость, при этом экспрессия соседних генов – *Ch11* и *Cntn4* – не затрагивалась.

Данные, полученные диссертантом, несут фундаментальную ценность, а навыки, приобретённые в процессе выполнения диссертации, могут быть применены в дальнейших исследованиях. Возможность получать модельных животных и выполнять сложные геномные модификации имеет высокую ценность в современной науке.

Данные, представленные в работе А.Н. Кораблёва опубликованы в ряде зарубежных и отечественных журналов, входящих в список ВАК и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Данные работы цитируются другими научными коллективами, в том числе иностранными, что свидетельствует о их значимости для международного научного сообщества.

Автореферат диссертации полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к авторефератам кандидатских диссертаций. Представленный материал позволяет заключить, что диссертационная работа А.Н. Кораблёва «Характеристика и эффекты масштабных делеций и дупликаций района гена *Cntn6* мыши, полученных при помощи технологии CRISPR/Cas9» является законченным научно-квалифицированным трудом, соответствующим требованиям ВАК п. 9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного правительством Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кораблёв Алексей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика».

Кузьмин Андрей Анатольевич
М.н.с. лаб. молекулярной биологии стволовых клеток,
Тихорецкий пр. 4,
194064 Санкт-Петербург



Томилин Алексей Николаевич
д.б.н., чл.-корр. РАН,
Зав. лаб. молекулярной биологии стволовых клеток,
Директор Института цитологии РАН,
Тихорецкий пр. 4,
194064 Санкт-Петербург

