

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт общей
генетики им. Н.И. Вавилова
Российской академии наук,
чл.-корр. РАН, д-р биол. наук
А.М. Кудрявцев



« 07 » апреля 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН на диссертационную работу Шарапова Содбо Жамбаловича «Полногеномное исследование ассоциаций уровней N-гликозилирования белков плазмы крови человека», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика.

Актуальность исследования

Многие белки человека посттрансляционно модифицируются путем ковалентного добавления одного или нескольких сложных олигосахаридов (гликанов). Ранее было показано, что изменения в гликозилировании белков ассоциированы с риском целого ряда заболеваний человека. В то время как с биохимической точки зрения гликозилирование белков уже достаточно хорошо изучено, механизмы регуляции процесса *in vivo* остается практически неисследованы.

Диссертационная работа Шарапова Содбо Жамбаловича направлена на изучение генетической регуляции процесса N-гликозилирования белков плазмы крови. Изучение генетического контроля гликозилирования белков является актуальным как для понимания механизмов процесса гликозилирования, так и для разработки методов диагностики, профилактики и лечения болезней человека.

Научная новизна работы и практическая ценность результатов

В диссертационной работе впервые проведен полногеномный анализ ассоциации (ПГАА) N-гликома белков плазмы крови, измеренных с использованием метода СВЭЖХ. Для этого были проанализированы экспериментальные данные крупной популяционной выборки близнецов TwinsUK, собранной в Лондоне. Впервые выявлена ассоциация параметров N-гликома белков плазмы крови с генетической изменчивостью в десяти новых хромосомных локусах.

Разработан метод гармонизации N-гликомных данных, полученных на разных популяционных выборках с использованием метода СВЭЖХ, и впервые применен для подтверждения найденных генетических ассоциаций на независимых популяционных выборках из Шотландии, Италии, Хорватии и Катара. В результате проведенного анализа была подтверждена ассоциация девяти из десяти локусов, найденных при анализе выборки из Лондона.

С использованием различных методов количественной генетики и биоинформатики были предложены 18 вероятных генов-кандидатов, потенциально контролирующих уровень N-гликозилирования белков плазмы крови человека, при этом для семи из них (*IKZF1*, *RUNX3*, *SMARCB1*, *DERL3*, *CHCHD10*, *IGH* и *TMEM121*) такая связь показана впервые.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа включает в себя введение, четыре главы, заключение, выводы, библиографический список литературы, включающий 167 источников, и приложение. Текст диссертации изложен на 153 страницах, сопровождается 10 таблицами, 17 рисунками и 4 таблицами в приложении.

Во введении раскрыта актуальность темы исследования, определены цели и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной и выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы. Обзор затрагивает все ключевые работы по тематике исследований, хорошо читается и представляет самостоятельный интерес для широкого круга генетиков и гликобиологов. В конце главы приведено краткое заключение, обосновывающее цели и задачи диссертационной работы.

Во второй главе приведено подробное описание исследованных выборок, экспериментальных данных и перечень методов, использовавшихся в исследовании.

Основные результаты работы представлены в третьей главе. В ней приводится описание результатов ПГАА N-гликома плазмы крови и их сравнение как с ранее опубликованными результатами, так и с имеющимися знаниями о генах, вовлеченных в процессы N-гликозилирования белков. Далее приводится описание предложенного метода гармонизации N-гликомных данных и результатов его апробации, результаты подтверждения ассоциаций, найденных в результате ПГАА и результаты выявления каузативных генов и замен в геноме. Для всех генов-кандидатов, выявленных в данной работе, приводится достаточно подробное описание, а также предложена их возможная роль в процессе гликозилирования. В последнем разделе приведена сеть ассоциаций между найденными локусами и N-гликомными признаками, разбитых на группы согласно тканям,

секретирующим N-гликопротеины, в составе которых находятся соответствующие N-гликаны.

Общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Шарапова С.Ж. является логичным продолжением цикла работ по исследованию связи генетической изменчивости с изменчивостью N-гликома белков плазмы крови в популяциях человека. Работа выполнена на современном методическом уровне. Обзор литературы, постановка цели и задач исследования, его проведение и обсуждение результатов свидетельствуют о хорошей теоретической и методической подготовленности диссертанта. Выводы, сформулированные в диссертации, обеспечиваются качественным анализом научной литературы по изучаемой проблематике и применением адекватных методов исследования.

Основные положения диссертации доложены на девяти Международных конференциях в Австралии, Австрии, Хорватии, и России. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работ в престижных зарубежных журналах с высоким импакт-фактором, реферируемых в Web of Science и рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют материалам диссертации. Таким образом, полученные Шарапов С.Ж. научные результаты и выводы являются обоснованными и достоверными.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Небольшое количество опечаток в тексте не влияют на общее благоприятное впечатление от всей работы. Есть несколько вопросов дискуссионного характера:

1. При проведении приоритезации генов автор работы сделал акцент на полиморфные варианты в кодирующих частях генов, в частности на мутации, ведущие к аминокислотным заменам. Как известно,

ассоциированные с тем или иным признаком генетические варианты, как правило, располагаются в регуляторных участках генома, а такие участки которые могут находиться в отдаленных хромосомных локусах. Есть ли данные о том, что локусы, ассоциированные с уровнем N-гликозилирования белков плазмы крови, могут быть такими транс-действующими регуляторными элементами, влияющими на активность генов из других хромосомных локусов?

2. Выборки PainOmics и SOCCS, использованные для подтверждения выявленных ассоциаций, содержат помимо здоровых людей, так же пациентов с хронической болью в спине и колоректальным раком соответственно. Включены ли эти пациенты в выборку для подтверждения найденных в данной работе ассоциаций? Проводился ли анализ ассоциаций N-гликома белков плазмы крови с этими заболеваниями?

Заключение

Диссертация Шарапова Содбо Жамбаловича «Полногеномное исследование ассоциаций уровней N-гликозилирования белков плазмы крови человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 - Генетика, является самостоятельным законченным научным исследованием, обладающим высоким уровнем научной новизны. Результаты исследования опубликованы в четырех статьях в рецензируемых научных журналах и обсуждены на международных конференциях. Все выводы хорошо обоснованы полученными данными. Представленная работа по научной новизне, актуальности, теоретической значимости и другим параметрам полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г, № 842 с изменениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28

августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), а ее автор, Шарапов Содбо Жамбалович заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. - Генетика.

Отзыв заслушан и одобрен на лабораторном семинаре лаборатории эволюционной геномики Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН 1 апреля 2022 г. Отзыв составил ведущий научный сотрудник ИОГен РАН, кандидат биологических наук Андреева Татьяна Владимировна.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории эволюционной геномики
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской Академии Наук
кандидат биологических наук (03.00.15 - генетика)
Андреева Татьяна Владимировна _____

Подпись к.б.н. Т.В. Андреевой удостоверяю,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской Академии Наук
Абилев Серикбай Каримович _____



119991, г. Москва, ГСП-1, В-333, ул. Губкина, д. 3

Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Российской Академии Наук
119991, г. Москва, ГСП-1, В-333, ул. Губкина, д. 3