

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 апреля 2022 г. № 5

О присуждении Шарапову Содбо Жамбаловичу

(гражданин РФ)

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Шарапова С.Ж. «Полногеномное исследование ассоциаций уровней N-гликозилирования белков плазмы крови человека» по специальности 1.5.7. - генетика, принята к защите 22.02.2022 г, протокол №2, Диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Шарапов Содбо Жамбалович, 15 ноября 1991 года рождения, в 2014 году окончил с отличием Факультет естественных наук Новосибирского государственного университета с присуждением степени специалиста по направлению подготовки «биология». В 2018 году окончил

очную аспирантуру Новосибирского государственного университета по направлению подготовки «06.06.01 Биологические науки». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории рекомбинационного и сегрегационного анализа ИЦиГ СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории рекомбинационного и сегрегационного анализа ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель – доктор биологических наук, Аульченко Юрий Сергеевич, главный научный сотрудник лаборатории рекомбинационного и сегрегационного анализа Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Лебедев Игорь Николаевич**, д.б.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории онтогенетики НИИ медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", г. Томск.

2. **Кулемин Николай Александрович**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения "Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства", г. Москва.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» Российской академии наук, г. Москва, в своём положительном отзыве,

подписанном кандидатом биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории эволюционной геномики Андреевой Татьяной Владимировной, и утвержденном директором ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН» член-корр. РАН, доктором биологических наук Кудрявцевым А.М., указала, что «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.»

Соискатель имеет всего 29 опубликованных работ, из них по теме диссертации 13, общим объемом 69 страниц, из них в рецензируемых научных изданиях (Wos, Scopus) опубликовано 4 работы и 9 тезисов в материалах международных и всероссийских конференций. Во всех опубликованных работах личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных

соискателем работах.

Наиболее значительные публикации по теме диссертации:

1. **Sharapov, S. Z.**, Shadrina, A. S., Tsepilov, Y. A., Elgaeva, E. E., Tiys, E. S., Feoktistova, S. G., Zaytseva, O. O., Vuckovic, F., Cuadrat, R., Jäger, S., Wittenbecher, C., Karssen, L. C., Timofeeva, M., Tillin, T., Trbojević-Akmačić, I., Štambuk, T., Rudman, N., Krištić, J., Šimunović, J., Momčilović, A., Vilaj, M., Jurić, J., Slana, A., Gudelj, I., Klarić, T., Puljak, L., Skelin, A., Kadić, A. J., Van Zundert, J., Chaturvedi, N., Campbell, H., Dunlop, M., Farrington, S. M., Doherty, M., Dagostino, C., Gieger, C., Allegri, M., Williams, F., Schulze, M. B., Lauc, G., & Aulchenko, Y. S. (2021). Replication of 15 loci involved in human plasma protein N-glycosylation in 4802 samples from four cohorts. *Glycobiology*, 31(2), 82–88. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwaa053> (IF=4.1) WoS / Scopus
2. **Sharapov, S. Z.**, Tsepilov, Y. A., Klaric, L., Mangino, M., Thareja, G., Shadrina, A. S., Simurina, M., Dagostino, C., Dmitrieva, J., Vilaj, M., Vuckovic, F., Pavic, T., Stambuk, J., Trbojevic-Akmacic, I., Kristic, J., Simunovic, J., Momcilovic, A., Campbell, H., Doherty, M., Dunlop, M. G., Farrington, S. M., Pucic-Bakovic, M., Gieger, C., Allegri, M., Louis, E., Georges, M., Suhre, K., Spector, T., Williams, F. M. K. K., Lauc, G., & Aulchenko, Y. S. (2019). Defining the genetic control of human blood plasma N-glycome using genome-wide association study. *Human Molecular Genetics*, 28(12), 2062–2077. (IF=6.2) WoS / Scopus
3. Xia Shen, Lucija Klarić, **Sodbo Sharapov**, Massimo Mangino, Zheng Ning, Di Wu, Irena Trbojević-Akmačić, Maja Pučić-Baković, Igor Rudan, Ozren Polašek, Caroline Hayward, Timothy D Spector, James F Wilson, Gordan Lauc, Yurii S Aulchenko. Multivariate discovery and replication of five novel loci associated with Immunoglobulin GN-glycosylation // *Nat. Commun.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 8, № 1. P. 447. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00453-3> (IF=12.12) WoS / Scopus

4. Klarić, L., Tsepilov, Y. A., Stanton, C. M., Mangino, M., Sikka, T. T., Esko, T., Pakhomov, E., Salo, P., Deelen, J., McGurnaghan, S. J., Keser, T., Vučković, F., Ugrina, I., Krištić, J., Gudelj, I., Štambuk, J., Plomp, R., Pučić-Baković, M., Pavić, T., Vilaj, M., Trbojević-Akmačić, I., Drake, C., Dobrinić, P., Mlinarec, J., Jelušić, B., Richmond, A., Timofeeva, M., Grishchenko, A. K., Dmitrieva, J., Bermingham, M. L., **Sharapov, S. Z.**, Farrington, S. M., Theodoratou, E., Uh, H.-W., Beekman, M., Slagboom, E. P., Louis, E., Georges, M., Wuhrer, M., Colhoun, H. M., Dunlop, M. G., Perola, M., Fischer, K., Polasek, O., Campbell, H., Rudan, I., Wilson, J. F., Zoldoš, V., Vitart, V., Spector, T., Aulchenko, Y. S., Lauc, G., & Hayward, C. (2020). Glycosylation of immunoglobulin G is regulated by a large network of genes pleiotropic with inflammatory diseases. *Science Advances*, 6(8), eaax0301. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax0301>. (IF=13.1) WoS / Scopus

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Фрейдин М.Б. – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ Медицинской генетики, г. Томск.
2. Бовин Н.В. – д.б.н., заведующий отделом химической биологии гликанов и липидов Института Биоорганической Химии РАН, г. Москва.
3. Кулаковский И.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник Группы регуляции биосинтеза белка Института Белка РАН, г. Москва.
4. Мошковский С.А. – д.б.н. профессор РАН, заведующий лабораторией протеогеномики ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА, г. Москва.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оба оппонента являются компетентными специалистами в области генетики человека, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих учреждений

по изучению генетического контроля мультифакторных признаков человека с применением методов количественной генетики и геномики, что позволяет произвести экспертную оценку полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований доказано, что уровни N-гликанов, связанных с белками плазмы крови, ассоциированы с однонуклеотидными заменами (SNP), расположенными в пятнадцати локусах генома человека, для девяти из которых, расположенных на хромосомах 1, 3, 6, 7, 11, 14 и 22, ассоциация с уровнем N-гликозилирования белков показана впервые.

Доказано, что гены регуляторов транскрипции *RUNX3*, *IKZF1* и *SMARCB1*, кластер генов *IGH* тяжелой цепи иммуноглобулинов, ген *DERL3* системы деградации гликопротеинов и гены *CHCHD10* и *TMEM121* с неизвестной функцией, расположенные во вновь найденных локусах, имеют приоритет в качестве генов-кандидатов, вовлеченных в метаболизм N-гликопротеинов и регуляцию N-гликозилирования белков плазмы крови человека.

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что впервые проведено полногеномное исследование генетических ассоциаций с уровнями N-гликанов, связанных с белками плазмы крови, измеренными методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, на материале пяти независимых выборок из различных популяций. **Показано,** что популяционная изменчивость уровней N-гликанов контролируется у человека как минимум 15 геномными локусами, наиболее вероятными генетическими маркерами которых являются гены *FUT8*, *FUT6*, *FUT3*, *MGAT5*, *B3GAT1*, *B4GALT1*, *MGAT3*, *ST3GAL4* и *ST6GAL1* ферментов синтеза N-гликанов – гликозилтрансфераз, кластер генов лейкоцитарного антигена *HLA* человека, ген транскрипционного фактора HNF1 α и ген *SLC9A9*, участвующий в контроле гомеостаза pH, а также гены *RUNX3*, *IKZF1*, *SMARCB1*, *DERL3*, *IGH*, *TMEM121* и *CHCHD10*, описанные выше.

Впервые показано, что гены *RUNX3*, *IGH*, *CHCHD10* и *TMEM121* участвуют в регуляции уровня N-гликозилирования иммуноглобулинов, секретируемых в кровотоке В-лимфоцитами и плазмочитами.

Изучены плейотропные эффекты локусов, ассоциированных с уровнями N-гликанов в плазме крови, на экспрессию близлежащих генов в клетках печени, крови и В-лимфоцитах. **Показано**, что нуклеотидные замены в выявленных локусах ассоциированы с уровнем экспрессии генов *B3GAT1* и *ST6GAL1* гликозилтрансфераз и генов *TMEM121* и *CHCHD10* с неизвестной функцией в периферической крови, а также гена *MGAT3* гликозилтрансферазы в В-лимфоцитах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан оригинальный метод гармонизации гликомных профилей, увеличивающий статистическую мощность анализа генетических ассоциаций, который позволил выявить гены-кандидаты, мутации в которых ассоциируются с нарушениями гликомного профиля и возможными заболеваниями человека.

Полученные в диссертационной работе данные могут быть использованы в фундаментальных и прикладных исследованиях научно-исследовательских организаций, связанных с изучением молекулярно-генетических механизмов регуляции N-гликозилирования белков и роли N-гликанов в этиологии мультифакторных заболеваний человека, а также в образовательном процессе при чтении курсов по общей, молекулярной и медицинской генетике.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован широкий спектр методов количественной генетики, геномики и биоинформатики, включая полногеномный анализ генетических ассоциаций, мета-анализ генетических ассоциаций, анализ плейотропных эффектов, методы оценки функциональных последствий замен в геноме, методы построения генных сетей и статистического анализа данных, которые

позволили выявить новые гены-кандидаты, участвующие в регуляции N-гликозилирования белков плазмы крови человека. Разработан оригинальный метод гармонизации хроматографических данных по уровням N-гликанов в плазме крови человека, который позволил увеличить статистическую мощность анализа генетических ассоциаций путем объединения N-гликомных данных, полученных в разных сериях измерений.

Оценка достоверности результатов исследования показала их высокую надежность, которая подтверждается воспроизводимостью генетических ассоциаций найденных локусов с уровнями N-гликанов белков плазмы крови человека в пяти независимых выборках общим объемом 4802 человека.

Результаты исследования статистически обработаны, достоверны и могут быть использованы другими исследователями. При обсуждении результатов работы, касающихся геномных локусов, ассоциированных с уровнями N-гликанов белков плазмы крови человека, а также генов-кандидатов, расположенных в этих локусах, учитывались данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике.

Личный вклад автора заключается в создании дизайна исследования, проведении контроля качества используемых данных и всех этапов их анализа, обработке и интерпретации полученных результатов, апробации результатов исследования и подготовке публикаций. Основные результаты исследования получены автором самостоятельно.

Материалы для исследования - первичные данные измерения уровней гликозилирования белков плазмы крови человека и генотипы испытуемых были предоставлены хорватскими (Genos Ltd., PainOmics-St. Catherine), английскими (TwinsUK, SABRE, PainOmics-UK), немецкими (EPIC-Potsdam), итальянскими (PainOmics-UNIPR), бельгийскими (PainOmics-ZOL) и шотландскими (SOCCS) коллегами в рамках научной коллаборации.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Шарапов С.Ж. аргументировано ответил на все

задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют специальности 1.5.7. – генетика (биологические науки).

Диссертационный совет 27 апреля 2022 г. принял решение присудить Шарапову С.Ж. ученую степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, связанной с выявлением новых генов-кандидатов, вовлеченных в регуляцию N-гликозилирования белков плазмы крови человека.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.7. – генетика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Н.Б. Рубцов

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

27.04.2022 г