

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шерстюка Владимира Владимировича на тему: «Выявление и характеристика ориджинов репликации центра инактивации X-хромосомы полевки *Microtus levis*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Прогресс современных высокопроизводительных технологий секвенирования открывает перспективы не только в прочтении геномов новых организмов, но и в изучении казалось бы хорошо известных и устоявшихся фундаментальных механизмов реализации наследственной информации с совершенно неожиданных позиций. Представленный на отзыв автореферат является прекрасной иллюстрацией этого утверждения, описывая результаты диссертационного исследования, посвященного идентификации и анализу эпигенетической организации сайтов инициации репликации на примере X-хромосомы млекопитающих. Действительно, наличие многочисленных ориджинов репликации в геномах эукариот, известное на протяжении уже достаточно долгого периода времени и подтвержденное результатами недавних исследований с применением технологий полногеномного секвенирования, тем не менее, оставляет открытым вопрос о пусковых механизмах функционирования областей генома, ответственных за его собственное воспроизведение. С точки зрения автора работы, с которым можно согласиться, ключевое значение в этом процессе играют особенности эпигенетической организации хроматина в активных и неактивных сайтах инициации репликации.

Для проверки этого предположения автором была выбрана удачная модельная система – инактивация X-хромосомы, обеспечивающая баланс дозы X-сцепленных генов между полами. Центральное значение в реализации процесса инактивации отводится как раз эпигенетическим механизмам (метилованию ДНК, функционированию длинных некодирующих РНК), дифференцирующим активные и неактивные в транскрипционном отношении X-хромосомы и модифицирующим их структурную организацию, в том числе определяя асимметрию в скорости репликации. Учитывая то обстоятельство, что организм самок является, по существу, мозаиком по составу клеток с различным характером инактивации X-хромосом разного родительского происхождения, в качестве объекта исследований вполне логично и обоснованно были выбраны гемизиготные по X-хромосоме самцы.

Проведенные с применением современных клеточных, молекулярно-генетических (метод анализа количества новосинтезированных молекул ДНК, иммунопреципитация хроматина) и биоинформационных технологий исследования позволили получить новые данные об особенностях структурной и функциональной организации ориджинов репликации в центре инактивации X-хромосомы. Принципиальной новизной работы следует признать открытие того факта, что в клетках, различающихся по степени плюрипотентности, существуют различные по своей локализации и активности ориджины репликации. Иными словами, структурная и эпигенетическая локальная организация генома может детерминировать способность клетки существовать в плюрипотентном состоянии или вступать на путь терминальной дифференцировки. Этот факт, несомненно, должен приниматься во внимание в дальнейших исследованиях, направленных на изучение свойств клеточной плюрипотентности и пусковых механизмов эпигенетического репрограммирования.

Автореферат диссертации в полной мере отражает объем проведенных исследований. Их результаты опубликованы в высоко рейтинговых зарубежных журналах и в отечественном журнале из списка рекомендованных ВАК РФ.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертация Шерстюка Владимира Владимировича «Выявление и характеристика ориджинов репликации центра

инактивации X-хромосомы полевки *Microtus levis*» соответствует требованиям п.9 абзац 2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Лебедев Игорь Николаевич,
доктор биологических наук,
руководитель лаборатории цитогенетики
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт медицинской генетики»
634050, г. Томск, ул. Набережная р. Ушайки, д. 10
Тел. 8 (3822) 51-31-46
e-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru

Лебед-

Подпись И.Н. Лебедева заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИМГ»
к.б.н. И.Ю. Хитринская

