

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Зыцарь Марины Вячеславовны** на тему  
**«АЛЛЕЛЬНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ГЕНА *GJB2* У НАСЕЛЕНИЯ РЯДА РЕГИОНОВ СИБИРИ»**, представленной в диссертационный совет Д 003.011.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Диссертационная работа **Зыцарь Марины Вячеславовны** посвящена анализу аллельного разнообразия гена *GJB2* у населения ряда регионов Сибири (Республика Тыва, Республика Алтай, Новосибирская область). Актуальность исследования обусловлена тем, что мутации в гене *GJB2* (всего зарегистрировано более 300 патологических вариантов) известны как основные причины врожденной аутосомно-рецессивной глухоты 1 А типа (ОМIM 121011), некоторые из которых могут приводить и к другим патологическим фенотипам (Синдром Вохвинкеля - ОМIM 124500, синдром пальмопонтарной кератодермии и глухоты - ОМIM 148350) и зарегистрированы во многих популяциях мира. Причем широкое географическое распространение отдельных мутаций этого гена (например, мутация с.35delG встречается с высокой частотой в Европе, а с.235delC - в Азии) связывают не с многократными случаями *de novo* (горячие точки разрывов), а с популяционными эффектами (в частности эффект родоначальника). Предполагается, что мажорная для Европы мутация с.35delG гена *GJB2* могла возникнуть только единожды - на территории Северной Африки (примерно 10 000 лет назад), и затем, в результате эффекта основателя, распространилась с неолитическими миграциями *Homo sapiens* по европейской части континента. В настоящее время «средиземноморский путь» транзита с.35delG с территории Северной Африки в Южную Европу соответствует классическому сценарию колонизации Европы в период неолитической революции, когда племена охотников и собирателей начали осваивать земледелие и животноводство [Van Laer et al., 2001; Kokotas et al., 2006]. В отношении мутации с.235delC широко распространенной в Восточной (Китай, Япония, Корея) и Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Таиланд, Индонезия, Малайзия) имеется аналогичная гипотеза, согласно которой данная мутация, также могла иметь одного общего предка (возраст мутации оценивается приблизительно в 11 500 лет) и при этом преодолела очень тяжелый - «таежно-степной» путь миграции, от своего первоначального центра возникновения (регион озера Байкал), вместе с недифференцированной группой сибирских охотников или ранних скотоводов [Yan et al., 2003]. В связи с имеющимися гипотезами, касающихся распространения мажорных для Евразии мутаций гена *GJB2*, исследование гаплотипического разнообразия хромосом с мутациями данного гена в популяциях Сибири представляет значительный интерес для мирового научного сообщества и несомненно, является актуальным для медицинской и популяционной генетики и представляет, как фундаментальный, так и прикладной интерес.

Целью исследования диссертационной работы Марины Вячеславовны являлось изучение аллельного разнообразия гена *GJB2* в популяциях ряда регионов Сибири и анализ гаплотипов хромосомы 13, несущих мажорные *GJB2*-мутации (с.516G>C, с.-23+1G>A, с.235delC - у алтайцев и тувинцев и с.35delG - у русских, проживающих в Сибири), для проверки гипотезы о роли эффекта основателя в их происхождении и распространенности на территории Сибири. Реконструкция гаплотипов гена *GJB2*, проведена с помощью двойной системы типирования (панель включает только информативные маркеры): 7 STR-маркеров (D13S1316, D13S141, D13S175, D13S1853, D13S143, D13S1275, D13S292) и 9 SNP-маркеров (rs747931, rs5030700, rs3751385,



rs2274083, rs2274084, rs1411911768, rs9552101, rs117685390, rs877098), которая полностью «покрывает» регион сцепления (как в сторону центромерных, так и в сторону теломерных участков), что методически является блестящим решением, поскольку позволяет более «тонко» (с более высоким разрешением чем при использовании одной системы маркеров) реконструировать гаплотипы-основатели. Однако, уникальность данной работы, в большей степени определяется не техническими решениями, а связана с материалом исследования, а в частности с уникальной коллекцией образцов ДНК, которая использовалась для реконструкции гаплотипов исследуемого локуса. Хочется подчеркнуть, что для данного типирования автором был использован экспедиционный материал, сформированный на основании многолетних молекулярно-генетических исследований. Сложность формирования таких выборок заключается в том, что в небольших по численности популяциях Сибири, необходимо осуществить отсев по фенотипу (врожденная глухота - не просто фенотипическая особенность - это пациенты с II группой инвалидности), далее, среди глухих необходимо обнаружить причину заболевания, что бывает далеко не всегда (отсев по генотипу) и уже среди данной когорты «отобрать» гомозиготные генотипы (при глухоте много компаунд-гетерозигот). В связи с этим, в данной работе, особенно положительное впечатление производит выборка индивидуумов с потерей слуха, гомозиготных по мутациям гена *GJB2*: с.516G>C - мутация «эндемик» (зарегистрирована только в Тыве и Монголии) (n=18, из них 17 тувинцев и 1 алтаец); с.-23+1G>A редкая для других регионов мира мутация (локальный максимум встречаемости зарегистрирован в Якутии) (n=6 тувинцев); с.235delC - частая мутация для популяций Азии (n=4 алтайца); с.35delG - частая мутация для популяций Европы (n=24 русских). Кроме того, в исследование были включены контрольные выборки здоровых индивидуумов, не имеющих исследуемых мутаций: тувинцы (n=62), алтайцы (n=55) и русские (n=67).

С помощью такого подхода автору удалось успешно реконструировать предковые гаплотипы для трёх мутаций с.516G>C, с.-23+1G>A, с.235delC гена *GJB2*, рассчитать примерный возраст экспансии гаплотипов-основателей и предложить возможные популяционные сценарии возникновения и распространения данных мутаций на территории Евразии. Существенным дополнением являются и результаты сравнительного анализа обнаруженных гаплотипов с мутацией с.35delG, проведенных в географически удаленных друг от друга регионах: Сибирь, Волго-Уральский регион и Белоруссия, который выявил их консервативность, что свидетельствует об общности происхождения мутации с.35delG. Датировка экспансии мутации с.35delG на территории Сибири (~ 8100-4800 лет) не противоречит ранее выдвинутой гипотезе о возникновении с.35delG на территории Ближнего Востока. Научная новизна и теоретическая значимость исследования заключается не только в полученных новых сведениях об аллельном разнообразии трех мутаций гена *GJB2* связанных с нарушениями слуха в коренных популяциях Южной Сибири, но и в том что в настоящей диссертационной работе, впервые показана роль эффекта основателя в распространении уникальной мутации с.516G>C гена *GJB2* (гомозиготы по данной мутации зарегистрированы только в Тыве), распространение которой, вероятно связано с особенностями формирования генофонда и генетической историей народов Южной Сибири. На основе полученных результатов, дана характеристика информативных STR- и SNP-маркеров для коренных популяций Сибири, которые можно использовать для дальнейшего LD-анализа, тонкого физического картирования с целью поиска новых значимых вариантов данного локуса (в настоящее время еще мало изучена *cis*-регуляторная область гена *GJB2*), связанных с патологическими фенотипами, что очень важно с практической точки зрения.



Достоверность и обоснованность полученных результатов в работе М.В. Зыцарь не вызывает сомнений: это обусловлено репрезентативностью выборки пациентов и контрольных групп, современным уровнем молекулярно-генетических методов анализа, выбором адекватных статистических методов оценки полученных результатов. Основные положения диссертации хорошо аргументированы и полностью соответствуют полученным данным. Результаты исследования неоднократно были представлены и обсуждены на международных и российских научных конференциях. Результаты опубликованы в авторитетных рецензируемых ВАК изданиях, в том числе, в журналах, цитируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus: Genes (Basel.), BMC Medical Genetics, Russian Journal of Genetics.

В целом, в автореферате полностью дана общая характеристика работы, раскрыта актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи работы, обоснованы научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту. Считаю, что представленная работа, выполненная под научным руководством к.б.н. О.Л. Посух соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства науки и образования РФ (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), а ее автор **Зыцарь Марина Вячеславовна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - «генетика».

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета Д 003.011.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Зав. Научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии  
Института естественных наук Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения Высшего образования «Северо-Восточный  
федеральный университет им. М.К. Аммосова»

/д.б.н. Федорова Сардана Аркадьевна/

**Сведения об авторе отзыва:**

Федорова Сардана Аркадьевна

доктор биологических наук (специальность 03.02.07 – генетика)

**Должность:** зав. Научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии, Институт естественных наук

**Место работы:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

**Адрес:** 677000, г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Арктический инновационный центр, ул. Кулаковского, д.46

Тел/факс: +7(4112) 32-19-87

**Сайт учреждения:** <https://www.s-vfu.ru>

**Личный E-mail:** sardana.fedorova@mail.ru

