

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дамарова Игоря Сергеевича

«Полногеномное выявление регуляторных SNPs человека на основе получения и анализа комплекса данных ChIP-seq и RNA-seq», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «1.5.7. – Генетика (биологические науки)»

Диссертационная работа Дамарова Игоря Сергеевича представляет собой комплексное исследование, выполненное с помощью экспериментальных и биоинформатических подходов, посвященное одной из наиболее актуальных проблем современной генетики – масштабному поиску и изучению генетических вариантов (регуляторных SNPs, rSNPs), способных влиять на экспрессию генов на уровне транскрипции. Для поиска rSNPs в масштабе генома И.С. Дамаровым был применен один из современных функциональных подходов – выявление аллель-ассиметричных событий в данных RNA-seq и ChIP-seq, позволяющий получать достоверные результаты при исследовании очень маленьких выборок (вплоть до одного индивидуума).

Материал для этого поиска - экспериментальные данные RNA-seq и ChIP-seq (с антителами против меток активного хроматина H3K4me3 и H3K27ac), проведенных на мононуклеарах периферической крови (PBMC) девяти здоровых добровольцев, был получен соискателем самостоятельно. По результатам проведенной Игорем Сергеевичем биоинформатической обработки данных RNA-seq и ChIP-seq была сформирована панель из 14976 rSNPs. Важно отметить, что при сопоставлении полученной панели rSNPs с SNPs из каталогов GWAS (ассоциация генетического варианта с признаком) и GTEX (данные eQTL анализа) показало высокий уровень совпадений – 38,4% и 66,7%, соответственно.

Применение полученной панели rSNPs к анализу независимых данных, показывающих изменение транскриптома PBMC при развитии диабетической ретинопатии, выявлено 3810 rSNPs, расположенных в промоторных районах генов, связанных с реализацией метаболических эффектов инсулина (PI3K/Akt/mTOR), а также с процессами активации лейкоцитов, дифференцировки мононуклеарных клеток и формирования резистентности к инсулину, что предполагает важную роль

этих rSNPs в механизмах развития данного осложнения при сахарном диабете типа 2 (СД2).

Особенно интересным оказались результаты применения панели rSNPs к анализу независимых транскриптомных данных, полученных на образцах цельной крови пациентов с СД2, отвечающих и неответающих на сахароснижающий препарат метформин. В результате этого анализа были впервые выявлены rSNPs в промоторных районах генов, вовлеченных в уже известные механизмы действия метформина, которые либо кодируют потенциальные мишени данного препарата (*NDUFA11*, *NDUFB1*), либо являются их вышестоящими регуляторами (*NMT1*, *AK5*). Также rSNPs, которые могут участвовать в индивидуальном ответе на этот препарат, были найдены в генах, кодирующих транскрипционные факторы (*FOXP1*, *POU2F2*, *YY1* и т.д.) и другие регуляторные белки (*TAF3*, *NCOR1*, *SMARCA4*, *PCBD2*), для ряда которых уже известна вовлеченность в механизмы развития СД2.

В целом, содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Дамарова Игоря Сергеевича является логическим выверенным, самостоятельным и своевременным исследованием. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, ее выводы хорошо аргументированы. Актуальность и научная новизна диссертации не вызывают сомнения, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика (биологические науки)

Доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, тел 3635160, эл. почта marzen@lbio.ru

Зенкова Марина Аркадьевна

2 октября 2025 г.

Подпись д.б.н., член-корр. РАН Зенковой Марины Аркадьевна

Заверяю:

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН

К.б.н. Е.Б. Логашенко



2 октября 2025 г.