

## Отзыв

**на автореферат диссертационной работы Лопаткиной Марии  
Евгеньевны на тему «Распространенность и транскриптомные эффекты  
хромосомных микроделечий и микродупликаций, затрагивающих ген  
*CNTN6*», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика**

Диссертационная работа Лопаткиной Марии Евгеньевны связана с интенсивно развивающимся направлением современной клеточной биологии и генетики – созданием клеточных моделей наследственных заболеваний и их использованием для выяснения молекулярно-генетических механизмов, приводящих к формированию патологий. М.Е. Лопаткина получила индуцированные плюрипотентные стволовые клетки от пациентов с вариациями в числе копий гена *CNTN6*, дифференцировала их в нейроны – тип клеток, имеющий отношение к формированию патологического фенотипа, и провела сравнительный анализ транскриптомов нейронов для выявления генов-кандидатов, на экспрессию которых оказывают влияние перестройки в гене *CNTN6*. Результаты экспериментальной работы позволили впервые установить, что нейроны с моногенными хромосомными микроделечиями и микродупликациями в гене *CNTN6* демонстрируют глобальные изменения транскрипционной активности, которые в отдельных случаях могут затрагивать более трех тысяч генов. Автор выявил и систематизировал спектр генов, изменение в экспрессии которых потенциально может иметь значение для развития генетического синдрома, связанного с идиопатическими интеллектуальными нарушениями, возникающими при вариациях в числе копий гена контактина. Не меньшую значимость имеют полученные соискателем популяционно-генетические данные о встречаемости вариаций числа копий гена *CNTN6* и их связь с проявлением заболевания.

Диссертационная работа М.Е. Лопаткина является законченным научным исследованием, выполненным на современном методическом

уровне. Выводы диссертационной работы обоснованы. Результаты работы опубликованы в 7 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

В качестве замечания отмечу способ представления данных о дифференциально экспрессирующихся генах (ДЭГ), который встречается повсеместно в тексте, таблицах и выводах автореферата. Результаты по ДЭГ даны в виде абсолютных чисел генов и процентов, что не даёт возможности оценить вариабельность по ДЭГ внутри и между группами сравнений, которая обычно возникает как результат несовершенства используемых методов и подходов. В отсутствие вариабельности по экспрессии генов верится слабо. Фибробласты, взятые для репрограммирования, могут накапливать случайные соматические мутации, получение ИПСК сопряжено со случайной интеграцией лентивирусов в геном клеток, эффективность направленной дифференцировки в нейроны разных клонов ИПСК, как правило, имеет отличия (то есть не все полученные при направленной дифференцировке клетки могут оказаться нейронами). Кроме того, нейроны – это гетерогенная популяция клеток, и существуют разные типы нейронов, отличающиеся по функциям, что тоже находит своё отражение в паттерне транскрипции генов. Трудно представить, что при сравнении транскриптомов нейронов, полученных, например, от четырех линий ИПСК с делецией и пяти линий ИПСК без перестроек, во всех парах было обнаружено ровно 1141 дифференциально экспрессирующийся ген, поскольку даже в технических повторностях транскриптомы одной линии отличаются, как правило, на 3-5%. Таким образом, приведённые автором результаты не дают возможности оценить степень погрешности полученных результатов, что, однако не снижает ценности проделанной работы, значимости и достоверности полученных результатов.

В целом, диссертационная работа Лопаткиной Марии Евгеньевны на тему «Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных

микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*» по своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г. №335, ред. от 1 октября 2018 г. №1168, ред. от 20 марта 2021 г. №426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Заведующий лабораторией эпигенетики развития,  
главный научный сотрудник  
Федерального исследовательского центра  
Институт цитологии и генетики СО РАН,  
доктор биологических наук (1.5.7. – генетика),  
профессор



С.М. Закиян

Россия, 630090, г. Новосибирск,  
пр-т ак. Лаврентьева, 10,  
Тел. +7 (383) 363-49-63\*1210; E-mail: zakian@bionet.nsc.ru

