

Отзыв

на автореферат диссертации И.О. Боголюбовой «Структурно-функциональная организация ядра в период активации эмбрионального генома мыши», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация И.О. Боголюбовой посвящена одной из самых актуальных, и в то же сложнейших тем современной биологии - преобразованию структурно-функциональной организации ядра, являющейся предпосылкой поэтапной активации генома в раннем развитии животных, в частности, млекопитающих. Как известно, сперматозоиды и яйцеклетки являются высокоспециализированными клетками, прошедшими многоэтапную клеточную дифференцировку; при этом они не способны к пролиферации. Однако образующаяся в результате их слияния зигота является тотипотентной и дает начало огромному многообразию клеток в составе многоклеточного организма. Следует отметить, что в литературе к моменту начала исследований И.О. Боголюбовой имелись еще довольно разрозненные данные о многообразных ядерных структурах, характерных для раннего развития млекопитающих, мало было известно об их роли в активации эмбрионального генома.

Поэтому цель диссертационной работы И.О. Боголюбовой состояла в анализе преобразований структурно-функциональной организации клеточного ядра эмбрионов мыши в период активации эмбрионального генома. В частности, особое внимание было посвящено малоизученному еще молекулярному составу кластеров интерхроматиновых гранул (КИГ) и коилин-содержащих телец, а также молекулярному составу проядрышек, играющих ключевую роль в активации белок-синтезирующего аппарата в ходе дробления. Для выяснения роли вышеупомянутых структур важную роль сыграло сравнение динамики преобразований ядра в нормальном развитии зиготы и при искусственном подавлении транскрипционной активности, а также и в условиях «двуклеточного блока *in vitro*». Весьма важным представляется и проведенный в работе анализ перераспределения ядерного актина и его ассоциации с универсальными ядерными доменами.

В результате проведенных И.О. Боголюбовой исследований с применением современных методов изучения биологии клетки - иммунофлуоресцентного мечения с применением конфокальной микроскопии, FRET-анализа, электронной микроскопии с применением иммуноэлектронного мечения, внутриклеточных микроинъекций и других было получено большое количество уникальных данных. Впервые была охарактеризована динамика перестроек основных ядерных компартментов и перераспределения ключевых компонентов метаболизма мРНК в период раннего эмбриогенеза, тем самым впервые охарактеризована структурная составляющая активации эмбрионального генома. При этом были выявлены принципиальные различия между структурой ядер перед началом активации генома в нормальном эмбриогенезе и в условиях искусственного подавления транскрипции, а также в блоке развития *in vitro*. Была продемонстрирована полифункциональность КИГ в ходе раннего эмбриогенеза и их возможное участие в процессах посттранскрипционного метаболизма РНК.

Несомненный интерес представляют полученные И.О. Боголюбовой данные, свидетельствующие в пользу полифункциональности проядрышек в эмбрионах мыши. Участие такой структуры, как ядрышко, в ключевых событиях жизни клетки в настоящее время не вызывает сомнения. В этом смысле представляется важным обнаружение ассоциированного с проядрышками как репрессированного, так и активного хроматина с помощью эпигенетических меток H3me3K9 и H4acK56, а также выявление в проядрышках на ранних, транскрипционно неактивных стадиях некоторых факторов метаболизма мРНК (фактор сплайсинга SC35 и базальный фактор транскрипции TFIID). Один из наиболее интересных выводов диссертационной работы И.О. Боголюбовой - о том, что в ядрах эмбрионов мыши в состоянии «2-клеточного блока» происходит нарушение реализации основных событий активации генома, что не препятствует началу реактивации ядрышковой транскрипции. Поэтому, вероятно, хотя реактивация ядрышка и связана с регуляцией множества процессов, необходимых для начала развития эмбриона, однако функционирование других, специфических ядерных структур является неотъемлемым моментом поддержания нормального эмбрионального развития.

Важным для понимания значения полученных в диссертационной работе данных является общий анализ данных, приведенный в Заключение. В частности, констатируется, что по мере реализации основных событий активации эмбрионального генома интенсивность иммуномечения факторов, вовлеченных в транскрипцию, сплайсинг пре-мРНК и экспорт мРНК существенно возрастает. При этом при культивировании эмбрионов с ингибиторами транскрипции отмечается уменьшение факторов транскрипции, сплайсинга и экспорта мРНК в перихроматиновом компартменте с одновременным их накоплением в увеличенных КИГ. Это свидетельствует о том, что при искусственном подавлении транскрипции эмбрионов после завершения основных событий активации генома характерны те же основные тенденции структурно-функциональной перестройки ядер, что и для соматических клеток при искусственном и естественном подавлении транскрипции, а также на последних стадиях оогенеза ооцитов при угасании транскрипции.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что диссертационная работа И.О. Боголюбовой является решением крупной научной задачи - характеристике преобразований структурно-функциональной организации клеточного ядра в период активации эмбрионального генома, что имеет большое теоретическое значение. Работа имеет и большое практическое значение, так как полученные в работе данные важны для разработки критериев оценки качества эмбрионального материала с целью применения его, например, в животноводстве и в экспериментальной эмбриологии. Полученные в диссертации результаты могут быть использованы в курсах лекций по клеточной биологии, эмбриологии и других. Поэтому можно с уверенностью сказать, что диссертационная работа И.О.Боголюбовой «Структурно-функциональная организация ядра в период активации эмбрионального генома мыши» соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор — И.О.Боголюбова - безусловно заслуживает присуждения искомой степени доктора наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология

Доктор биологических наук (03.00.17. - Цитология)

Зыбина Евгения Викторовна

Ведущий научный сотрудник Лаборатории клеточной патологии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института цитологии Российской академии наук,

доктор биологических наук (03.03.04. - «Клеточная биология, цитология, гистология»)

Зыбина Татьяна Геннадьевна



Подпись руки

Зыбиной Т.Г.

25.04.2013

инициалы

Зыбиной Е.В.

Т.Г.

25.04.2013

инициалы