

« УТВЕРЖДАЮ»

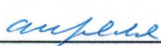
Директор

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Институт экспериментальной
медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»)

профессор РАН, д.б.н.



Дмитриев А.В.

« 26 » 

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»)

о диссертации БОГОЛЮБОВОЙ Ирины Олеговны

«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

Изучение структурно-функциональной организации ядер, как на различных этапах индивидуального развития многоклеточных, так и при тех или иных воздействиях, является как классическим, так и крайне актуальным направлением клеточной биологии, что способствовало и способствует пониманию ряда механизмов становления организмов, органов, тканей и дифференцировки клеток при нормальных и патологических условиях. Значительный вклад в изучение структурно-функциональной организации ядер внесли исследования отечественных ученых, в частности, член-корр. РАН Парфенова В.Н., проф. Гагинской Е.Р., д.б.н. Боголюбова Д.С. и др.

Необходимо отметить, однако, что исследования на млекопитающих выполнены, как правило, на соматических клетках или клеточных культурах.

В связи с вышеизложенным необходимо подчеркнуть, что диссертационная работа Боголюбовой Ирины Олеговны является без сомнения чрезвычайно актуальной и важной для клеточной биологии, цитологии и гистологии и по сути дела заполнила определенный вакуум, а именно способствовала расшифровке структурно-функциональной организации ядра на начальных этапах активации генома эмбрионов мышей.

Диссертационная работа объемом 256 страниц состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы (564 источника: 18 отечественных, 546 иностранных). Иллюстративный материал представлен 62 рисунками и 8 таблицами.

Во введении И.О.Боголюбова четко сформулировала цели и задачи диссертационной работы.

В разделе «обзор литературы» диссертант не просто подробно, но и критически проанализировала имеющиеся сведения и положения о доменной организации клеточного ядра, использовании ранних эмбрионов млекопитающих в качестве модели для изучения ядерной компартментализации с обращением особого внимания на имеющиеся сведения об активации эмбрионального генома, эпигенетических механизмов в раннем эмбриогенезе, посттрансляционных модификаций гистонов и метилировании ДНК.

Анализ раздела «материал и методика» свидетельствует о том, что диссертация И.О. Боголюбовой выполнена на очень высоком методическом уровне с использованием многочисленных как классических, так и современных методик. Диссертационное исследование выполнено на изучении большого по объему материала – эмбрионов, полученных от мышей линии BALB и гибридных мышей (F1) линии CBAHC57BL. Таким образом, достоверность полученных результатов обусловлена использованием И.О. Боголюбовой разнообразных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, большим количеством зародышей

разных стадий развития, а также корректно выполненным статистическим анализом полученных данных.

Раздел «результаты и обсуждение» состоит из 3 больших глав: 1. структурная организация ядер эмбрионов мышцы в период АЭГ; 2. структурно-функциональная организация ядер эмбрионов мышцы в состоянии двухклеточного блока *in vitro*; 3. Актин в ядрах ранних эмбрионов мышцы. Необходимо отметить рациональную компоновку раздела «результаты и обсуждение» – каждый из подразделов заканчивается логичным обсуждением полученных автором данных и сопоставлением с имеющимися литературными сведениями.

Несомненным достоинством диссертационной работы и его «изюминкой» является комплексный подход к достижению поставленной цели, а именно изучение с использованием необходимых методик эмбрионов разных стадий развития: ранней зиготы (т.е. «транскрипционно инертных эмбрионов»), поздней зиготы, а также ранней двухклеточной стадии («начальных этапов активации эмбрионального генома (АЭГ)»), поздней двухклеточной стадии (завершение основных событий АЭГ), морулы (дефинитивный уровень транскрипционной активности). Такой подход позволил И.О. Боголюбовой получить пионерские данные, на основе которых автором разработаны теоретические положения, которые нужно трактовать как новое крупное научное достижение в области клеточной биологии, цитологии и гистологии.

Значительный цикл исследований диссертанта посвящен изучению структурной организации ядер эмбрионов в период АЭГ. Получены пионерские данные (качественные и количественные) о динамике проядрышек, о морфогенезе кластеров интерхроматиновых гранул (КИГ), ассоциации поли (А)⁺-РНК с КИГ и некоторых белков (в том числе и hnРНП), задействованных в процессах экспорта мРНК. Уникальными являются данные о морфологических особенностях коилинсодержащих структур и их гетерогенности в ядрах ранних эмбрионов мышцы (поздних двухклеточных и морулах). На основании большого экспериментального

материала автор формулирует крайне важное для клеточной биологии предположение о том, что крупные коилинсодержащие тела являются провизорными ядерными доменами и описывает возможные механизмы их образования. Пионерскими являются данные о выявленных иммуноцитохимически локализациях некоторых ядерных антигенов в составе гетерохроматина, ассоциированного с проядрышками зародышей разных стадий развития (ранней и поздней зигот, поздней 2-клеточной стадии), а также при искусственном ингибировании транскрипции.

Одним из интригующих событий культивирования зародышей *in vitro* является возможность блокирования их развития на 2-х клеточной стадии. И.О. Боголюбова убедительно показала, что в ядрах таких зародышей наблюдается нарушение основных событий АЭГ, в частности перераспределяются компоненты транскрипции и посттранскрипционного метаболизма мРНК, что, однако, не препятствует началу реактивации ядрышковой транскрипции. Данные эти являются весьма принципиальными и вносят существенный вклад в понимание механизмов нормального и патологического развития ранних зародышей мышей.

Чрезвычайно интересными являются исследования, посвященные изучению локализации различных форм актина в ядрах ранних доимплантационных эмбрионов мышей и топологическому взаимодействию внутриядерного актина и факторов экспорта мРНК. На основании полученных данных автор делает важное заключение о том, что актин в ядрах ранних эмбрионов мышей в основном является олигомерным и обнаруживается в зонах гетерохроматина и в сайтах РНК полимеразы II-зависимой транскрипции и «вовлечен в процессы экспорта мРНК».

Обращает на себя внимание отличное качество иллюстративного материала, что свидетельствует о прекрасном владении диссертантом многообразными современными и классическими методиками, так и о достоверности полученных данных.

Научно-теоретическая значимость данного исследования заключается в его фундаментальности, поскольку вносит принципиальный вклад в понимание морфофункциональной организации клеточных ядер на ранних стадиях дробления эмбрионов мыши, т.е. в условиях поэтапного изменения транскрипционной активности ядер. Результаты эти свидетельствуют не только о специфике пространственной организации функционирования генома в ооцитах и ранних эмбрионах, но и значительно расширяют наши познания об общих закономерностях функциональной компартментализации клеточного ядра.

Практическое значение диссертационной работы заключается в разработанной и охарактеризованной автором новой модели, которая может быть использована специалистами, работающими в области изучения морфофункциональной организации клеточных ядер ранних эмбрионов мышевидных грызунов. Создан базис для разработки новых морфологических критериев качественной оценки эмбрионального материала. Модифицированные автором для работы с ранними доимплантационными зародышами иммуноцитохимические методы могут существенно повысить эффективность анализа эмбрионального материала.

Полученные И.О. Боголюбовой результаты могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах цитологии и гистологии различных Университетов.

Сформулированные И.О. Боголюбовой научные положения и выводы диссертации являются достоверными и полностью соответствуют полученным результатам и задачам исследования.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 42 научных работы (из них 1 глава в коллективной монографии и 19 статей в журналах, входящих в список ВАК РФ или в международные базы данных Web of Science, Scopus, а также 3 статьи в сборниках и 19 тезисов докладов).

В заключение необходимо отметить, что диссертация И.О. Боголюбовой является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение. Таким образом, докторская диссертация И.О. Боголюбовой «Структурно-функциональная организация ядра в период активации эмбрионального генома мышцы» полностью соответствует критериям, установленных в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор Боголюбова Ирина Олеговна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв подготовлен ведущим научным сотрудником Отдела молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), доктором медицинских наук Дыбаном Павлом Андреевичем, заслушан, обсужден и одобрен на совместном семинаре Отдела молекулярной генетики и Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ» 23 апреля 2019 года, протокол № 3.

Ведущий научный сотрудник
Отдела молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ»,
доктор медицинских наук по специальности 03.03.04 -
«клеточная биология, цитология, гистология»

(П.А. Дыбан)

Адрес и контактная информация:

197376, г. Санкт-Петербург, академик Павлова дом 12, ФГБНУ «ИЭМ»

Телефон +7 (812)234-68-68

Эл. почта: iem@iems.spb.ru ; pavandy@mail.ru

Официальный сайт: <https://iems.spb.ru>

