

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.011.01  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО  
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Дата защиты 22 мая 2019 г. протокол № 10

О присуждении Богомолу Антону Геннадьевичу  
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Богомолова А.Г. «Разработка метода визуализации хромосомспецифичных последовательностей ДНК при проведении FISH» по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика принята к защите 20.03.2019 г, протокол № 9, диссертационным советом Д 003.011.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет Д 003.011.01 утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

**Соискатель:** Богомол Антон Геннадьевич, 1986 года рождения. В 2009 году окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск.

С 14.07.2009 г. по 12.07.2012 г. обучался в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, в настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории морфологии и функции клеточных структур

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории морфологии и функции клеточных структур Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Рубцов Николай Борисович** – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории морфологии и функции клеточных структур Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Бажан Сергей Иванович** – доктор биологических наук, доцент, заведующий теоретическим отделом Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»), р.п. Кольцово, Новосибирская область
2. **Козлов Константин Николаевич** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Института прикладной математики и механики (ИПММ) Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, г. Санкт-Петербург.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН), г. Новосибирск. В своём положительном заключении, подписанном заведующим лабораторией

сравнительной геномики ИМКБ СО РАН, к.б.н. Трифоновым В.А. и утверждённом, д.б.н. директором ИМКБ СО РАН Демаковым С.А., указало, что «Диссертация Богомолова Антона Геннадьевича «Разработка метода визуализации хромосомспецифичных последовательностей ДНК при проведении FISH», представленная на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика, обладает выраженной научной новизной. Выводы хорошо обоснованы полученными данными. Результаты опубликованы в виде пяти публикаций в реферируемых научных журналах и обсуждены на международных конференциях, по результатам получены два авторских свидетельства. Представленная работа по научной новизне, актуальности, теоретической значимости и другим параметрам полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством РФ, а ее автор, Богомолов Антон Геннадьевич, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика. Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на семинаре Отдела разнообразия и эволюции животных от 19 апреля 2019 г., протокол № 83.».

Соискатель имеет всего 24 публикаций, из них по теме диссертации – 16, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах (пять из них входят в перечень ВАК по специальности 03.01.09) и 10 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций. Получено 2 авторских свидетельства.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Jetybayev I.Y., Bugrov A. G., Buleu O. G., **Bogomolov, A. G.**, Rubtsov, N. B. Origin and Evolution of the Neo-Sex Chromosomes in Pamphagidae Grasshoppers through Chromosome Fusion and Following Heteromorphization // Genes. – 2017. – V. 8. – №. 11. – P. 323-353 (Импакт фактор Web of Science 3.191).

2. **Богомолов А.Г.**, Карамышева Т.В., Рубцов Н.Б. Флуоресцентная гибридизация *in situ* ДНК-проб, полученных из индивидуальных хромосом и хромосомных районов // Молекулярная биология. – 2014 – V. 48 – N6 – С. 881–890 (Импакт фактор Web of Science 0.977).

3. **Богомолов А.Г.**, Задесенец К.С., Карамышева Т.В., Подколотный Н.Л., Рубцов Н.Б. Визуализация хромосомоспецифичных последовательностей ДНК при проведении FISH микродиссекционных ДНК-проб с метафазными хромосомами // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2012 – Т. 16. – №2. – С. 202-211 (индексируется в Scopus).

На диссертацию и автореферат поступило 9 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:

1. Баричева Э.М. – д.б.н, заведующий лаборатории Механизмов клеточной дифференцировки ФИЦ ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).
2. Бадаева Е.Д. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетических основ идентификации растений ИОГен РАН (г. Москва)
3. Булатова Н.Ш. – к.б.н., старший научный сотрудник и Наджафова Р.С. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории микроэволюции млекопитающих ИПЭЭ имени А.Н. Северцова РАН (г. Москва)
4. Гайнер Т.А. – к.б.н., врач высшей квалификационной категории, заведующий цитогенетической лаборатории ООО “Центр персонализированной медицины” (г. Новосибирск)
5. Картавцева И.В. – д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории эволюционной зоологии и генетики ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН (г. Владивосток)
6. Кузнецова Т.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины НИИАГиР им. ДО Отта (г. Санкт-Петербург)
7. Лебедев И.Н. – д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе, руководитель лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики ТГУ (г. Томск)

8. Орлов Ю.Л. – д.б.н., профессор, ведущий специалист проектного отдела ФИЦ ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск)
9. Родионов А.В. – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией биосистематики и цитологии БИН РАН (г. Санкт-Петербург)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области математической биологии и биоинформатики, молекулярной биологии и медицины, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институтов в нашей стране по геномике и клеточным технологиям.

**Диссертационный совет отмечает, что** на основании выполненных соискателем исследований **разработан** новый метод VISSIS (visualization of specific signals *in silico*), позволяющий с помощью компьютерной обработки микроскопических изображений результатов флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) ДНК-проб, созданных из целых хромосом или протяженных хромосомных участков, без предварительной супрессии гибридизации высокоповторяющихся последовательностей ДНК, выделить сигналы хромосомоспецифичных последовательностей.

**Доказана** перспективность использования разработанного метода в решении проблем молекулярной цитогенетики, связанных с идентификацией хромосомного материала, в том числе в геномах организмов с высоким содержанием диспергированных повторяющихся последовательностей ДНК.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что** впервые, с помощью разработанного метода VISSIS, проведена идентификация хромосом у двух видов описторхид (*Metorchis xanthosomus*, *Opisthorchis felineus*) и гомологичных (или частично гомологичных) районов хромосом у 19 видов саранчовых семейства *Pamphagidae*. Установлена

гомеология крупных С-негативных районов в митотических и мейотических половых хромосомах исследованных видов семейства *Pamphagidae*, что позволило определить происхождение эухроматиновых районов нео Y-хромосом и предложить гипотезу о механизмах эволюционных преобразований неополовых хромосом в семействе *Pamphagidae*.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработан и внедрен** в научно-практическую деятельность ИЦиГ СО РАН (акты о внедрении №2018/3 и №2018/4) метод VISSIS и программа его реализации VisualCS (АС № №2018662647, №2016614696), позволяющие решать проблемы проведения хромосомного пейтинга у объектов с высоким содержанием в их геноме повторенной ДНК.

**Показано**, что разработанный метод позволяет расширить применение FISH в цитогенетических исследованиях, особенно тех организмов, для которых супрессионная гибридизация *in situ* не дает удовлетворительных результатов (саранчевые), или не может быть выполнена из-за трудностей получения достаточного количества повторяющихся последовательностей ДНК (описторхиды), а также снизить стоимость проведения диагностики хромосомных патологий человека. Представлены рекомендации по выбору пар хромосом человека для достижения максимальной элиминации гибридизационного сигнала повторяющихся последовательностей ДНК при компьютерной обработке FISH-изображений методом VISSIS.

**Установлено**, что эффективность применения метода VISSIS зависит от различий в содержании разных типов повторов ДНК в хромосомах, из которых были получены ДНК-пробы. **Показано**, что при использовании ДНК-проб из хромосом, контрастных по содержанию длинных и коротких диспергированных повторов, метод VISSIS можно использовать для анализа распределения повторяющихся последовательностей ДНК в геноме и получения данных о возможной локализации районов, богатых генами.

Полученные знания представляют интерес для научно-исследовательских учреждений медико-биологического профиля и медицинских диагностических центров, которые используют метод FISH в своих исследованиях.

**Применительно к проблематике диссертации результативно** использованы методы математической статистики, цифровой обработки изображений хромосом, в том числе сегментации изображений, классификации объектов, построения и сравнения профилей интенсивности сигналов на отдельных хромосомах. Оценка эффективности подходов к улучшению выявления специфичного FISH-сигнала ДНК-проб вычислялась как отношение сигнал/шум на изображении.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую** надежность и воспроизводимость результатов. В работе использован вариант компьютерной обработки, основанный на сравнении интенсивности сигналов разных ДНК-проб на участке изображения, который позволяет корректно выделять сигналы хромосомоспецифичных последовательностей ДНК.

Компьютерная обработка результатов FISH без супрессии гибридизации повторяющихся последовательностей ДНК дает результаты сопоставимые с результатами супрессионной гибридизации *in situ* при использовании в качестве ДНК-проб хромосом, имеющих сходный состав повторяющихся последовательностей.

Возможность использования метода VISSIS для анализа распределения высокоповторяющихся последовательностей ДНК в геноме подтверждается сопоставлением профилей распределения SINE-повторов в хромосомах человека из базы данных Genome Browser UCSC и интенсивности сигналов на обработанных изображениях FISH при использовании хромосом 18 и 19 в качестве ДНК-проб, а также наличием корреляции между содержанием SINE/LINE повторов в хромосомах, из которых были получены ДНК-пробы, и отношением сигнал/шум на обработанных изображениях.

Личный вклад автора состоит в разработке компьютерного метода VISSIS и программы его реализации VisualCS, апробации метода на изображениях FISH ДНК-проб с хромосомами человека, двух видов описторхид и девятнадцати видов саранчовых, анализе результатов вычислительных экспериментов и подготовке публикаций. Изображения FISH были предоставлены сотрудниками лаборатории морфологии и функции клеточных структур ИЦиГ СО РАН.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 6. «Компьютерное распознавание и синтез изображений в биологических и медицинских исследованиях» и п. 8. «Математические модели, численные методы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных и знаний» паспорта специальностей 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Богомолова А.Г. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям пункта 9, абзац 2 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 22 мая 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Богомолу Антону Геннадьевичу учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, ~~недействительных бюллетеней – нет.~~

Председатель диссертационного совета,  
академик РАН  
Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук



В.К. Шумный

Т.М. Хлебодарова  
22.05.2019 г.