

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 9 декабря 2015 г. протокол № 22

О присуждении **Корболиной Елене Евгеньевне**

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Выявление генов, с которыми ассоциировано развитие ранних нейродегенеративных изменений у крыс OXYS, с использованием конгенных линий» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите 02.10.2015, протокол № 19, 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.ак. 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: Корболина Елена Евгеньевна, 1982 года рождения, в 2004 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

С 01.07.2004 г. по 30.06.2007 г. Корболина Е.Е. обучалась в очной аспирантуре НГУ, г. Новосибирск, работает в должности младшего научного

сотрудника в секторе молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Диссертация выполнена в секторе молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный руководитель: **Колосова Наталия Гориславовна** - доктор биологических наук, профессор, заведующий сектором молекулярных механизмов старения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

- 1) **Дымшиц Григорий Моисеевич** - доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой естественных наук Специализированного учебно-научного центра Новосибирского государственного университета, г. Новосибирск.
- 2) **Омельянчук Леонид Владимирович** - доктор биологических наук, заведующий лабораторией генетики клеточного цикла Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук, г. Москва. В своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, профессором, заведующей лабораторией

геномной изменчивости ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН Пасюковой Е.Г. и утвержденным директором ИМГ РАН, член-корреспондентом РАН, Костровым С.В., указано, что диссертация Е.Е. Корболиной, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика, представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика. Отзыв заслушан и одобрен на научном семинаре Отдела молекулярной генетики клетки ИМГ РАН 11 ноября 2015 года (протокол № 7).

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, из них по теме диссертации 12 работ, общим объемом 118 страниц, в том числе 11 статей, опубликованных в научных рецензируемых изданиях и 1 тезис в материалах международной конференции.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. Стефанова Н.А., **Корболина Е.Е.**, Ершов Н.И., Рогаев Е.И., Колосова Н.Г. Изменения транскриптома префронтальной коры мозга при развитии признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2015. – Т.19. - №4. – С. 74-82.
2. **Korbolina EE**, Ershov NI, Bryzgalov LO, Kolosova NG. Application of quantitative trait locus mapping and transcriptomics to studies of senescence-accelerated phenotype in rats. BMC Genomics. 2014;15 Suppl 12:S3. doi: 10.1186/1471-2164-15-S12-S3. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25563673.
3. **Korbolina E.E.**, Kozhevnikova O.S., Stefanova N.A., Kolosova N.G. Quantitative trait loci on chromosome 1 for cataract and AMD-like

retinopathy in senescence-accelerated OXYS rats // Aging (Albany NY). – 2012. – Vol.4. – N.1. – P.49-59.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:

1. Глотов О.С. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (г. Санкт-Петербург).

Замечания: «..на 4й странице автореферата в главе Материалы и методы исследований по всей видимости пропущено количество крыс, которые были в эксперименте. Хотя и в дальнейшем указывается количество крыс в эксперименте, но до конца непонятно, сколько их было.»

2. Редина О.Е. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории эволюционной генетики ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» (г. Новосибирск).

Замечания: «1. В тексте автореферата в разделе Материалы и методы не указано, образцы каких тканей были использованы в анализе транскриптома, с какой глубиной секвенирования проведен анализ и сколько животных анализировалось в каждой группе. 2. В главе Материалы и методы написано, что для предсказания фенотипического эффекта полиморфизмов использовали веб-инструмент Variant effect predictor tool, а в Результатах указано, что вероятность нарушения функции белкового продукта определялась с помощью алгоритма SIFT, о котором в главе Материалы и методы не упоминается.»

3. Синякова Н.А. – к.б.н., научный сотрудник Центра нейробиологии и нейрогенетики мозга ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» (г. Новосибирск).

Замечание: «..применение только одного алгоритма предсказания нарушения структуры белка – SIFT, при исследовании потенциальных генов-кандидатов. Представляется рациональным использовать также

другие алгоритмы, например, PROVEAN, для дальнейшего сужения списка генов-кандидатов.»

4. Трифонов В.А. – к.б.н., заведующий лабораторией сравнительной геномики ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск).
5. Беньковская Г.В. и Мустафина О.Е. – д.б.н., ведущий научный сотрудник¹ и заведующий² лаборатории физиологической генетики ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского НЦ Российской академии наук (г. Уфа).
6. Халявкин А.В. – к.б.н., старший научный сотрудник Института биохимической физики РАН (г. Москва)

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области генетики и клеточной биологии, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институтів в нашей стране по структурно-функциональному анализу геномов и их патологических изменений; по фундаментальным научным исследованиям молекулярных механизмов регуляции экспрессии генетического материала на различных уровнях; а также по анализу молекулярно-генетических процессов методами биоинформатики и системной биологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований *доказана* ассоциация двух локусов первой хромосомы с развитием у крыс линии OXYS – модели преждевременного старения – двух ключевых фенотипических признаков, а именно ранней катаракты и ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации у людей, и проведено картирование границ выявленных локусов. *Предложена* оригинальная генетическая модель для оценки вклада

отдельных генов-кандидатов в развитие ранних нейродегенеративных процессов в сетчатке.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые изучена связь ускоренного старения мозга крыс OXYS с нарушениями энергетического метаболизма. **Доказано**, что развитие у крыс OXYS признаков ускоренного старения мозга не связано с дефицитом высокоэнергетических фосфатов, однако раннее постнатальное развитие мозга крыс OXYS происходит на фоне определенных изменений энергетического метаболизма, характерных для адаптации к гипоксии – увеличения содержания креатинфосфата и активизации его расходования на синтез АТФ.

Изучена связь развития комплекса признаков преждевременного старения у крыс OXYS с наличием несинонимичных однонуклеотидных замен (SNP) в кодирующей области 35 генов-кандидатов, ассоциированных с развитием болезни Альцгеймера. **Доказано**, что развитие у крыс OXYS характерных когнитивных, биохимических и нейропатологических признаков спорадической формы болезни Альцгеймера не связано с несинонимичными мутациями в генах, ассоциированных с развитием аутосомно-доминантной формы болезни Альцгеймера.

Впервые изучен широкомасштабный профиль экспрессии генов в сетчатке 20-дневных крыс линии OXYS и сконструированных в ходе работы конгенных линий WAG/OXYS-1.1 и WAG/OXYS-1.2, в геном которых перенесены локусы хромосомы I, ассоциированные у крыс OXYS с развитием признаков преждевременного старения. **Доказано**, что развитие у крыс OXYS ранних нейродегенеративных изменений сетчатки ассоциировано с изменением экспрессии функциональных групп генов, задействованных в метаболизме жирных кислот, липидов и ДНК, воспалительном ответе, морфогенезе кровеносных сосудов, Wnt и TGF- β -сигнальных путях.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что созданы две уникальные конгенные линии крыс и **представлены** предложения по дальнейшему их использованию для фундаментальных исследований механизмов раннего развития нейродегенеративных заболеваний сетчатки, а также для разработки новых фармакологических средств, направленных на профилактику и лечение нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты вносят вклад в фундаментальные знания о молекулярно-генетических механизмах комплексного развития признаков преждевременного старения, углубляют и расширяют представления о генетических основах раннего развития нейродегенеративных процессов, и могут быть использованы в учебно-педагогическом процессе в высших учебных заведениях в образовательных курсах по генетике, физиологии и нейробиологии, а также в научно-исследовательской работе Институтов и Университетов биологического и медицинского профиля.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы как современные физиологические, морфологические биохимические и молекулярно-генетические методы, включая магнитно-резонансную томографию и спектроскопию, так и биоинформатические методы анализа данных, комплексное применение которых позволило выявить генетические локусы, полиморфные сайты и функциональные группы генов с измененной экспрессией, которые потенциально ассоциированы с ранним развитием нейродегенеративных процессов в мозге и сетчатке крыс.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты экспериментальных этапов работы получены с использованием современного сертифицированного оборудования, воспроизводимы и могут быть использованы другими исследователями. В работе использованы

методики анализа экспериментальных данных, адекватные поставленным задачам.

Интерпретация результатов анализа метаболического профиля мозга и экспрессионного профиля сетчатки крысы учитывает данные, полученные ранее другими исследователями по рассматриваемой тематике, как на людях, так и на модельных животных.

Личный вклад автора заключается в непосредственном активном участии в постановке задач, разработке плана исследований, и проведения всех экспериментов, от изучения фенотипических характеристик животных с использованием микроскопических исследований и поведенческих тестов, до биоинформационной обработки данных массового параллельного секвенирования. Автор непосредственно участвовал в анализе и интерпретации полученных результатов, формулировании выводов и написании публикаций по теме диссертационной работы. Автором также проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.

Полученные соискателем научные данные соответствуют п. 12 «Структурная, функциональная и эволюционная геномика. Генетическая биоинформатика. Геносистематика» и п. 16 «Генетические основы селекции. Генетика количественных признаков. Гибридизация. Гетерозис. Инбридинг» паспорта специальности 03.02.07 – генетика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Корболиной Е.Е. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям пункта 9, абзац 2, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 9 декабря 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Корболиной Елене Евгеньевне учёную степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвующих в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за — 21, против — нет, недействительных бюллетеней — нет.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН



В.К. Шумный

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

09.12.2015 г.