

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 25 октября 2017 г. протокол № 32

О присуждении Юнусовой Анастасии Маратовне

ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Наследование способности фибробластов к репрограммированию в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 22.08.2016, протокол № 16-7, 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: Юнусова Анастасия Маратовна, 1992 года рождения. В 2013 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

С 01.09.2013 г. по 31.08.2016 г. Юнусова А.М. обучалась в очной аспирантуре ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, работает в должности младшего

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

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

Научный руководитель:

Баттулин Нариман Рашитович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетики развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. **Гуляева Людмила Федоровна** – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБНУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск.
2. **Кулемзин Сергей Викторович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург. В своем положительном заключении, подписанном член-корреспондентом РАН, профессором и заведующим лабораторией молекулярной биологии стволовых

клеток ФГБУН Институт цитологии РАН, д.б.н. Томилиным А.Н. и утвержденном директором ФГБУН Институт цитологии РАН, профессором, д.б.н. Скарлато С.О., указано, что «диссертационная работа А. М. Юнусовой «Наследование способности фибробластов к репрограммированию в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является законченным научным исследованием, посвященным актуальной теме современной биологии и регенеративной медицины, связанной с изучением молекулярных механизмов и закономерностей репрограммирования соматических клеток в плюрипотентное состояние... Рассматриваемая диссертация обладает несколькими признаками научно-методической новизны. Для изучения процесса репрограммирования при воздействии факторов Яманака впервые использован метод баркодирования, имеющий важное преимущество перед другими методами, поскольку позволяет одновременно отслеживать судьбу тысяч клеток. Была de novo разработана математическая модель, которая позволила сделать однозначные выводы в пользу элитарной модели репрограммирования и наследования дочерними клетками способности к репрограммированию... Диссертационная работа А.М. Юнусовой соответствует критериям п. 9 "Положения о присуждении степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор А. М. Юнусова, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден и одобрен на заседании Межлабораторного семинара Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской Академии Наук (протокол № 5 от 22 сентября 2017 г.)».

Соискатель имеет 7 опубликованных работы по теме диссертации, в том числе 2 статьи, опубликованных в научных рецензируемых изданиях и 5 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значительные статьи по теме диссертации:

1. **Юнусова А.М.**, Баттулин Н.Р. Методы маркирования клеток для изучения судьбы клеточных поколений. //Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т20 №6. С 909-917. doi: 10.18699/VJ16.211. (IF 0.448). Индексируется в базе данных Scopus.
2. **A.Yunusova**, V.Fishman, G.Vasiliev, N.Battulin. Deterministic versus stochastic model of reprogramming: new evidence from cellular barcoding technique. //Open Biology – 2017 (Apr); 7(4): 160311. doi:10.1098/rsob.160311. (IF = 5.784 (за 2014 г)). Индексируется в базе данных Scopus.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзывов, все положительные.

Отзывы прислали:

1. Никитина Т.В. – к.б.н, н.с лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (г. Томск).
2. Акбердин И.Р. – к.б.н. н.с. сектора компьютерного анализа и моделирования биологических систем ФГБНУ Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). «Несущественным замечанием к методической части работы является малое (всего 100) количество запусков моделирования при попытке оценить стохастический эффект индукции плюрипотентности для культуры клеток размерности десятки тысяч и библиотеки ДНК-баркодов размерности миллионов. Также в работе стоит прояснить момент относительно единственности полученного решения: является ли уровень наследуемости, определенный на основе компьютерного моделирования, единственным

для воспроизведения количества пересечений баркодов между чашками в эксперименте?»

3. Попова Н.А. – к.б.н., профессор кафедры цитологии и генетики Факультета естественных наук Национального Исследовательского Государственного Университета (г. Новосибирск).
4. Лагарькова М.А. – член-кор. РАН, д.б.н., заведующая лабораторией клеточной биологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» г. Москва.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными специалистами в области клеточной биологии и генетики, имеют публикации в ведущих биологических журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих Институтов в нашей стране по изучению биологии стволовых клеток.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **доказано** присутствие в гетерогенной популяции эмбриональных фибробластов мыши клеток с наследуемой предрасположенностью к репрограммированию в плюрипотентные стволовые клетки, которая выражается в синхронном репрограммировании сестринских клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые с использованием метода клеточного баркодирования на основе лентивирусов **изучена** судьба тысяч клеток в ходе их репрограммирования к плюрипотентному состоянию. Показано, что минимальная вероятность синхронного репрограммирования сестринских клеток за экспериментальный период, равный одной неделе, составляет 10%.

Доказано, что данная оценка превышает вероятность независимого возникновения способности к репрограммированию у потомков одной клетки

после деления, что говорит в пользу наследуемости этого состояния в клеточных поколениях эмбриональных фибробластов мышцы.

Изучена связь статуса дифференцировки и скорости пролиферации клеток с наследуемой предрасположенностью к репрограммированию в плюрипотентное состояние.

Доказано, что менее дифференцированные клетки, присутствующие в гетерогенной популяции эмбриональных фибробластов мышцы, не обладают преимущественным вкладом в долю синхронно-репрограммирующихся сестринских клеток.

Теоретически **доказано**, что потомки быстроделющихся клеток репрограммируются синхронно с гораздо большей вероятностью, чем потомки других клеток, и являются основным источником репрограммированных клеток в гетерогенной популяции эмбриональных фибробластов мышцы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основе ДНК-баркодирования клеток и отслеживания судьбы их потомков **разработана** оригинальная методика, позволяющая изучать пластичность индивидуальных клеток в ходе различных биологических процессов в норме и патологии.

Полученные в ходе диссертационной работы данные могут быть использованы для дальнейшего изучения свойств индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных из субпопуляции «привилегированных» клеток с наследуемой предрасположенностью к репрограммированию, что представляет интерес для научно-исследовательских организаций биологического и медицинского профилей, изучающих молекулярные механизмы и закономерности репрограммирования генома соматических клеток и занимающихся разработкой методов использования дифференцированных производных ИПСК в тканезаместительной терапии, в фармакологических и токсикологических исследованиях.

Экспериментальные данные и теоретические выводы работы используются в образовательном процессе при чтении курса «Генетика развития» и курса «Стволовые клетки» в программе бакалавриата и магистратуры Новосибирского Государственного Университета.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы и подходы молекулярной биологии, биоинформатики и микроскопии: сконструирована библиотека баркодированных лентивирусных частиц, позволяющих маркировать большую популяцию клеток; на платформе Ion Torrent проведено массовое параллельное секвенирование ДНК-баркодов клеток, репрограммированных к плюрипотентному состоянию; для анализа количества потомков экспериментальной популяции клеток использована система непрерывного наблюдения с детальной регистрацией изображений; для количественного анализа синхронного репрограммирования сестринских клеток использована оригинальная математическая модель.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в работе использованы современные экспериментальные методы, позволяющие адекватно решить поставленные задачи, а созданная математическая модель позволила более достоверно оценить уровень наследуемости способности к репрограммированию. Интерпретация результатов, полученных с помощью компьютерного моделирования, учитывает экспериментальные данные и гипотезы, выдвинутые ранее другими исследователями, изучающими механизмы репрограммирования генома соматических клеток к плюрипотентному состоянию.

Личный вклад соискателя **состоит** в непосредственном участии в планировании, проведении и обсуждении всех экспериментов, по результатам которых написана диссертация, представлении материалов и подготовки публикаций. Основные результаты получены автором самостоятельно.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 2.
«Изучение закономерностей дифференцировки клеток и тканей, их

физиологической регенерации и регуляции этих процессов, а также дифференцировки и жизнедеятельности недифференцированных клеток» паспорта специальностей 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (биологические науки).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Юнусовой Анастасии Маратовны представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, соответствует критериям пункта 9, абзац 2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842.

На заседании 25 октября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Юнусовой Анастасии Маратовне 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



В.К. Шумный

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

25.10.2017 г.