

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Рыжковой Анастасии Сергеевны на тему:
«Трехмерная организация генома эритробластов мышцы на поли- и
ортохроматической стадиях терминальной дифференцировки»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология**

В пространстве клеточного ядра хроматин организован таким образом, что геном клетки очень плотно упакован, но при этом обеспечивается корректная экспрессия и репликация генетического материала. В процессе развития от зиготы до многоклеточного организма происходит формирование различных клеточных типов, в результате чего архитектура генома претерпевает множество изменений, сопровождающихся перестройкой регуляторных контактов, структуры хроматина и изменениями экспрессии генов. Поэтому клеточная дифференцировка является привлекательной моделью для изучения динамики геномной архитектуры. В частности, особый интерес представляет процесс эритроидной дифференцировки млекопитающих, в ходе которого, клетки-предшественники претерпевают серьезные изменения, хроматин переходит в суперкомпактизованное состояние, уменьшается размер ядра, происходит подавление транскрипции и у млекопитающих выброс пикнотического ядра из клетки. В настоящее время опубликованы данные относительно трехмерной организации генома в основном для клеток на ранних стадиях эритроидной дифференцировки. Специфика геномной организации в поздних эритроблестах млекопитающих, находящихся на стадиях дифференцировки непосредственно предшествующих выбросу ядра, до сих пор оставалась неизученной. Также отсутствуют данные о трехмерной организации генома в эритроцитах рептилий, амфибий и рыб. В связи с этим работа Рыжковой Анастасии Сергеевны, посвященная характеристике закономерностей пространственной организации генома в терминальных эритроблестах мышцы и оценке роли архитектурных белков в ее формировании, несомненно является актуальной и будет интересна широкому кругу исследователей.

В диссертационной работе А.С. Рыжковой впервые охарактеризована трехмерная структура генома эритробластов мышцы на заключительных стадиях дифференцировки. Было установлено, что в поздних эритроблестах хроматин

организован нетипично для соматических клеток, а именно отсутствуют топологически ассоциированные домены и петли, увеличена частота геномных контактов между локусами на расстоянии 10-30 Мб и снижена между локусами, разделенными дистанцией более 50 Мб, что указывает на высокую степень компактизации хромосом. При помощи метода ChIP-seq в геноме поли-/ортохроматических эритробластов мыши были картированы сайты связывания белков-организаторов хроматина – CTCF, когезина и конденсина. В работе продемонстрировано снижение связывания CTCF и сохранение связывания когезина с сайтами в геноме эритробластов мыши на терминальных стадиях дифференцировки. Интересным наблюдением является то, что описанные в работе особенности организации генома в эритроидных клетках являются эволюционно консервативными у позвоночных.

Работа А.С. Рыжковой выполнена на высоком уровне с использованием современных методов клеточной и молекулярной биологии. Результаты исследований представлены в таблицах и рисунках, содержащих все необходимые обозначения. Сделанные выводы полностью соответствуют поставленной цели и отражают полученные автором результаты. Результаты работы докладывались на нескольких международных конференциях и опубликованы в трех научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах Web of Science и Scopus. Автореферат написан четким, грамотным языком, содержит интересный материал и может быть полезен широкому кругу биологов.

По тексту автореферата есть незначительные замечания:

- 1) На рисунке 1 не представлены данные попарного коэффициента корреляции для двух реплик эритробластов дифференцированных в культуре.
- 2) В части работы посвященной анализу распределения архитектурных белков показано снижение количества пиков связывания CTCF в геноме эритробластов по сравнению с фибробластами, и делается предположение, что это связано со снижением доступности хроматина в конденсированных ядрах эритробластов. Что известно о экспрессии белков-организаторов хроматина (CTCF, когезин, конденсин) на стадии поли-/ортохроматических

эритробластов? Анализировалась ли вами экспрессия CTCF на уровне РНК или белка в эритроблестах мыши?

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают значимость работы. Считаю, что диссертационная работа А.С. Рыжковой представляет собой полноценное научное исследование, выполнена на высоком уровне и соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, а ее автор Рыжкова Анастасия Сергеевна несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Заведующий лабораторией структурно-функциональной организации генома,
ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный государственный университет»
кандидат биологических наук (1.5.7 – генетика),

Орищенко Константин Евгеньевич,



630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10

Телефон: +7 383/363-49-03*1308

E-mail: OrishchenkoKE@icg.sbras.ru

