

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Арссана МХД Амина

«Регуляция эпигенетического статуса X-хромосом в культурах плюрипотентных стволовых клеток человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика

Диссертационная работа Арссана МХД Амина представляет собой фундаментальное научное исследование, направленное на изучение молекулярных механизмов регуляции инактивации X-хромосомы в плюрипотентных стволовых клетках человека. Несмотря на достаточно интенсивные исследования, генетическая и эпигенетическая регуляция инактивации X-хромосомы остается до конца не изученной, поэтому дальнейшее исследование закономерностей этого процесса и возможностей контроля над эпигенетическим статусом X-хромосом представляется актуальным.

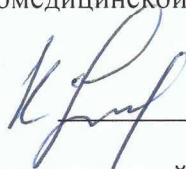
В своей работе Арссан МХД Амин провёл сравнительное исследование регуляции эпигенетического статуса X-хромосом в плюрипотентных стволовых клетках человека, культивируемых на различных средах. Комплексное изучение факторов, обуславливающих нестабильность неактивного состояния одной из X-хромосом в культивируемых плюрипотентных стволовых клетках позволило автору сделать ряд важных выводов, имеющих научное и практическое значение. Так, автор впервые продемонстрировал, что ингибитор киназ SRC выступает ключевым регулятором эпигенетического статуса X-хромосом и влияет на способность наивных плюрипотентных клеток человека запускать инактивацию X-хромосомы при переходе в праймированное состояние и при дифференцировке. Используя ингибитор SRC, соискателю впервые удалось восстановить нарушения неактивного состояния X-хромосомы в праймированных плюрипотентных клетках. Нарушения неактивного состояния широко распространены в женских линиях плюрипотентных клеток, что значительно ограничивает их применение в биомедицинских целях. Предложенный автором подход фактически является решением этой серьезной проблемы. Интересно, что при коррекции нарушений неактивного состояния в праймированных клетках воспроизводится та же последовательность событий, что и в процессе инактивации при дифференцировке наивных плюрипотентных клеток. Этот результат имеет фундаментальное значение и превращает культуральную систему праймированных плюрипотентных клеток в адекватную модель ранних этапов инактивации. Важным результатом работы является демонстрация эпигенетической асимметрии X-хромосом в наивных плюрипотентных клетках как причины неслучайной инактивации. Этот результат даёт физическое объяснение явлению неслучайного выбора X-хромосомы для инактивации в производных наивных плюрипотентных клеток и указывает, что районы, реактивирующиеся как при нарушении инактивации в праймированном состоянии, так и при реактивации неактивной X-хромосомы при переходе в наивное состояние в значительной степени совпадают. Концептуально новым является и вывод автора о том, что компетентность к случайной инактивации формируется на стадиях, близких к зиготической активации генома, и что переход к тотипотентности стирает эпигенетическую память бывшей неактивной X-хромосомы. Этот результат связывает две активно развиваемые сегодня области – биологию 8С-подобных тотипотентных клеток человека и эпигенетику дозовой компенсации – и предлагает новый экспериментальный приём для получения линий, компетентных к случайной инактивации X-хромосомы.

Полученные соискателем научные результаты вносят существенный вклад в понимание фундаментальных биологических процессов раннего эмбрионального развития, могут быть востребованы в создании стратегий локус-специфического контроля экспрессии генов, а также использоваться для моделирования X-сцепленных болезней *in vitro*. Полученные в ходе выполнения работы данные могут служить основой для повышения генетической и

эпигенетической стабильности линий плюрипотентных клеток, что, в частности, может найти дальнейшее применение при создании банков плюрипотентных клеток для использования в регенеративной медицине.

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне с использованием широкого арсенала современных методов молекулярной генетики и клеточной биологии. Соискатель освоил и применил новейшие подходы, связанные с получением ранних (наивных) плюрипотентных стволовых клеток и трёхмерных моделей ранних бластоцист. Основные положения работы основаны на большом количестве экспериментального материала, экспериментальная часть работы грамотно спланирована и полученные выводы не вызывают сомнений. Таким образом, диссертационная работа Арссана МХД Амина на тему «Регуляция эпигенетического статуса X-хромосом в культурах плюрипотентных стволовых клеток человека» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 N 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика (биологические науки).

Доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий лабораторией клеточной биологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской
химии имени В.Н. Ореховича»



Константин Никитич Ярыгин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»
119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8
Тел.: +7(499)246-69-80
Email: inst@ibmc.msk.ru
Сайт организации: <https://www.ibmc.msk.ru/>

28.09.2026

Подпись Ярыгина К.Н. 

заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

