

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.214.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ
ИМ. Н.И. ВАВИЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 21.05.2015 протокол №3

О присуждении Золотаренко Алене Дмитриевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль транскрипционного фактора FRA1 в патогенезе псориаза» по специальности 03.02.07 – генетика принята к защите «12» марта 2015 г., протокол № 2, диссертационным советом Д002.214.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук (ИОГен РАН), Москва, 119991, ГСП-1, ул. Губкина, д. 3, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Золотаренко Алена Дмитриевна, 1986 года рождения, в 2008 году окончила Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева по специальности «селекция и генетика сельскохозяйственных культур»; в 2013 году окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук; работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории функциональной геномики ИОГен РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, доцент, Брускин Сергей Александрович, заведующий лабораторией функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Патрушев Лев Иванович, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук;

2. Скоблов Михаил Юрьевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Медико-генетического научного центра, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, в своем положительном заключении, подписанном кандидатом биологических наук Юрием Львовичем Орловым, старшим научным сотрудником лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики, заведующим лабораторией нейроинформатики поведения ИЦиГ СО РАН, указала, что исследование является законченной, оригинальной работой, научное и практическое значение которой не вызывает сомнений. В отзыве имеются замечания и рекомендация, с ответами на которые можно ознакомиться в стенограмме заседания.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, из них по теме диссертации - 19; работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 4; в тематических научных сборниках и в материалах всероссийских и международных конференций - 15. Научные результаты, изложенные в диссертационной работе, получены соискателем лично. Наиболее значительные публикации в рецензируемых научных изданиях:

1.Э.С. Пирузян, В.В. Соболев, Р.М. Абдеев, А.Д. Золотаренко, А.А. Николаев, М.К.Саркисова, М.Е. Саутин, А.А. Ишкин, Ан.Л. Пирузян, С.А. Ильина, И.М.Корсунская, О.Ю. Рахимова, С.А. Брускин. Изучение молекулярных механизмов патогенеза иммуно-опосредованных воспалительных заболеваний на примере псориаза // Acta Naturae. – 2009. №3. С. 139-149.

2.В.В. Соболев, А.Д. Золотаренко, А.Г. Соболева, М.Е. Саутин, С.А. Ильина, М.К. Саркисова, Е.З. Голухова, А.М. Елкин, С.А. Брускин, Р.М. Абдеев. Экспрессия гена FOSL1 при псориазе и атеросклерозе // Генетика. – 2010. Т. 46. №1. С. 104-110.

3.А. Г. Соболева, А. Д. Золотаренко, В. В. Соболев, С. А. Брускин, Э. С. Пирузян, А. В. Мезенцев. Генетически обусловленное ограничение использования клеток НаСаТ в качестве модельной системы псориаза // Генетика. – 2014. Т. 50. №10. С. 1222–1231.

На диссертацию и автореферат отзывы прислали: 1) Климов Е.А., д.б.н., доцент, в.н.с. кафедры генетики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; 2) Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; 3) Нетесова Н.А., д.б.н., зав. отделом разработки средств ПЦР диагностики вирусных и риккетсиозных заболеваний ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирская обл., пос. Кольцово; 4) Пономаренко М.П., к.б.н., с.н.с. лаборатории эволюционной биоинформатики и теоретической генетики ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, в отзыве высказано пожелание включить в работу анализ однонуклеотидных полиморфизмов гена *FRA1*, с ответом на пожелание можно ознакомиться в стенограмме заседания. Все отзывы положительные, критические замечания отсутствуют. Выбор официальных оппонентов определяется большим опытом оппонентов в области геномных и молекулярно-генетических исследований, процессов регуляции экспрессии генов, исследований функций новых генов, некодирующих РНК, исследовании генетических основ различных заболеваний человека, а также их признанным авторитетом в данной области. Выбор ведущей организации обосновывается высоким уровнем проводимых в ней исследований в области геномики, системной биологии, биоинформатики, молекулярной и общей генетики человека, механизмов реализации генетической информации, клеточной биологии. Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований:

- предложен оригинальный подход, основанный на применении полногеномного секвенирования и последующего анализа с применением базы данных MetaCore для идентификации сигнальных ключевых каскадов, участвующих в патогенезе псориаза;
- предложена новая научная гипотеза, объясняющая роль транскрипционного фактора *FRA1* в патогенезе заболевания;
- доказано, что именно активность *FRA1* обуславливает изменение экспрессии генов матриксных металлопротеаз 1, 12 и циклина A2, приводящее к гиперпролиферации кератиноцитов и активному ремоделированию внеклеточного матрикса в очагах псориатических повреждений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны гипотезы о роли: транскрипционного фактора AP-1 и его компонента *FRA1* в регуляции сигнальных каскадов, обогащенных

дифференциально экспрессированными при псориазе генами; повышенной экспрессии гена *FRA1* в коже больных псориазом как одного из триггеров, приводящих к переходу кератиноцитов в фазу активного деления; регуляции, осуществляемой *FRA1*, которая при псориазе обуславливает интенсивное ремоделирование внеклеточного матрикса в очагах псориазных повреждений.

- применительно к тематике диссертации эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов, использован современный масштабный подход, который позволил оценить полногеномные изменения экспрессии генов, наблюдаемые в пораженной коже больных псориазом.

- изучены сигнальные каскады, обогащенные дифференциально экспрессированными при псориазе генами и выявлены их основные транскрипционные регуляторы, в том числе 37 факторов транскрипции, ранее не изучавшиеся в контексте псориаза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- определены перспективы практического использования предложенной гипотезы при разработке клеточных моделей заболевания; перспективы применения модулирования активности *FRA1* и его мишеней через соответствующие сигнальные каскады в качестве потенциальной области для разработки терапии псориаза.

- представлены предложения по применению оценки уровней экспрессии гена *FRA1* и его мишеней в качестве маркерных признаков при создании моделей псориазоподобного воспаления.

- создана линия кератиноцитов со сверхэкспрессией *FRA1*, которая может применяться в дальнейших исследованиях как псориазного воспаления, так и других патологических процессов, связанных с гиперпролиферацией кератиноцитов, для разработки моделей этих заболеваний и новых подходов к их терапии.

Оценка достоверности результатов исследования показала, что:

- результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных молекулярно-генетических методов, например таких, как полногеномное секвенирование транскриптома, количественная ПЦР в реальном времени, а также с применением современных биоинформатических методов, показана воспроизводимость результатов в биологических повторностях;

- идея исследования базируется на предыдущих исследованиях лаборатории и обобщении передового международного опыта, а также согласуется с материалами работ, опубликованных автором по теме диссертации;
- теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;
- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации;
- проведено сравнение и обобщение данных автора с данными ранних работ других авторов по рассматриваемой тематике.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном проведении всех научных экспериментов: самостоятельной подготовке образцов для проведения полногеномного секвенирования транскриптома, личном участии в анализе полученных данных; непосредственном проведении экспериментов по оценке уровней экспрессии генов семейства AP-1, а также генов-мишеней транскрипционного фактора *FRA1*; создании конструкций и проведении работ по сверхэкспрессии и ингибированию *FRA1* в кератиноцитах, иммуногистохимии и Вестерн-блоттингу; в подготовке основных публикаций по выполненной работе и представлении полученных результатов на международных и российских конференциях.

Диссертация соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842. На заседании 12 марта 2015 года диссертационный совет принял решение присудить Золотаренко А.Д. ученую степень кандидата биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет Д 002.214.01 в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 16, против присуждения учёной степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета



Захаров-Гезехус Илья Артемьевич

Ученый секретарь

диссертационного совета



Синельщикова Татьяна Аркадьевна

27.05.2015 г.