



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва, ГСП-1, 119991
Тел.: 939-10-00, Факс: 939-01-26

04.08.2017 № 180-17/03-03
На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор – начальник
Управления научной политики
и организации научных исследований
МГУ имени М.В.Ломоносова,
А.А.Федянин



2017 года

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Ивановой Анастасии Сергеевны на тему «Роль генов *Agr* и *Ras-dva* в раннем развитии мозга и при регенерации придатков тела у низших позвоночных», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

Диссертационная работа Ивановой А.С. посвящена двум ключевым направлениям научных исследований - изучению функций генов *Agr* и *Ras-dva* в раннем развитии переднего мозга позвоночных на модели эмбрионов шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* и изучению роли генов *Agr* и *Ras-dva* в процессе регенерации придатков тела низших позвоночных на модели хвоста и почки задней конечности головастика шпорцевой лягушки и плавников рыбы *Danio rerio*. Интересным и важным оказалось то, что гены *Agr* и *Ras-dva* участвуют не только в процессе формирования переднего мозга, индуцируя активацию его важных регуляторов, но также необходимы для нормальной регенерации придатков тела головастика *Xenopus laevis* и рыбы *Danio rerio*. Как справедливо отмечает автор, поиск регуляторов сигнальных каскадов и изучение механизмов раннего эмбриогенеза и регенерации у позвоночных является важной задачей современной молекулярной биологии развития. Исследования имеют не только важное фундаментальное значение, но и прикладное, поскольку выявленные сигнальные каскады участвуют не только в процессах ранней эмбриональной индукции и регенерации поврежденных тканей и органов взрослого организма, но и в активации пула стволовых клеток, в процессах онкогенеза. Таким образом, понимание двух этих механизмов может стать ключом в лечении ряда заболеваний,

связанных с травмами, нейродегенерацией, злокачественными новообразованиями, старением.

Диссертационная работа изложена в традиционной форме и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и обсуждения и выводов. Во введении обозначен общий контекст исследования, сформулированы цели и задачи. Литературный обзор состоит из двух больших разделов, один из которых посвящен раннему нейрогенезу позвоночных, второй - молекулярным механизмам регенерации у низших позвоночных (рыбы и амфибии). Обзор хорошо структурирован, включает в себя множество рисунков, обобщает результаты 106 статей. Экспериментальная часть содержит всю необходимую техническую информацию, подробное описание методов исследования. Данные получены автором с использованием современных подходов и методов исследований, таких как: ПЦР в реальном времени, гибридизация *in situ*, инъекции в зародыши лягушки и плавники рыб синтетических мРНК и антисмысловых олигонуклеотидов, метод TUNEL, метод создания трансгенных животных. Результаты свидетельствуют об успешном решении поставленных задач. Раздел «Результаты и обсуждение» также состоит из двух больших разделов. В первой части работы автор впервые демонстрирует существование функциональной взаимосвязи между секретируемыми белками Agr, малой ГТФазой Ras-dva и фактором роста фибробластов (Fgf8) в процессе формирования конечного мозга у эмбрионов шпорцевой лягушки. Стоит отметить, что используемая в работе модель эмбрионов шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* является классической моделью для изучения раннего эмбриогенеза у позвоночных. Методом инъекций морфолиновых олигонуклеотидов и синтетических мРНК в эмбрионы лягушки и гибридизацией *in situ* было продемонстрировано, что белки семейств Agr и Ras-dva регулируют раннее развитие мозга, участвуя в процессе обмена сигналами между клетками переднего края нервной пластинки и клетками головной эктодермы. Любые нарушения этой сигнальной петли обратной связи ведут к аномалиям развития переднего мозга. Во второй части диссертационной работы Ивановой А.С. впервые было показано участие генов Agr и Ras-dva в регенерации хвоста и почки задней конечности головастика *Xenopus* и плавников рыбы *Danio*. Методами ПЦР в реальном времени, гибридизацией *in situ*, а также с использованием трансгенных линий лягушек была продемонстрирована активация экспрессии генов Agr и Ras-dva в регенерирующих органах. Впервые был получен пространственно-временной паттерн экспрессии исследуемых генов в ходе регенерации. Методом инъекций синтетических морфолиновых олигонуклеотидов, показано, что подавление трансляции генов Agr и Ras-dva ингибирует процесс нормальной регенерации,

что еще раз подтверждает их важность для восстановления полноценного органа. Кроме того, было установлено, что введение искусственно синтезированной мРНК гена *Ras-dva* восстанавливает способность к регенерации в период, когда в норме регенерация отсутствует. Таким образом, полученные данные говорят о вовлеченности генов *Agr* и *Ras-dva* в процесс регенерации придатков тела у низших позвоночных.

Результаты работы Ивановой А.С. вносят существенный вклад в понимание базовых механизмов развития и регенерации позвоночных, поэтому научная новизна и практическая значимость этой части работы не вызывают сомнений. Выводы вытекают из представленных данных и полностью отражают результаты проведенных исследований. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Несмотря на общее, очень благоприятное впечатление от работы, диссертация Ивановой А.С. не лишена некоторых недостатков. В частности, в обзоре литературы на заимствованном рисунке (Рис.12) отсутствует ссылка на источник, есть опечатки и терминологические неточности. Кроме того, в обзоре не хватило информации о морфологических особенностях и молекулярных механизмах регенерации в других таксонах. В разделе «Методы и материалы» не везде приведена информация о контрольных экспериментах и математическом анализе.

Однако замечания носят частный характер и не снижают научной ценности диссертационной работы, а также не влияют на ее положительную оценку.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых зарубежных (3 статьи) и российских (1 статья) научных журналах, представлены в виде докладов на конференциях.

Полученные автором данные имеют большое научное значение для понимания механизмов раннего развития мозга и регенерации у позвоночных и могут быть использованы при проведении исследований в области молекулярной биологии и биологии развития в лабораториях Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук и в других отечественных и зарубежных научных учреждениях. Разработанные автором подходы могут быть в дальнейшем использованы в биомедицинских целях для лечения ряда заболеваний, в частности онкологических заболеваний, заболеваний ЦНС и различного рода травм.

На основании изложенного выше можно сделать вывод, что диссертационная работа Ивановой Анастасии Сергеевны на тему «Роль генов *Agr* и *Ras-dva* в раннем развитии мозга и при регенерации придатков тела у низших позвоночных» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития исследований в области молекулярной биологии развития, направленных на изучение молекулярных-генетических механизмов и сигнальных каскадов, необходимых для раннего развития конечного мозга и регенерации придатков тела у низших позвоночных. Таким образом, представленная диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), а ее автор несомненно заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Протокол № 2, «31» сентября 2017 г.).

Профессор,

доктор биологических наук

Голиченков Владимир Александрович

Адрес: 119234, Россия, Москва,

Ленинские горы, д. 1, стр. 12,

Биологический факультет МГУ.

Телефон: 8(495)939-17-46

Электронная почта: info@mail.bio.msu.ru