

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Государственный научный центр Российской Федерации  
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук**

**СТЕНОГРАММА**

**Заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при ГНЦ ИБХ РАН  
12 ноября 2025 года**

**Защита диссертации  
на соискание ученой степени доктора биологических наук**

**Фисунов Глеб Юрьевич**

**"Системный анализ механизмов координации экспрессии генов в  
минимальной клетке на модели бактерий класса Молликут"**

**Специальность 1.5.3 – “Молекулярная биология”**

**Москва – 2025**

## СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 12 ноября 2025 года.

Председатель  
диссертационного совета

академик РАН, д.х.н. Мирошников А.И.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников В.А.

Из 30 членов совета присутствует 23 человека, из них докторов по профилю диссертации – 7.

1. Мирошников А.И.	Д.х.н., 1.5.6	13. Зубов В.П.	Д.х.н., 1.5.6
2. Ефремов Р.Г.	Д.ф.-м.н., 1.4.9	14. Лебедев Ю.Б.	Д.б.н., 1.5.3
3. Смирнов И.В.	Д.х.н., 1.4.9.	15. Мирошников К.А.	Д.х.н., 1.5.6
4. Олейников В.А.	Д.ф.-м.н, 1.5.6	16. Овчинникова Т.В.	Д.х.н., 1.4.9
5. Ажикина Т.Л.	Д.б.н., 1.5.3	17. Рубцов Ю.П.	Д.б.н., 1.5.3
6. Безуглов В.В.	Д.х.н., 1.4.9.	18. Сапожников А.М.	Д.б.н., 1.5.3
7. Габибов А.Г.	Д.х.н., 1.5.6	19. Тоневицкий А.Г.	Д.б.н., 1.5.6
8. Генералова А.Н.	Д.х.н., 1.5.6	20. Уткин Ю.Н.	Д.х.н., 1.4.9
9. Деев С.М.	Д.б.н., 1.5.3	21. Цетлин В.И.	Д.х.н., 1.4.9
10. Долгих Д.А.	Д.б.н., 1.5.3	22. Шахпаронов М.И.	Д.х.н., 1.4.9
11. Донцова О.А.	Д.х.н., 1.4.9	23. Ямпольский И.В.	Д.х.н., 1.4.9
12. Зарайский А.Г.	Д.б.н., 1.5.3		

**Мирошников А.И. (председатель):**

Уважаемые коллеги, начинаем заседание диссертационного совета. У нас сегодня одна защита, докторская. Фисунов Глеб Юрьевич «Системный анализ механизмов координации экспрессии генов в минимальной клетке на модели бактерий класса Молликут» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности молекулярная биология. Научный консультант Вадим Маркович Говорун, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, директор Института системной биологии и медицины Роспотребнадзора. Работа выполнена в лаборатории системного анализа микроорганизмов отдела системной и синтетической биологии Института системной биологии и медицины. Предлагаемые официальные оппоненты. Сергей Владимирович Разин, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник и руководитель отдела клинической геномики, заведующий лабораторией структурно-функциональной организации хромосом Института биологии гена РАН. Сергиев Петр Владимирович, доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени Белозерского МГУ имени Ломоносова. И третий оппонент Владислав Моисеевич Чернов, доктор биологических наук, профессор, руководитель Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра. Предлагаемая ведущая организация: Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого. Личное дело, пожалуйста.

**Олейников В.А. (учёный секретарь):**

Материалы личного дела. Фисунов Глеб Юрьевич, гражданин Российской Федерации, окончил биофак МГУ в 2007 году, в 2014 защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук по теме «Функциональная геномика микоплазм при адаптации к стрессовым условиям внешней среды». С 2008 по 2021 работал в ФНКЦ ФХМ ФМБА России, соответственно м.н.с., с.н.с., зав. лабораторией. С 2021 работает по настоящее время в НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора в должности зав. лабораторией системного анализа микроорганизмов. И, соответственно, работа выполнена в этой лаборатории системного анализа микроорганизмов. Научный консультант, как было сказано, академик РАН Вадим Маркович Говорун, директор НИИ СБМ Роспотребнадзора. По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы. Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя, а именно 1 июля 2025 года, и все необходимые документы в деле есть. Пожалуйста, если нет вопросов.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Вопросы у членов совета? Нет. Значит, слово соискателю.

**Фисунов Глеб Юрьевич:**

Добрый день коллеги, я хочу представить сегодня свою работу по теме «Системный анализ механизмов координации экспрессии генов в минимальной клетке на модели бактерий класса Молликут». *(Излагает основные положения диссертационной работы).*

**Мирошников А.И. (председатель):**

Спасибо. Пожалуйста, вопросы.

**Мирошников К.А.:**

Спасибо большое за доклад. Я не очень понял, хотел бы попросить вас немного пояснить. Вот ваш последний вывод и иллюстрация по поводу того, что в стационарной фазе транскрипция глушится. Это логично. То есть там мало РНК-полимеразы. При этом Вы говорите про компактизацию нуклеоидов. То есть да, там на фотографиях, на атомно-силовой микроскопии видно, что там есть некая компактизация, но при этом есть полностью все равно свободная ДНК, там может быть общая компактизация, но в разы от силы, при том, что сама транскрипция глушится почти полностью.

Вот не могли бы вы пояснить, какими молекулярными факторами вот этот эффект обусловлен, и как это может выражаться в количестве? У меня как-то не складывается прямая связь.

**Фисунов Г.Ю.:**

Спасибо за вопрос. Значит, я тут сначала поясню, что вот это свободная ДНК. Мы померили размер вот этих петель, да, и получилось, что в стационарной фазе они совсем короткие. То есть это несколько сотен, меньше двухсот пар оснований, если я не ошибаюсь. РНК-полимеразе негде разбежаться, возможно. Такая гипотеза.

Какими механизмами это обусловлено? Белки, допустим, это обуславливают? Мы сейчас сказать не можем, потому что так глубоко не копали, скажем так. Для нас это тоже очень интересный вопрос, на самом деле. То есть, по-видимому, ответ будет такой, что за компактизацию отвечают ровно те же белки мажорные, которые там уже есть, ничего нового мы не видим. Происходит какая-то перестройка, которую просто, скажем, протеомным способом, каталогизированием белков в стационарной фазе не получается решить, нужно какие-то подходы другие применять.

**Мирошников К.А.:**

Хорошо, спасибо. Какая-то компактизация, какая-то перестановка, очевидно, происходит. Достаточно ли ее для того, чтобы тормознуть РНК-полимеразу, как-то это тоже вопрос большой. Спасибо большое. Спасибо.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Спасибо. Еще вопросов не вижу. Пожалуйста, Роман.

**Ефремов Р.Г.:**

Спасибо. Скажите, пожалуйста, ну вот я все ждал, что специалисты вопросы более конкретные зададут, поэтому вопрос от не специалиста, возможно, я упустил. В самом начале цель работы стратегическая какая была? Вот в чем ваша задача целиком заключается? Вот установили вы этот набор регуляторов, охарактеризовали, сделали там даже на основе машинного обучения некие модели, которые вам позволили подсказывать активность промоторов и так далее. Что с этим всем дальше вы планируете делать и в чем вы

впереди вот тех групп Серрано и так далее, которые уже давным-давно над этим работают? Какие-то вещи сделаны у вас, по-видимому, есть новизна я просто еще раз прошу прощения не очень владею этой терминологии идеологии да, но хотелось бы вот получить ответ, поскольку для докторской диссертации какой-то глобальный такой вот результат, когда всем будет счастье вы это сделаете все будет понятно или понятно будет куда двигаться можете так для не специалиста.

**Фисунов Г.Ю.:**

Спасибо за вопрос. Попробую сформулировать. Я скажу, что мы с другими группами параллельно работали, то есть не то, что они все сделали, а мы проснулись. Но на самом деле да, по существу вопроса. Такой на самом деле ответ будет очень амбициозный, наверное, это синтетический геном. То есть, когда Вентер делал синтетический геном свой, как я уже сказал, дизайн межгенников никак не проводился. Спрашивается, а почему? Можно задать, мы же понимаем, нужны рибосомные белки, нужен гликолиз. Поставим туда промотор сильный. Допустим, мы знаем, как он устроен, а мы это знаем. Мы знаем, как сделать, чтобы на уровне популяции, на средне-популяционном уровне, чтобы был такой. И мы программируем, как программируют команды, начать транскрипцию здесь, пишем сильную команду, консенсус. А это сработает? А не погибнет ли клетка от такого? Потому что, на самом деле, там надо знать еще какие-то такие моменты, что, например, требуется надзор. Мы просто в данном случае знаем, что он требуется. Вентер решил эту задачу так, чтобы он максимально сохранял межгенники. А вот другой случай. Допустим, у нас есть такой рибосомный оперон, который требует активации. И это делают какие-то белки, скорее всего. И какие-то они неконсервативные, в смысле, среди бактерий. Это кладоспецифичная регуляция. И дальше мы говорим, что эти белки не очень важны. Мы проанализировали и сказали, что мы их выкинули из генома. И оборвали тем самым транскрипцию, обрушили. И когда делаем минимальный синтетический геном на основе микоплазм, мы, двигаясь по этой траектории минимизации, упираемся в какой-то предел, тогда нам надо понимать, как устроена транскрипция, чтобы ее перестроить и еще оптимизировать. Либо сказать, нет, мы не можем дальше идти, оптимизировать, потому что здесь нужен обзор, чтобы хотя бы разобраться как-то в этом. То есть дело не просто копировать природу, а как-то рационально подходить к этому, более рационально, чем до этого получалось у людей, как-то так.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Да, пожалуйста.

**Ефремов Р.Г.:**

А на какой стадии, на пути к созданию синтетического генома вы сейчас находитесь? То есть вы так осветили какие-то отдельные области, да? Вот теперь, насколько тяжело все это собрать в пространстве и времени, как вы считаете, когда вы сможете это сделать, и чего для этого не хватает? Вы же знаете, для чего вы работаете, вы разобрались в деталях с некими ключевыми элементами, но их объединить в одну работающую машину, насколько сложно?

**Фисунов Г.Ю.:**

Спасибо за вопрос. Мы пришли к тому, что все сложно, что мы теперь знаем. Вентер, который собирал геномы, просто так сделал и ничего не написал. А мы знаем, что все сложно и надо этот вопрос изучать, но мы хотя бы понимаем, что он есть, что такая проблема есть. А что мы еще на данный момент можем, это если говорить о каких-то отдельных генах, то есть не о системном планировании экспрессии в будущем геноме, а о каких-то отдельных генах. Мы, конечно, можем задать уровень транскрипции, требуемый. Это возможно. Синтетические промоторы есть, они протестированы, получены. И мы можем это запрограммировать, но именно на среднепопуляционном уровне. И есть понимание того, что в масштабах всего генома у нас понимания еще слишком мало, к сожалению. Для того, чтобы это разумно как-то делать, ну более рационально, то есть мы чуть-чуть можем более рационально, чем Вентер, подойти к дизайну каких-то отдельных оперонов, не каких-то максимально важных.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Еще вопрос, пожалуйста.

**Горбачёв А.Ю.:**

Спасибо большое за доклад. Скажите, пожалуйста, поскольку у вас такая амбициозная цель создания синтетического генома, в контексте межгенных областей велика роль малых некодирующих РНК на сегодняшний день для эукариотических организмов и для бактерий, в частности для кишечной палочки. Малые некодирующие РНК играют большую роль как в регуляции экспрессии генов, так и, скажем, в упаковке хроматина, в упаковке нуклеоида, что тоже, соответственно, через структурную организационную роль может влиять на экспрессию генов. В своей работе вы оценивали этот аспект, насколько он широко представлен в микоплазм, и насколько высоко его влияние, особенно в условиях дефицита транскрипционных факторов. Спасибо.

**Фисунов Г.Ю.:**

Спасибо за вопрос. Во-первых, что касается самого наличия некодирующих РНК каких-то, то да, мы знаем, что они есть, у нас есть полные данные. Да, мы знаем, что они там есть, в том числе такие, которые непонятно зачем нужны. Но не считая тех, которые антисмысловые, может быть, зачем-то и нужны, для регуляции того, к чему они антисмысловые. А какие-то действительно есть РНК, которые некодирующие, они очень высоко экспрессируются, и что они делают, непонятно. Но мы, на самом деле, не копали их, так что я не могу сказать, насколько некодирующие РНК важны для регуляции экспрессии генов, потому что мы, скорее, шли с другой стороны, чтобы хотя бы самих себя убедить в том, что тот эффект, который мы видим, он вообще есть. Это же удивительно, когда клетка эволюционировала в сторону того, чтобы выбрасывать из себя регуляторы. Оказывается, зачем-то у нее параллельно еще возникли какие-то новые, но, довольно странные регуляторы. И вот, честно говоря, мы долгое время пытались понять, а вообще, правда ли эта регуляция существует на самом деле. Спасибо за идею посмотреть некодирующие РНК. Я думаю, это может быть, перспективно. Спасибо.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Так, еще вопросы? Спасибо. Не вижу, отдохните пока. Так, пожалуйста, Владимир Александрович.

**Олейников В.А. (учёный секретарь):**

Так, ну опять же, согласно положению, первое - это заключение той организации, где выполнена работа, а это федеральное бюджетное учреждение науки, научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора.

*(зачитывает положительный заключение)*

Значит, заключение... Ну, здесь биографические данные, которые мы сначала уже слышали. Главное, значит, что здесь, что... значит, тема утверждена 29 ноября 2024 года и по итогам заседания ученого совета принято решение о рекомендации к защите представленной Фисуновым работы. Во-первых, конечно, актуальность темы исследования. Проблема регуляции экспрессии генов в минимальной клетке актуальна, как с фундаментальной, так и с инженерной точки зрения. Далее говорится об объекте исследования, довольно подробно то, что мы слышали сегодня. Новизна и ценность... Практическая значимость работы подчёркивается, тут две страницы написаны об этом и кончается тем, что все это значимо и ново, степень достоверности подтверждается воспроизводимостью результатов, полученные результаты валидировались несколькими независимыми методами. Личное участие. Лично ставил цели и задачи диссертант. Планировал проведение работ, руководил проводимыми работами и так далее. В соответствии представленной специальности, соответственно, соответствует согласно паспорту заявленной специальности 1.5.3 молекулярная биология. Проверка на оригинальность была проведена. Основные результаты опубликованы в 23 статьях в научных журналах, входящих в соответствующий перечень. Ну и в целом, соответственно, подчёркивается, что работа рекомендуется к защите. Результаты голосования единогласны. Подписано секретарем ученого совета Сеницына и, соответственно, утверждено директором ФБУН НИИ системной биологии и медицины института академиком РАН Вадимом Марковичем Говоруном. То есть вот это заключение организации.

Соответственно у меня в руках отзыв ведущей организации, в качестве которых выступал Минобрнауки России, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого. Опять же, так сказать, отзыв полностью положительный. *(зачитывает положительный отзыв)*

Подчёркивается актуальность темы довольно, так сказать, подробно. Актуальность исследований направленных на изучение и конструирование такой клетки является многогранной задачей. Затрагивает фундаментальные научные, биотехнологические, даже философские аспекты. Исследование направлено на решение трёх ключевых задач, но они сегодня были сформулированы уже в докладе диссертанта. Высокая актуальность работы подчёркивается. Общая характеристика работы: значит, 239 страниц, традиционная схема, 266 источников. Ну, какое-то количество, большое количество рисунков. Введение: обоснованная актуальность темы, обзор литературы является достаточно полным, дает

представление о состоянии дел в области научных интересов автора, касающихся дистилляционной работы. Материалы и методы: развернутое описание использованных в работе методик, перечислена целая серия, большая-большая серия различных методик, о которых частично упоминалось, частично находится в самой работе, в диссертации очень подробно написано. В главе результаты обсуждения - анализ результатов экспериментов, описанных в предыдущих разделах, выводы. Все результаты исследования обобщены, а именно приведены выводы, сделанные из полученных результатов, степень обоснованности выводов сомнений не вызывает. 23 статьи в соответствующих журналах. Новизна, ну опять же, заключается в комплексной системе анализа регуляции экспрессии генов в бактериях класса Молликут, на примере бактерии *M. gallisepticum*. Вот, и ключевые элементы, опять же, перечислены, но фактически это выводы работы, которые вы только что видели на экране. Теоретическая значимость состоит в получении новых данных об основах регуляции экспрессии генов у «минимальных клеток», в кавычках, «минимальных молликут». Практическая значимость. Ну, тут подчеркивается, что созданы хост-платформы для биотехнологий. Минимальная клетка с очищенным от лишних генов геномом представляет собой идеальную и безопасно чистую фабрику для производства лекарственных препаратов. Вакцина антител, гормонов, биотоплива и других ценных соединений и отсутствие лишних метаболических путей минимизирует побочные реакции, повышает эффективность целевого синтеза. Разработка новых генетических инструментов - это опять же в рамках практической значимости. Многие молликуты являются опасными патогенами человека. Их изучение в контексте минимальной клетки позволяет выявить новые мишени для антибиотиков, понять присущие молликутам механизмы патогенности.

Замечания. Диссертационная работа Фисунова не лишена незначительных недостатков. В частности, слово молликуты, название класса, следует писать с маленькими буквами. Кроме того, в конце подписи к рисункам не следует ставить точку. Однако, высказанные замечания не снижают высокий научный уровень работы.

И в заключение, значит, работа выполнена на высоком научном методическом уровне, заслуживает высокой оценки. Законченные исследования являются научно-квалификационной работой, соответствуют всем требованиям положения присуждений ученых степеней. Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 молекулярная биология. Рассмотрен отзыв на заседание Научно-исследовательского комплекса «Нанобиотехнологии» Института биомедицинских систем и биотехнологий университета, подписан кандидатом физмат. наук Ходорковским и доктор биологических наук профессором РАН Васиным, и все это утверждено проректором по научной работе Ю.В. Фоминым. Я повторю, это Санкт-Петербургский Политех Петра Великого.

Ну вот замечание насчет точки. Не знаю, будете отвечать?

**Мирошников А.И. (председатель):**

Ну так что, отвечать на маленькую букву будем или нет? На авторефераты, пожалуйста.

**Олейников В.А. (учёный секретарь):**

Да, теперь авторефераты. Отзывы. Значит, отзывы на авторефераты у меня в руках. Четыре отзыва. Отзывы положительные. Но поэтому я, так сказать, наверное, зачитывать их не буду я просто скажу откуда. Заместитель генерального директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный научно-клинический центр Физико-химической медицины имени Лопухина ФМБА России Лазарев Василий Николаевич. Отзыв полностью положительный. Следующий подписал Каюмов Айрат Рашидович, доктор биологических наук, зав. кафедрой генетики Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Казанский Приволжский федеральный университет. Следующий отзыв, значит, подписан зав. лабораторией патогенных вибрионов Российского противочумного института «Микроб» Роспотребнадзора, доктором биологических наук Задновой Светланой Петровной. Ну и вот тоже отзыв. Тут очень интересно, в автореферате некие недостатки. Из недостатков автореферата можно отметить лишь стилистические погрешности. Например, увлечение просторечным словом «штуки» при указании числа генов, белков, других объектов и некоторых иных, слишком лаконичные подписи к рисункам, в результате чего приходится значение отдельных элементов вычислять логически. Однако эти погрешности, опять же, не умаляют, и изложение материала в автореферате, который написан очень живо, четко и содержательно. Замечаний научного характера не возникало. Это зав. лабораторией вирусов микроорганизмов ФИЦ Фундаментальной основы биотехнологии РАН, доктор биологических наук Летаров Андрей Викторович. Вот четыре отзыва на автореферат.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Да, спасибо. Глеб Юрьевич, будете отвечать?

**Фисунов Г.Ю.:**

Да-да, видите, поправить мы уже ничего не можем, но в дальнейшей работе можем учесть замечания.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Переходим к отзывам оппонентов. Сергей Владимирович, пожалуйста.

**Разин С.В. (оппонент):** *(Излагает отзыв, отзыв положительный)*

Вообще-то я обычно стараюсь не повторять то что сказал диссертант, но коль уж скоро у меня выпала незавидная участь первого оппонента то придется что-то тем не менее повторить значит прежде всего по поводу актуальности сейчас вообще современная наука и ученые имеют в руках громадное количество инструментов для того, чтобы делать всякие манипуляции с геномом, что-то выбрасывать, что-то вставлять. Но для того, чтобы воспользоваться этим инструментом с пользой, необходимо понимать, как вообще все устроено, как работают регуляторные модули в клетке. И вот, собственно, в значительной мере именно этой проблеме посвящена данная работа. Безусловно, она является актуальной, потому что без этого никакая там инженерная биология или синтетическая биология, вообще говоря, невозможна. Вот если говорить про эукариотические клетки, там конечно очень трудно разобраться в работе регуляторных систем, поскольку существует многоуровневая регуляция, один транскрипционный фактор там координирует, контролирует какой-то ген,

другой транскрипционный фактор контролирует этот фактор и так далее. Поэтому, очевидная вещь, попытаться перейти к какой-то простой системе, изучение которой позволит выявить базовые принципы работы регуляции в клетке, которые, ну, возможно, как-то можно будет проследить где-то и на более сложных системах. Это что касается актуальности.

Что касается результатов, ну, мне кажется, что достаточно хорошо все это прозвучало. Тем не менее, перечислил основные пункты, как мне кажется. Во-первых, это то, что охарактеризованы элементы минимального промотора и их вклад в активность этого промотора. Это позволило диссертанту построить карту промоторной активности генома того микроорганизма, с которым он работал с очень высоким разрешением в один нуклеотид. И, соответственно, наличие такой карты позволило реализовать очень интересный эвристический подход для поиска регуляторных элементов, который основан на сравнении реальной активности промотора с его, так сказать, предсказанной активностью, которая реализуется в модельных экспериментах. Еще то, что мне показалось очень важным, это, конечно, наблюдение, показывающее, что в условиях стресса отсутствует прямая корреляция между изменениями в транскриптоме и изменениями в протеоме, что существует некий фильтр на уровне рибосом. Ну и далее, конечно, важно, что автор идентифицировал набор каких-то общих для всех Молликут транскрипционных факторов и, с другой стороны, идентифицировал для ряда генов, скажем, модельных систем, какие-то специфические транскрипционные факторы. Все это, безусловно, очень важно и интересно.

Теперь, если говорить о диссертации как о литературном произведении, то, прежде всего, мне очень понравился литературный обзор, который излагает практически все, что мы знаем о регуляции транскрипции, экспрессии генов более широко, если говорить о Прокариотах вообще и о Молликутах в частности. В принципе, этот обзор, он очень важен для того, чтобы понять все остальное, поскольку он является, ну не просто введением, он фактически позволяет понять логику автора, зачем он все это делал, обосновывает саму по себе стратегию работы. Что касается методов, очень широкий арсенал методов использован: геномики, и протеомики, и вообще молекулярной биологии. То есть работу сделано на самом современном уровне. Эксперименты, в общем, хорошо продуманы все. Исключены какие-то альтернативные интерпретации, поставлены какие-то дополнительные эксперименты. В общем, с этой точки зрения никаких претензий у меня к данной работе нет.

Теперь, что, значит, мне показалось странным. Странным показалось отсутствие дискуссии. Вот все результаты, они как бы обсуждаются по ходу дела, но все-таки в работе поставлены вот в литобзоре очень какие-то концептуально важные вопросы. И когда читаешь такую большую масштабную работу, хочется увидеть какое-то общее обсуждение, вот такое же масштабное, как формулировка задач. Работа практически обрывается, переходит к выводам, такой какой-то общей дискуссий нет. Ну, скажу, например, про минимальный набор генов. Вот это обсуждается в литературном обзоре. И минимальный набор генов, его как делают? Берут, там ген 1 делетировали, ничего не произошло. Ген 2, 3 делетировали, ничего не произошло. Ген 4 делетировали, организм погиб. Ну, с другой стороны, и дальше таким же образом вступают. Ну, очень часто присутствуют гены с дублирующими функциями.

Если, например, ген-1 и ген-4 частично дублируют друг друга, то начавши перебор с гена-2 мы могли бы спокойно выбросить ген-4, который мы считаем необходимым, поскольку ген-1 тоже дублирует его функцию. А downstream всякие, уже дополнительные компоненты, могут быть разные. Таким образом, по крайней мере теоретически, можно создать несколько минимальных наборов, которые будут различаться. Вот хотелось бы услышать мнение автора этот вопрос.

Теперь еще одна вещь, которая мне показалась несколько, скажем, недоделанной. Это, конечно, автор выдвигает очень интересную гипотезу о том, что транскрипции и трансляции у молекул частично разделены пространственно. Вот, наверное, можно было бы поставить какие-то дополнительные эксперименты, скажем, покрасить, попытаться чего-то, смотреть в микроскоп с высоким разрешением. Но это, наверное, задача на будущее.

Теперь, что касается методической части. Один у меня есть вопрос, касающийся непосредственно постановки экспериментов. Вот в работе очень много используется в разных случаях метод задержки ДНК-белковых комплексов в геле при электрофорезе. Бэнд-шифт, как его на жаргоне называют. Вот обычно в этом методе для того, чтобы отличить специфические комплексы от неспецифических, используют раститровку по конкурентной ДНК. То есть берут фрагмент ДНК, который содержит потенциальный сайт связывания, берут белковый экстракт или очищенный белок и ставят эксперимент по связыванию в присутствии возрастающих количеств конкурентов. Poly-dI/dC обычно используют. Вот здесь конкурент почему-то нигде не использовался, поэтому я вообще не понимаю, как с таким подходом можно было определить константы связывания, например. Они понятны определенными другими методами с помощью термофореза, так что в этом отношении все хорошо, но вот как определить константы связывания с помощью бэнд-шифта для меня совершенно не ясно. Да и константа, вот тут один пример я для себя выписал, что утверждает, что по данному электрофорезу константа связывания для специфической и неспецифической последовательности составили 88 плюс минус 12 наномолей, 120 плюс минус 50, но вот это, по-моему, вообще не разница для специфической и не специфической, 88 и 120 с перекрывающимися интервалами.

Ну это такое не очень существенное. В остальном работа, конечно, очень хорошая, масштабная, безусловно, соответствует всем требованиям докторской диссертации. Думаю, что даже выходит за уровень средних докторских диссертаций. Если особенно вспомнить, как я работал в ВАКе, какие там докторские диссертации бывают, то, конечно, это просто на порядок выше. Ну и, соответственно, те замечания, которые я сделал, ни в коем мере не влияют на общую положительную оценку работы. И в завершение я должен зачитать мантру, потому что здесь просто как на религиозной церемонии в Древнем Риме. Если одно слово пропустить, то, соответственно, надо начинать сначала.

Итак, по своей актуальности, на видении уровня проведения исследований и значения полученных результатов, Диссертационная работа Фисунова Глеба Юрьевича полностью соответствует требованиям пункта 9 положения о присуждении ученых степеней, утвержденного в постановлении правительства РФ о порядке присуждения ученых степеней 24 сентября 2013 года за номер 842 с изменениями и дополнениями, вступившими в силу 1

января 2025 года предъявляемой диссертации на соискание ученой степени доктора наук профессионал Филипп Юрьевич заслуживает присуждение ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 молекулярная биология. Спасибо за внимание.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Спасибо. Ну пожалуйста, претензии.

**Фисунов Г.Ю.:**

Ну тогда я отвечу, наверное, последовательно. Первый вопрос был о том, что нет дискуссии и что действительно поставлена масштабная задача, а получается, что как-то все обрывается. Я действительно согласен с этим. И вообще изначальная задумка была именно такая, что в конце должна получиться какая-то стройная модель всего. К сожалению, по мере написания я понял, что все-таки мы слишком мало понимаем, чтобы с какой-то претензией создавать модель регуляция микоплазмы. Все-таки все слишком сложно. Хотя, наверное, это такая подготовка, можно сказать. Я подумал, что тогда я не буду с такой претензией что-то пытаться, какую-то модель построить. Наверное, так. На мой взгляд, слишком еще мало понимания, чтобы пытаться ее строить. Поэтому пришлось потом как-то каждый пункт обсуждать, не знаю, не отдельно, но с другой стороны, все-таки мне кажется, что в каждом блоке, скажем, тоже должно быть какое-то подведение итогов, потому что тогда сложится впечатление, что это сделали, это сделали, а зачем тогда все делали. Какой-то получился компромисс между тем, что хотелось, и тем, что было реально возможно. Так, по поводу... Я ответил, наверное, на первый?

Значит, на второй вопрос. Второй вопрос был... Нет, это был третий. А второй... Ну, давайте на третий. Второй был про разобщение. Про разобщение. Наверное, здесь будет такой ответ. Наверное, эта мысль ко мне пришла слишком поздно, о том, что все это значит. То есть, когда мы с рибосомальным профилированием результаты, наверное, 2015 года, может быть, 2016. И это было некое удивление. Как-то все же учили, что непрерывный процесс, там сопряжение, наоборот в *E. coli*. В голову даже не приходило, что такое может быть только потом, я так подумал. А может быть вот тогда все выглядит логично. И здесь я согласен, да, что стоит попробовать как-то это показать. Но здесь есть еще один момент, что на самом деле мы даже пытались такой организовать работу, то есть грант подавали, но как-то не прошел. Вот с моим коллегой, который на микроскопе, собственно говоря, работал, который мог бы реально посмотреть с высоким разрешением, действительно, какие-то моменты распределения. Вот такое еще обстоятельство возникло. А так что да, я в целом согласен, действительно, это было правильно посмотреть и проверить.

Про константы. Давайте я отвечу с конца. Вот этот пример, когда константы мало отличаются. Там же есть еще константы, для него есть константы просто, без обычных условий, они там отличаются почти на порядок: 700 наномоль и больше 5 микромоль. Больше 5 в смысле, что точность метода не позволяет в совсем плохие константы уходить, где-то полпорядка. А вот это явление, и это термофорезы, это явление наблюдалось, когда мы пробовали, идея была, как найти лиганд, что транскрипционный фактор связывает и которым управляется. Возникла идея, что это нуклеозид-трифосфат. И действительно получилось, что и по EMSA, что-то происходит с комплексом, что-то происходит с

перестройкой. И по термофорезу то же самое. Вот эти термофорезные кривые, это верхняя цель, это термофорезные кривые, собственно говоря, когда просто белок, ДНК и буфер. Они отличаются здесь наглядно, то есть специфически или не специфически. Когда мы добавляем АТФ, собственно говоря, там что-то происходит с комплексом, мы пытались как-то изучать. Комплекс перестраивается здесь, какая-то уже другая ситуация. Белок как-то по-другому реагирует на ДНК, причем здесь произошло, видно, что какой-то процесс идет вначале на низких концентрациях, а потом что-то происходит, какая-то перегруппировка, и вот эта кривая, она не монотонная, она имеет пик в середине. То, о чем мы говорим, это некое наблюдение того, что лиганд, предполагаемый, как-то влияет на связывание, так что оно становится не таким, когда ничего не влияет.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Все? Да. Спасибо. Следующий оппонент Сергиев Пётр Владимирович, директор Института Белозерского МГУ, пожалуйста.

**Сергиев Пётр Владимирович (оппонент):** *(Излагает отзыв, отзыв положительный)*

Дорогие коллеги, я не буду говорить про содержание работы, что там есть, сколько страниц. На самом деле, почему эта работа очень актуальна? Естественно, не только потому, что Молликуты — это патогены, а на самом деле, потому что это приближение к созданию действительно искусственного организма, и, естественно, приближаться к этому нужно на самых простых системах. И работа Глеба Юрьевича направлена на полное понимание того, как работает минимальный живой организм. И если эта работа началась с определения того, что такое минимальный геном, то вот этот следующий шаг связан с тем, чтобы понять, с осознанием того, что геном это не все, как вот Глеб Юрьевич правильно сегодня сказал, недостаточно просто собрать минимальный набор генов, поставить их под какие-то там работающие промоторы более или менее, но важно еще осознать некий минимальный регулон, минимальную схему регуляции, которая обеспечивает функционирующую жизнь. И вот в этом смысле данная работа - это огромный шаг вперед.

Что еще мне очень понравилось в этой работе, на самом деле в ней не только получен огромный набор данных, которые абсолютно важны для дальнейшего создания минимальной жизни и полного понимания, как минимальная жизнь функционирует, но и сделаны интересные хорошие выводы, которые легко запомнить, ну и надо применять потом в создании искусственных живых. Начинается все с литобзора, и не для красного словца скажу, что мне очень понравился литобзор. Помимо фактологии того, как работают регуляторные системы Молликут, я там нашел один очень интересный вывод. К стыду своему я рассказываю на лекциях про многочисленные системы регуляции с положительной и отрицательной обратной связью, но мне не приходила в голову такая простая мысль, но в то же время хорошая, емкая, то, что системы с отрицательной обратной связью работают для хаускипинга, для базового хозяйства, а системы с положительной обратной связью работают, можно сказать, в ответе на большие вызовы, стоящие перед бактерией, то есть на адаптацию к меняющейся экологической нише. И это такой компактный, хороший вывод, с которым можно жить дальше. Что касается материалов и методов, должен сказать, что, опять же, избегая общих слов, что там очень много хороших методов было применено, методы

системной биологии. Что особенно хочется отметить, это, конечно, разработку системы генетического редактирования и манипуляции с геномом, создание векторов для вот этих клеток. Это, конечно, абсолютно потрясающее, нетривиальное и, подозреваю, очень трудоемкая история была. Я искренне поздравляю Глеб Юрьевича с тем, что он справился с созданием всей этой системы манипуляции с геномом.

Еще, ну вот я на самом деле, ну опять же опущу, что там полностью все картировано, понято, выявлены там системы регуляторов, выявлен новый регулятор. Мне понравилось. Я не знаю, почему это не включили в доклад, но, по-моему, одно из самых потрясающих открытий — это открытие трансмембранных белков, транскрипционных регуляторов и перестройщиков генома, которые чувствуют присоединение антител к поверхностным белкам микоплазмы. И это вызывает переключение классов поверхностных белков. И это вообще, мне кажется, фантастика, то есть это действительно такое новое абсолютно открытие нового регуляторного механизма и механизма передачи сигнала. Действительно, просто я огромное удовольствие получал от того, что я прочитал.

Ну, похвалив, я перехожу к недостаткам. Я их нашел 33, но не буду вас утомлять перечислением всяких ошибок, неточностей, недочетов и отсутствия информации в каких-то подписях к рисунку. Оно выходит за рамки точек, там в принципе можно найти много больше всего, но это как-то скучно, поэтому я тогда просто сконцентрируюсь на каких-то смысловых вещах. Надеюсь, Глеб Юрьевич согласится с оформительскими замечаниями. Значит, на странице 117, что минус-35 бокс при выравнивании не обнаруживается, еще можно сделать вывод, что он либо исчез в ходе дегенеративной эволюции, либо используется редко. Тут предложение, просто понятно, что минус-35 бокс узнается вполне конкретным доменом сигма-фактора, было бы интересно посмотреть, как это коррелирует.

Исчезли соответствующие домены, или он как-то мутировал, во что-то преобразовался. Про регуляцию оперона рибосомных белков, если вы заметили, было на картинке, один из них, RpsS, смотрит в другую сторону и не хочет регулироваться, как все остальные. Просто интересно, есть какие-то идеи, почему он такой особенный.

Дальше мне показалось немножко странным, поскольку у меня в институте полно людей, которые занимаются митохондриями, поэтому добавление протонного ионофора СССР, при этом происходит рост концентрации АТФ. Вроде как в эукариотических клетках, точно наоборот, он сбрасывает трансмембранный потенциал и, соответственно, АТФ не делается. Поэтому очень интересно, почему так. Для домена транскрипционного фактора обнаружен сайт связывания АТФ.

Вопрос, описаны ли структуры похожих доменов, связанных. Сделаны мутации, нарушающие потенциальный сайт связывания, и данная мутация сдвигает равновесие в сторону димерного связывания, так же, как и добавление АТФ. На мой взгляд, тут логическое противоречие. Если нарушается сайт связывания АТФ, то эффект должен быть противоположный тому, что оказывает АТФ. Тоже интересно, почему так. Да, чудесно про рибопереклюатель тиаминовый. Замечательно, что он есть, но там просто техническая вещь, показаны замечательные светящиеся пробирки, это иллюстративно, но обычно показывают какие-то количественные диаграммы с разбросами, что-нибудь более такое, ну

такое, научное, да. Ну и хотелось бы, на самом деле, в идеале видеть картинку плюс-минус тиамин с добавлением тиамин и без добавления тиамин в среду, реагирует этот переключатель или нет.

Про регуляцию рибосомных, значит, это вот регуляция по механизму обратной связи оперона рибосомных белков. Действительно, как Глеб Юрьевич правильно сказал, это увидел еще Накура в годах, по-моему, в 70-х, если не в 60-х, то есть, но и как правильно Глеб Юрьевич показал, это репрессия, то есть избыток рибосомных белков связывается и репрессирует синтез. Ваша концепция заключается в том, что не выгодно использовать базально активный промотор, а выгодно активировать промотор, который исходно работает плохо. Тут, мне кажется, неувязка. В первом случае мы говорим про репрессию на уровне мРНК, а во втором случае мы говорим про активацию. Хочется понять, какая связь. Последнее. Я вас уже, наверное, утомил.

Последнее. На самом деле, очень интересный вывод. Начну с похвалы. Тоже вывод, который можно запомнить и использовать потом на практике. Идея заключается в том, что, если брать конститутивно активные промоторы, это невыгодно, потому что большая дисперсия. Дисперсия в экспрессии между клетками. А если брать систему, регулируемую с изначально слабым промотором, активируемую, то дисперсия будет меньше. Ну, почему бы это не показать, ведь у вас же есть промоторы, которые, как вы предполагаете, так и работают, вот на том же самом графике вставить его в репортерную систему и показать тонкий пик на высоком уровне. Было бы здорово.

Но все эти придирки мои, конечно, не сказываются на высоком уровне работы. На самом деле, работа реально классная. Мне очень понравилось, я получил большое удовольствие ее читая, и действительно, там есть несколько очень фундаментальных, хороших выводов, которые просто можно запомнить и использовать на практике. А посему должен констатировать, что работа выполнена на высоком научном уровне и полностью соответствует требованиям пункта 9 положения о порядке присуждения ученых степени, утвержденного восстановлением правительства России 24 сентября 2013 года номер 842, предъявляемым диссертацией на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Глеб Юрьевич Фисунов, заслуживает присуждение искомой степени доктора биологической науки по специальности 1.5.3 молекулярная биология.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Спасибо, Пётр Владимирович. Ну так что, согласимся с замечанием?

**Фисунов Г.Ю.:**

Я могу прокомментировать, могу согласиться, у меня даже слайд есть. На какие-то замечания просто легко достаточно ответить. На первое замечание по поводу, что случилось с минус-35 боксом и доменом сигма-фактора, который его связывает – он (домен) сохраненный. И я даже могу сейчас вернуться на вот эти данные и здесь показать, что, в принципе, вот можем сравнить, если у нас есть... Вот если мы возьмем промотор, у которого, скажем, вот этот, которого есть минус-35, и вот этот, у которого его нет, все остальное то же самое. При наличии минус-35 промотор работает лучше, но не как бы

драматически лучше, но чуть лучше. То есть на самом деле он вносит вклад, конечно, но не такой существенный. А домен тоже есть. Насколько он мутантный и там что-то плохо связывает, мы не знаем. Мы не смотрели это. Можем посмотреть, наверное, будет интересно. По поводу явления АТФ и СССР. Почему так происходит, мы не знаем. Действительно, Если СССР налить выше какого-то предела, то происходит все, как и положено. Клетка теряет АТФ и умирает в конце концов. У нее есть смертельная доза, и она не очень большая. Но есть какой-то концентрационный диапазон, когда клетка выживает. Идея была в том, чтобы устроить изначально, откуда это было наблюдалось, стрессовые модели. Мы не только перечисленные использовали, но еще ингибиторы всякие. Я просто не показывал даже, т.е. там было транскрипционное профилирование на чипах. Там был СССР, там разный набор ингибиторов, не суть. В общем, есть, можно сказать, сублетальная концентрация, т.е. титровалось так, что клетки все еще выживают, т.е. они не теряют в титре, с точностью до порядка не теряют. Порядок сохраняется после воздействия, для всех воздействия. И потом выяснилось, когда мы стали с такими концентрациями работать, что это некое явление, что количество АТФ в клетке возрастает. Это явление, у меня нет объяснения, почему. Возможно, что потребление отключается, то есть какой-то есть эффект на какого-то потребителя АТФ, и может быть так. Но это было использовано явление, потом в профилировании на чипах. Потому что, если мы добавляем АТФ, по идее, если мы думаем, что АТФ — это лиганд, мы не наливаем искусственно, АТФ — это лиганд, который регулирует оперон мишень. Он должен, соответственно, активироваться на уровне транскрипции. Кто-то тоже активируется на уровне транскрипции, на уровне белка показано, на уровне транскрипции. Если сделать искусственное повышение концентрации АТФ, то оперон тоже реагирует. Все происходит так, как было предсказано.

Потом был вопрос про то, что происходит с мутантом. Я попробую тогда просто схему эту объяснить, к которой я пришел по итогам анализов совокупности результатов. То есть АТФ препятствует связыванию одного из доменов белка с ДНК. Когда мы вносим мутацию в зону контакта, это был расчет теоретический, моделирование. И вот было найдено, интересно, что оказывается есть зона, куда потенциально АТФ садится, это зона контакта вот этого домена с ДНК. Собственно говоря, вот эта зона контакта, это получается бета-полубочка, бета-лист изогнутый, который вкладывается в большую бороздку. Где-то там АТФ ему мешает связываться. Мутация, собственно говоря, была примерно в том месте направлена, чтобы, как мы думаем, помешать нормально белку связываться. И, видимо, мы как-то угадали. То есть, получается, и АТФ и мутация мешают этому домену связываться с ДНК. Да, речь про димеры, на самом деле. И вот еще есть картинка. Когда мы берем 40-членный олиг, там, конечно, белок не может... На самом деле, если посмотреть, их только два могут разместиться, если связывание однодоменное, у них происходит связывание. А если длинный фрагмент ДНК, то там их может 3 сидеть. Получается, что у нас на самом деле не димер, не классический транскрипционный фактор, который образует димер сначала, а потом димером связывает. А у нас ситуация другая. У нас связывает белок двумя доменами, внутримолекулярный димер получается. А когда мы видим димерный, вот этот комплекс, который, по-моему, димеру соответствует, это ситуация, когда белок одним НТН-доменом сидит на ДНК, а второй домен, он не связан. Кратко подытоживая, что и мутация и АТФ

работают в одну сторону, потому что они мешают связываться. Какие еще вопросы были, я уже забыл.

**Сергиев П.В. (оппонент):**

Про репортерную конструкцию с активированием.

**Фисунов Г.Ю.:**

Здесь можно только согласиться, что стоит такое попробовать. Единственное, что активаторов у нас известных не так уж много, точнее один. Ну да, я согласен. А с тиамином я покажу. У меня есть картинка с этим самым. Только там, по-моему, не с тиамином, а просто с его наличием и отсутствием. Нет, сейчас.

**Сергиев П.В. (оппонент):**

Наличием или отсутствием рибосвича у вас. Да, это есть.

**Фисунов Г.Ю.:**

Наличием и отсутствием рибосвича есть. Согласен. Стоит добавить. Была идея, когда мы уже соберемся, найти еще какое-то количество регуляторов, для них сделать такой обзор, пока руки не дошли, если можно так сказать. Я согласен с этим замечанием.

Можно уточнить, Петр Владимирович?

**Сергиев П.В. (оппонент):**

У вас была картинка со столбиками, один столбик.

**Фисунов Г.Ю.:**

А, понял, понял. Это, наверное, вот это. Он недостоверно получился, я так понимаю. Если кто-то со звездочками, это все те, кто прошли критерий достоверности, А этот, видимо, был померен недостоверно. Он вниз, но недостоверно.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Третий оппонент Чернов Владислав Моисеевич, руководитель Казанского института биохимии и биофизики. Пожалуйста.

**Чернов В.М. (оппонент):** *(Излагает отзыв, отзыв положительный)*

Во-первых, уважаемые коллеги, спасибо за возможность подробно познакомиться с этой работой. И, наверное, вот в моем случае, наверное, третий оппонент — это вообще лишний. Потому что работа уже разобрана полностью и двумя оппонентами, и докладом, и ответами на вопросы. Но, тем не менее, я все-таки несколько слов скажу. Ну, во-первых, про актуальность. Да, конечно, минимальная клетка. Очень интересовала всегда, еще в 1984 году профессор Моровиц из НАСА в США кинул такой клич в научное сообщество, что вот микоплазма — это та клетка, которая минимальная для самостоятельного существования, и поэтому если мы проведем инвентаризацию всех белков, всех генов, то мы сможем понять некую логику жизни. Ну вот, до сегодняшнего дня прошло уже почти сколько, 40 лет, а логика жизни так и не познана. И это доказывает и сегодняшняя работа, что хоть и раскопали какие-то молекулярные механизмы регуляции, но тем не менее, что-то объяснить

до конца невозможно. Конечно, это нас продвигает к тому, что мы можем создавать синтетические организмы, всё, но опять-таки пока на сегодняшний день такой синтетический организм, который бы обладал собственным, мягко говоря, в кавычках разумом, создать ещё трудно.

Отзыв у меня написан на 10 страницах, он представлен на сайте совета, можно ознакомиться с ним. Всё то же самое, все те же слова добрые хорошие значимости работы я не буду их повторять чтобы не перехвалить автора и если можно перейду сразу замечания некоторые уже здесь прозвучали и опять-таки замечания, касающиеся там качества рисунка рисунков там подписи это все такая мелочь, которую конечно уже не исправить поскольку это все в тираже, но учесть в дальнейшей работе можно. И я остановлюсь на некоторых таких более весомых. Ну, например, обзор литературы. Да, он написан изумительно. В нем сведены данные, которые известны на сегодняшний день по регуляции работы генов у бактерий. Но, мне кажется, несомненным или очевидным недостатком является отсутствие... есть заключение в обзоре литературы... отсутствие в этом заключении посылок к цели работы. Должно быть некое такое обобщение что вот столько-столько известно, но вот это осталось неизвестным и поэтому поставили такую-то цель. Вот тут как бы этого не было. Обзор литературы со своим заключением немножко отдельно отстоял от сути работы.

Учитывая многокомпонентность главы «результаты и обсуждения» стоило бы в конце каждого ее раздела также дать вывод и переход связку, а также сделать для этой главы заключение, в котором была осуществлена логическая сшивка всех блоков главы и представлена интегральная схема регуляции экспрессии генов минимальной клетки в контексте потенциала новых открытых автором возможностей для рационального дизайна промоторов синтетического генома и перехода к инженерной биологии. Ну, тут тоже понятно, как бы из названия видно, что это сравнительный анализ, а вот итог глобального анализа так и не был подведен в работе. Опять-таки, во введении диссертант подчеркивает, что его работа — это попытка дать ответ на три вопроса. Как задать конститутивный уровень активности промотора на модели *Mycoplasma gallisepticum* с помощью рационального дизайна его последовательности? Второе, зачем нужны оставшиеся консервативные регуляторы экспрессии генов? И третье, как показать, исчерпывается ли регуляторный репертуар только гомологами уже известных белков и регуляторных РНК? В отсутствие ответа на эти вопросы, переход к инженерной биологии невозможен, так как оказывается невозможна такая задача, как рациональный дизайн промоторов синтетического генома. Цитата закончилась. Но вот, к сожалению, ожидаемого подведения итога выполненного исследования в контексте обозначенных вопросов так и не последовало.

Используемое диссертантом определение «Неадаптивный ответ в случае значительного расхождения результатов транскрипции и трансляции у *Mycoplasma gallisepticum* в условиях теплового стресса» представляется не вполне корректным. Речь идет о неожиданном для исследователей ответе этой бактерии на стресс, то есть о неописанных ранее неизвестных механизмах. На протяжении всей истории изучения, микоплазма, конечно, не раз удивляла исследователей своей необычностью, но об этом я могу говорить часами.

Также, на мой взгляд, формулировка цели исследования, провести системный анализ организации транскрипционного аппарата и регуляции транскрипции минимальной природной клетки на модели бактерий класса Молликут, не вполне корректна для определения цели, поскольку еще Аристотель сказал, что цель — это то, ради чего нечто существует. И поэтому в данном случае работа все-таки нацелена на выявление особенностей организации транскрипционного аппарата и регуляции транскрипции минимальной природной клетки на модели бактерий класса Молликут. А сравнительный анализ — это ей в помощь для выявления.

Но опять-таки в работе достаточно много опечаток, но какая работа без этого опять-таки тоже меня немножко покорила эти штуки: штуки белков, штуки генов, но не знаю так, наверное, может быть привычно Глеба Юрьевича.

И я зачитаю свое Заключение. Считаю, что диссертационная работа Фисунова Глеба Юрьевича «Системный анализ механизмов координации экспрессии генов минимальной клетки на модели бактерий класса Молликут» является законченной квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы, связанной с пониманием молекулярной машинерии минимальной клетки, а именно выяснением особенностей организации транскрипционного аппарата и регуляции транскрипции минимальной природной клетки на модели бактерий класса молекул. По актуальности выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, объёма и достоверности результатов диссертация соответствует требованиям раздела 2, положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением правительства в действующей редакции, предъявляемым докторским диссертациям. А сам автор, Фисунов Глеб Юрьевич, заслуживает присуждение степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 молекулярная биология. Ну и простите, что я так мало сказал о достоинствах работы, поскольку все это уже было сказано не мной. Спасибо.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Так, Глеб Юрьевич.

**Фисунов Г.Ю.:**

На большинство замечаний я тут могу только согласиться, потому что действительно уже мы не можем менять текст, что-то дописать. Но все-таки скажу по поводу того, что не хватает в итоге какого-то глобального вывода. Вообще это планировалось, хотелось как-то его сделать. Но в итоге было понятно, как бы я по ходу дела понял, что недостаточно знания, понимания, информации, чтобы его сделать.

По поводу того, что в введении нет посылки. Наверное, это упущение. Я как-то пытался в плане работы Вентера сравнение с минимальным геномом сделать. То, что все-таки минимальный геном синтетический не дал ответа на такие вопросы. Наверное, надо было как-то лучше подчеркнуть. А с остальными, я думаю, могу только согласиться.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Спасибо. Так, кто желает выступить? Дискуссию открываю. Все ясно? То есть, все поняли, все одобрили, поэтому я предлагаю счетную комиссию. Состав.

**Габибов А.Г.:**

Нет, я хочу выступить.

**Мирошников А.И. (председатель):**

А, да, пожалуйста.

**Габибов А.Г.:**

Все-таки докторская диссертация, правильно сказал Роман Гербертович, и требования другие, и нужно какое-то глобальное осмысление, что нам помогли сделать оппоненты. Я должен сказать, что Глеб Юрьевич докладывал в нашем институте, причем неоднократно. Хорошо или неплохо, не знаю, но на семинаре белковых и пептидных технологий, который у нас организовал Вадим Тихонович. И в общем, вот доклад, который слушали мы здесь, в положительную сторону резко отличается от того, с чего мы начали. Сейчас, так сказать, действительно понятно, что, в общем, в этой диссертации сделано. Я, вы знаете, должен сказать, что по неким маркерам, которые, ну, они у каждого свой, у меня они, может быть, не все выражаются диджитально, но я могу сказать, что я точно считаю, что Глеб Юрьевич ученый. И поэтому мы не ошибемся, если проголосуем за то, чтобы ему присудили в ВАКе (у нас институт совета ВАКовский, мы подчинены, так сказать, регуляции ВАК), присудили степень доктора биологических наук.

Он очень активно отбивался от моих вопросов, многие вопросы, которые здесь поднимались, в частности, мне очень приятно, что был поднят вопрос, касающийся АТФ, я бы его задавал, думаю, что с другой стороны, но вот приятно, что у такого нашего известного исследователя молодого и члена Академии Петра Владимировича, он возник. Дело в том, что диссертация, я бы сказал, выполнена на примере микоплазмы, то есть она все-таки может быть функционально существенно расширена, и надеюсь, что это не последняя административная точка в деятельности научной Глеба Юрьевича.

Я призываю всех проголосовать «за». Хотя Глеб Юрьевич не сотрудник нашего института, нам очень приятно, что мы смогли рассмотреть эту ситуацию всецело на наших советах. У нас очень серьезно проходят все, так сказать, предзащитные мероприятия и сегодня, мне кажется, что не могу оценивать, может у других членов совета более резкое отношение, Мне кажется, что сегодня всё прошло в достаточно академических рамках, и мы можем это зафиксировать. Спасибо.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Предлагается счетная комиссия в составе Безуглова Владимира Виленовича, Ажикиной Татьяны Леодоровны и Олейникова Владимира Александровича. Пожалуйста, приступаем к голосованию. А, да, еще заключительное слово, простите, забыл.

Так, насколько я понимаю, вы уже сказали благодарности, но вам слово на всякий случай предоставляю.

**Фисунов Г.Ю.:**

Да, тогда еще раз поблагодарю, в первую очередь, научного консультанта. Благодарю сотрудников, с которыми я работал на протяжении многих лет, пока эта вся работа не была сделана. Это и коллеги из ФНКЦ ФХМ, где я долгое время работал, и из НИИ СБМ, где я теперь работаю.

**Мирошников А.И. (председатель):**

Спасибо. Так, коллеги, прошу голосовать.

*(Идет тайное голосование).*

**Олейников В.А. (учёный секретарь):**

Так, коллеги, значит, счетная комиссия закончила работу. Результаты подсчета голосов тайного голосования по диссертации Глеба Юрьевича Фисунова: присутствовало на заседании 23 члена совета, роздано бюллетеней 23, оказалось в урне 23, результаты: **за 22, против нет, не действительно 1.**

**Мирошников А.И. (председатель):**

Утверждаем результаты голосования *(результаты голосования утверждены единогласно)*

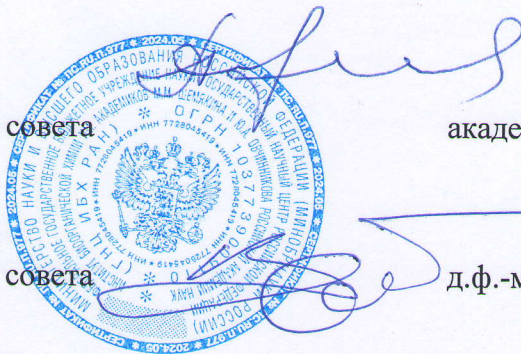
Да, замечания по проекту заключения совета?

*(Долгих Д.А. вносит незначительные замечания по оформлению заключения. С учетом этих замечаний заключение совета принято единогласно)*

**Мирошников А.И. (председатель):**

Коллеги, значит, заседание закончено. Мы поздравляем защитившегося. Спасибо.

Председатель  
диссертационного совета



академик РАН Мирошников А.И.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников В.А.