

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д 002.019.01 при ИБХ РАН
«25» июня 2020 года

Защита диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
Кондратьевой Лии Германовны

**по теме: Роль регуляторных мастер генов в развитии рака
поджелудочной железы**

Специальность 03.01.03 – молекулярная биология

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д 002.019.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 25 июня 2020 года.

Председатель диссертационного совета
академик РАН

Иванов В.Т.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор физико-математических наук

Олейников В.А.

Из 30 членов совета присутствует 21 человек, из них докторов по профилю диссертации – 6.

1. Академик РАН	Иванов Вадим Тихонович	(02.00.10)
2. Д.физ.-мат.н.	Ефремов Роман Гербертович	(02.00.10)
3. Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(03.01.06)
4. Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(03.01.06)
5. Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(03.01.06)
6. Академик РАН	Габибов Александр Габибович	(03.01.06)
7. Академик РАН	Деев Сергей Михайлович	(03.01.03)
8. Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(03.01.03)
9. Член-корр. РАН	Завриев Сергей Кириакович	(03.01.06)
10. Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(03.01.06)
11. Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(03.01.03)
12. Академик РАН	Мирошников Анатолий Иванович	(03.01.06)
13. Д.б.н.	Патрушев Лев Иванович	(03.01.06)
14. Д.х.н.	Румш Лев Давыдович	(03.01.06)
15. Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(03.01.03)
16. Академик РАН	Свердлов Евгений Давидович	(03.01.03)
17. Д.х.н.	Смирнов Иван Витальевич	(02.00.10)
18. Член-корр. РАН	Цетлин Виктор Ионович	(02.00.10)
19. Д.х.н.	Шапаронов Михаил Иванович	(02.00.10)
20. Д.б.н.	Шпаковский Георгий Вячеславович	(03.01.03)
21. Д.х.н.	Ямпольский Илья Викторович	(02.00.10)

Председатель: Дорогие коллеги, доброе утро! Мне докладывают, что у нас есть все основания приступить к выполнению повестки дня сегодняшнего заседания диссертационного совета. Как вы знаете, сегодня две защиты запланированы, и есть ли какие-то соображения по выполнимости/невыполнимости, желаете ли изменения какого-то? Надеюсь, нет. Не должно быть. Не вижу. Не очень легко видеть, но не видно. Приступаем к исполнению нашей повестки дня. Итак, речь идет о защите Кондратьевой Лией Германовной кандидатской диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Владимир Александрович, материалы личного дела давайте.

Ученый секретарь: Значит, Кондратьева Лия Германовна, Российская Федерация, окончила биологический факультет МГУ в 2014 году по специальности "Биохимия". В 18м году окончила аспирантуру при Институте Биоорганической Химии. ИБХ РАН, короче. С 15го по 19й год - инженер-исследователь, а с 19го года по настоящее время - младший научный сотрудник лаборатории структуры и функций генов человека ИБХ. Кандидатский экзамен по специальности "Молекулярная биология" сдан с оценкой "отлично", работа выполнена в лаборатории структуры и функций генов человека ИБХ РАН, научный руководитель диссертационной работы - Чернов Игорь Павлович, зав. лабораторией нашего института, по теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 10 статей и 12 тезисов докладов конференций. Объявление о защите, автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя, а именно 27 марта 2020 года. Все необходимые документы в деле есть.

Председатель: Нет оснований сомневаться в том, что все корректно. Нет замечаний присутствующих? Не вижу. А посему, я даю слово диссертанту для доклада, время - 20 минут, стандартно.

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Добрый день, уважаемые члены диссертационного совета, уважаемые оппоненты, коллеги, все присутствующие. Разрешите мне представить свою кандидатскую диссертацию, посвященную роли регуляторных мастер-генов в развитии рака поджелудочной железы.

(Излагает основные положения диссертационной работы)

Председатель: Спасибо за доклад. Давайте прибавим свет. Есть ли у присутствующих вопросы к докладчику? Да, Николай Владимирович, прошу.

Бовин Николай Владимирович: Вы в своей вступительной части ничего не сказали про механизм действия мастер генов, буквально несколько предложений, что, собственно, известно, как эти мастер гены свою работу делают? Это через белки делается, через РНК или с помощью каких-нибудь X-лучей? Вот, хотя бы что-то скажите на эту тему.

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Спасибо большое за вопрос. Мастер гены - это транскрипционные факторы, которые связываются с промоторными элементами или с регуляторными элементами других генов, которые уже конкретно отвечают за дифференцировку клеток, за их дальнейшее фенотипическое развитие.

Председатель: Про механизм ничего не хотите сказать? Вопрос был про механизм, я правильно понял?

Бовин Николай Владимирович: Да, я не получил ответа.

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Про механизм воздействия на эмбриональные клетки, на раковые клетки?

Бовин Николай Владимирович: По всем. Как активность проявляется, как получается механизм?

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Они являются транскрипционными факторами, которые взаимодействуют с какими-то регуляторными элементами именно в геноме, их какие-то комбинаторные взаимодействия вызывают то, что начинают экспрессироваться гены, которые определяют клеточную судьбу. Скажем так. Я, может, не поняла вопрос?

Председатель: Ну ладно, что есть, то есть. У кого еще вопросы есть? Прошу.

Ямпольский Илья Викторович: Я, может, упустил из доклада, вы каким образом квантифицировали, вот, экспрессию?

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): С помощью ПЦР в реальном времени.

Ямпольский Илья Викторович: - Ага. То есть, у вас были библиотеки кДНК, из образцов? И потом вы поднимали в ПЦР в реальном времени конкретный ген, да? Который вас интересует. Но, если у вас были библиотеки на руках, не проще было бы их сделать какой-то NGS, да? И посмотреть не на какие-то выбранные гены, а у вас был бы полный массив данных. Таким образом, вы себя ограничили искусственно, возможно? Может, там другие гены важны, а вы выбрали только эти, как бы, и только их смотрите, да? При том, что материал позволяет вам посмотреть на все образцы кДНК?

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Да, спасибо большое за замечание, я полностью с ним согласна, что можно было бы, наверное, сделать и NGS, но, дело в том, что у нас было очень много образцов и это очень такая трудоёмкая, затратная работа. Но мы исследовали экспрессию не только этих генов, только конкретно в моей работе это про мастер гены, также были исследованы уровни экспрессии - в ходе большого проекта - эпителиально-мезенхимальных свойств и ряд других генов.

Председатель: Еще вопросы? Похоже, вопросы иссякли. Правильно понимаю? Похоже,

иссякли. Тогда можете немножко отдохнуть. Переходим к заслушиванию отзывов. Владимир Александрович, что у нас вначале, отзыв организации, в которой выполнена работа, ведущей организации, да? И если есть - на автореферат.

Ученый секретарь: Я не помню, руководитель научный, там где-то должен выступить.

Председатель: Вы правы, я еще должен дать слово научному руководителю, я дам после того, как мы про отзывы.

Ученый секретарь:

(зачитывает заключение организации, где выполнена работа, заключение положительное)

Хорошо, значит, начнем с отзывов. Ну, во-первых, заключение организации, где выполнена работа. Работа выполнена в нашем институте, в ИБХ РАН, заключение нашего института: во-первых, конечно, речь идет о соискателе, что она в 2014 году окончила биофак МГУ. Далее мы в начале нашего, так сказать, заседания заслушали уже некие биографические данные диссертанта. Научный руководитель - Чернов Игорь Павлович, это Лаборатория структуры и функций генов человека. Это наш институт. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета, еще в 2014 году, и было обсуждение. По итогам обсуждения, принято следующее, что диссертационная работа Кондратьевой представляет завершённое комплексное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом, методологическом и экспериментальном уровне, направленная на решение актуальных задач современной молекулярной биологии, исследовании роли мастер генов эмбрионального развития поджелудочной железы, в развитии рака поджелудочной железы. Ну, дальше конкретизируется то, что было выполнено, личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии, в планировании и проведении экспериментов, обработке и анализе полученных данных. Основные экспериментальные данные были получены лично соискателем, за исключением данных по работе *in vivo*, которые были проведены совместно с сотрудниками лаборатории белковой инженерии ИМГ РАН. Содержание диссертации соответствует выбранной отрасли науки, это биологические науки специальности «03.01.03 –Молекулярная биология». Соответственно, диссертация соответствует положениям и, таким образом, диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «03.01.03 –Молекулярная биология». Принята на открытом заседании Отдела геномики и постгеномных технологий, присутствовало 21 человек, результаты голосования: 20 за, против нет, воздержался один. Ну, соответственно, указан номер протокола. Подписано: кандидат биологических наук

Алексеев и зам. директора ИБХ РАН Илья Викторович Ямпольский. Это заключение организации.

(Далее ученый секретарь зачитывает отзыв ведущей организации, отзыв положительный).

Дальше - отзыв ведущей организации. Это «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Радиологии» Минздрава России и, соответственно, отзыв полностью положительный. Пишется: подчеркивается актуальность темы о том, о той важности рака поджелудочной железы, разработка методов ранней диагностики рака поджелудочной железы и способов эффективного лечения пациентов является насущной задачей, диссертационная работа построена на концепции, согласно которой в патогенезе злокачественных новообразований существенную роль играют, так называемые, «мастер гены», занимающие вершину в структуре иерархии регуляции генов, связанных с жизненным циклом и дифференцировкой клетки. Диссертационная работа ставит целью изучение потенциальной роли регуляторных генов, отвечающих за программы эмбриогенеза поджелудочной железы в развитии рака поджелудочной железы и влияние этих генов на метастатический потенциал опухолевых клеток. Ну, современный характер и актуальность сомнений не вызывают. Степень обоснованности и достоверность результатов: работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, автором использован комплекс самых современных методов клеточной молекулярной биологии и геномной инженерии. Ну, далее, опять же, то, что мы слышали по сути диссертации. Новизна: работа включает в себя комплекс оригинальных исследований, в рамках которых охарактеризована экспрессия ключевых генов-регуляторов развития поджелудочной железы, в образцах нормальной поджелудочной железы, фетальной поджелудочной железы и образцах рака поджелудочной железы. Результаты – научно-практическая значимость: имеет существенное значение для развития фундаментальных представлений о патогенезе рака поджелудочной железы. Замечания: в автореферате диссертации присутствуют немногочисленные опечатки и стилистические неточности, как, например, «клетки-предшественники поджелудочной железы», раздел автореферата, отражающий новизну и практическую значимость работы, содержит, на наш взгляд, избыточную информацию, детализирующую методики и полученные результаты. Но данные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой научной ценности представленной диссертации. И в заключении пишется, что диссертация Кондратьевой является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям положений о присуждении ученых степеней и этот отзыв был обсужден и утвержден на семинаре отделения Прогноза эффективности консервативного лечения

Московского Научно-Исследовательского Онкологического Института им. Герцена, филиала Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Радиологии». И, соответственно, подписано ведущим научным сотрудником, доктором биологических наук Кармаковой Татьяной Анатольевной и утвержден, соответственно, зам. генерального директора этого института Костиным А.А.. Ну, то есть, практически замечаний нет.

Председатель: У вас есть необходимость ответить на замечания? Согласны. Принято. И, ну, на автореферат есть, да, отзывы?

Ученый секретарь: Отзывов на автореферат поступило в диссертационный совет три, все отзывы положительные, все отзывы без замечаний. Ну, отмечается, что актуальность и новизна в достаточной мере отражены в тексте и сомнений не вызывают, опубликовано десять научных статей по материалам работы, подписано: кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии института медико-биологических проблем Российской Академии Наук Ратушный Андрей Юрьевич - без замечаний. Отзыв на автореферат, опять же, ну, достаточно подробно здесь, так сказать, повторяются достижения автора, большим достоинством работы является часть, посвященная исследованию эффекта сверхэкспрессий мастер-гена RDX1, на клетки линии рака поджелудочной железы. Ну и далее еще, так сказать, указаны достижения автора и, соответственно, подписано: научный сотрудник лаборатории структурно-функциональной организации хромосом института биологии гена, кандидат биологических наук Ковина Анастасия Павловна. Ну и третий отзыв, тоже без замечаний, тоже, так сказать, хороших слов, подписано: кандидат химических наук Данилкович Алексей Викторович, научный сотрудник лаборатории фармакологической кинетики нашего института.

Председатель: Ну, мы принимаем к сведению все эти отзывы, еще, значит, Игорь Палыч, есть возможность охарактеризовать своего подопечного - диссертанта. Прошу.

Чернов Игорь Павлович: Да, уважаемый председатель, уважаемые члены ученого совета, коллеги. Ну, мне говорить про Лию Германовну очень просто, потому что мы очень давно знакомы, она уже работает в нашем институте восемь лет. То есть, она, собственно, проходит классический путь, свойственный для молодого ученого. Появилась она, будучи еще студенткой и делая курсовую работу, потом сделала здесь и дипломную работу, вот, ну, а потом поступила в аспирантуру и, собственно, работать над той работой, которую она сейчас докладывала. Я должен сказать, что, на мой взгляд, она за это время приобрела очень много знаний и умений, необходимых для того, чтобы в дальнейшем делать, я надеюсь, успешную научную карьеру. У нее есть, опять-таки, на мой взгляд,

очень важные для молодого исследователя черты, по крайней мере, она работает с большим удовольствием и интересом и ей важно, что получится в результате ее работы, потому что, к сожалению, далеко не всегда это бывает. У нее есть еще одно свойство, которое, так сказать, кажется мне очень ценным - она умеет параллельно делать несколько дел. И это не значит, что она все дела делает плохо, она все дела делает очень ответственно и, в результате, продуктивность ее работы, на мой взгляд, очень высока, чего, на самом деле, не хватает многим, на мой взгляд, начинающим ученым. Хочу еще отметить то, что Лия Германовна очень с большим интересом относится к получению новых знаний, то есть она прекрасно умеет следить за литературой, делать правильные выводы и главное - что у нее просто какая-то такая, даже я бы сказал, излишняя, может быть, тяга несколько для освоения новых методов, вот, не буду говорить, там, детально и подробно какие, но, в частности, находясь в сложной ситуации, которая была, последнее время, связана с распространением коронавируса и экспериментальная работа была, так скажем, все-таки, скорость ее была несколько притушена, да и приходилось находиться дома, Лия даром времени не теряла и она получила, как это сказать правильно, даже не знаю, диплом по поводу математических методов, как раз, современных, это то, о чем говорил, вот, Илья Викторович, то есть, мы надеемся, будем делать это в дальнейшем, касательно обсчетов современных методов массивированного секвенирования другого, так что теперь, можно сказать, появилась еще некий специалист, который умеет это делать и будет это делать самостоятельно. Вот. Что еще хочу сказать: у нее тоже есть еще такое свойство - и она его делает тоже с удовольствием, что очень важно - она очень хорошо умеет работать с молодежью, со студентами, то есть, она, фактически, за время работы здесь, дважды уже являлась руководителем бакалаврских работ, ее подопечные прекрасно защитили свои работы, вот, на мой взгляд, это тоже очень важная черта, поскольку, естественно, нужно уметь и главное - хотеть обучать новых людей, новых сотрудников, то есть поднимать их квалификацию. То, что касается Лии как человека, который работает в коллективе, я считаю, что она прекрасно, во-первых, вписалась в коллектив, у нее замечательные отношения, у нее достаточно легкий и позитивный характер, который, на самом деле, привлекает, как людей, которые с ней непосредственно работают, так и коллег других. Вот, еще обязательно хотел бы я рассказать тот факт, что Лия, на самом деле, умеет не просто хорошо работать, она, на самом деле, особенно последнее время, умеет не просто выполнять поставленную задачу, но еще и формулировать собственные задачи, вот, могу сказать так, что Лия написала там, первый грант, но, поскольку она не была кандидатом наук, да, ей нельзя было быть руководителем, но грант был получен и, собственно, я считаю, что это некий тоже такой критерий, который показывает о том, что

человек не только умеет хорошо работать и хорошо выполнять эксперименты, но еще планировать, так сказать, и, главное - хорошо это формулировать, так, чтобы это было... Имело позитивный результат. Вот, ну, это вот, пожалуй, основные черты, которые я хотел бы отметить, да, ну и, конечно, на мой взгляд, что за эти долгие восемь лет, Лия стала не просто важным и нужным членом коллектива, но еще и, в общем-то сформировалась полностью, как молодой начинающий ученый. Все. Спасибо.

Председатель: Спасибо за характеристику, мы обязательно учтем, ну а теперь переходим уже к официальным оппонентам. Профессор Прасолов Владимир Сергеевич, заведующий лабораторией, в Институте Молекулярной Биологии.

Прасолов Владимир Сергеевич:

(Излагает отзыв. Отзыв положительный. Отзыв прилагается)

Спасибо, уважаемые коллеги, мне приятно быть оппонентом этой работы, по двум причинам: потому что уже много лет моя лаборатория занимается молекулярным исследованием механизмов канцерогенеза и влиянием определённых генов на развитие опухолей. И поэтому, мне было чрезвычайно интересно и, что важно, познавательно принять участие в качестве оппонента в этой работе, потому что и на предзащите и в процессе подготовки к этому заседанию, я узнал много для себя интересного. Но, прежде всего, если я позволю себе не перечислять все то, что было прекрасно в показанном докладе и выводах, с которыми я совершенно согласен, вот выделяется то, что эта работа не вырвана как-то из контекста злокачественных исследований, исследований злокачественных клеток и процессов, а очень хорошо и умно были выбраны модели - именно здоровые клетки, эмбриогенез и, собственно, исследования уже злокачественных клеток и присущего им эпителиально-мезенхимального перехода. Сам такой подход позволяет изучить, действительно, логические изменения и понять, вот, весь процесс, что чрезвычайно важно как для целых направлений в фундаментальной биологии, так, как мы, вот, видим, могут иметь и вполне определенные практические выходы. А вот здесь мне кажется чрезвычайно важным было доказательство того, что рекапитуляция не является необходимым процессом. И это замечательная вещь, потому что многие диагностики как раз и построены на выявлении таких генов, измерении степени их экспрессии и так далее. Это, я считаю, совершенно замечательное наблюдение, не на таком уж редком, а достаточно, к сожалению, широко распространенном злокачественном заболевании, и мне кажется, эти находки являются очень хорошим заделом для дальнейшего исследования. И вот это тоже, несомненно, всегда важная вещь, потому что, заканчивая свое выступление любой оппонент говорит: «оно является цельным, законченным» и, к сожалению, нередко,

когда оно действительно является законченным. То есть, что-то наблюдали и - ну, замечательно, это что-то новое. В данном случае, я вижу, что тут целое громадное поле деятельности и это очень важно. А теперь, вот, мне кажется, вполне логичным был и выбор мастер генов. Конечно, если провести вот это мета-секвенирование, то можно наблюдать еще что-то. Но тут важно, и это было достаточно хорошо показано на схеме, то, что те гены, которые были выбраны, они же являются, как бы, хабами. Правда ведь, они связаны и мы понимаем, что это существенно, потому что, рассматривать какую-нибудь сигнальную цепь в отрыве от других вещей, это, довольно-таки, на мой взгляд, тупиковая вещь. Она может быть в каких-то примитивных организмах, там, в бактериях, может быть и заслуживает такого пристального изучения - единичная цепь вне связи с другими - если речь идет о создании, скажем, или анализе продуцентов какого-то полезного вещества. Но если мы погружаемся в какой-то сложнейший процесс, куда ни ткни, не обязательно злокачественный, мы видим, что у клетки широкая, не всегда еще понятная, но цепь или сеть взаимодействий, которые очень тонко регулируются и мне кажется, что, да, можно было и больше, но и то, что было найдено здесь, это очень интересно. Ну, здесь достаточно подробно говорили уже о вот этом переходе, о метастазировании и, опять же, это очень интересно, да, мы знаем, что ген PDX1, он очень важен, но тут видно, что - на клетках было показано и на *Danio rerio*, есть четкие указания, что это ген может способствовать подавлению метастазирования. Что, опять же, очень интересно, потому что можно посмотреть каким образом это происходит. К тому же, если мы все ждем, в рамках, вот, персонализированной, персонифицированной медицины, каких-то новых, принципиально новых препаратов для борьбы с такими вещами, то, значит, вполне можно себе представить использование оверэкспрессий или сверхэкспрессий, как мы говорим, этого гена, в попытках борьбы с этим заболеванием. Мне кажется, что сделан большой задел, который позволит разобраться, может быть и в такой вещи, как ранняя диагностика, потому что, как справедливо говорила сама соискатель, это страшное заболевание. Причем, я несколько раз видел людей на последних стадиях рака этой железы - это страшные муки, сопровождается, как правило, очень болезненными процессами, которые пытаются забить наркотиками в больнице, с тем, чтобы человек, как-то, не очень страдал. Вот, к сожалению, никто заранее не делает каких-то вещей, скажем, КТ, которое позволяет обнаружить какие-то признаки или, там, кисты, которые часто сопряжены с этим. Вот, мне кажется, что, продолжением или параллельным большим направлением, с теми исследованиями, которые, мне кажется, будут проводиться и дальше авторами, то, было бы здорово, если бы удалось как-то нащупать, ранние признаки метастазирования и вообще самого заболевания. Вот на этом я хотел бы закончить, но, если говорить о самой

диссертации, о труде напечатанном, то, вот тут, на мой взгляд, есть, конечно, небольшие шероховатости, связанные, может быть, с нарушением каких-то стилистических особенностей, там в одном рисунке, может быть, не совсем правильно, расположенные по возрастанию гены экспрессий, но это все мелочи. И, как ни странно, я скажу парадоксальную, может быть вещь, но наличие таких, вот, может быть, шероховатостей говорит о том, что труд-то был написан самим. Потому что, знаете, я помню, отец мне, в свое время, когда я был маленький еще, он говорил, что все кандидатские диссертации лучше докторских, потому что кандидатские пишут доктора, а докторские - кандидаты. Так вот, видно, что, значит, Лия вложила в это многое и эти все замечания, конечно, носят, я бы сказал, ну поскольку постольку нужно что-то сказать, потому что, если скажешь, что все хорошо, то значит, не очень внимательно смотрел. И я хочу сказать, что это никоим образом, такие мелкие вещи присущи всем нам и мы сами уже, так сказать, не молодые люди, тоже уже заражены каким-нибудь англицизмами или жаргоном лабораторным - это естественно. Но я хочу поздравить и Лию и ее руководителей с тем, что выполнена прекрасная работа с использованием широкого арсенала или большого арсенала, лучше сказать, современных методов и, вот, использование *Danio rerio* для, вот, тех опытов, которые нужны - тоже замечательно. Я хочу поздравить вас с хорошим исследованием и конечно тут я написал все, последний нужный параграф с перечислением тех пунктов постановлений правительства, которые выполнены. Я считаю, что работа прекрасная, она может безусловно войти в зачет и я думаю, что сама Лия безусловно заслуживает присуждения искомой степени. Спасибо.

Председатель: Спасибо вам. Лия Германовна, я не понял, у вас есть необходимость защищаться сейчас, выходить с ответом на замечания или нет. Ну, предоставляю вам право решить.

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Только поблагодарить.

Председатель: Приняли к сведению, то, что там говорилось о шероховатостях, о которых вы упоминали.

Прасолов Владимир Сергеевич: То, что - я сейчас скажу – это то, что и мои все орлы в лаборатории делают, «экспрессия». Очень часто речь идет о экспрессии на уровне транскрипции, а подается так, что - не специально - но пишут, что, как будто - и мы уже понимаем - речь идет уже, как бы, о белке, хотя никто его не анализировал. Но это такая вещь, которая сплошь и рядом. И эта, кстати, такая путаница связана с тем, что в англоязычной литературе «*expression of the protein*», а у нас так не говорят, потому что у нас, все-таки более жестко привязано, если речь о белке, то надо говорить о трансляции

или синтезе именно белка. Мы говорим «экспрессия», в русскоязычной литературе – «экспрессия гена». Вот, а не белка. Ну, вот. То же самое, здесь. Много таких мелких вещей, которые, на самом деле, если ты в теме, то ты понимаешь, о чем речь, но, если ты, так сказать, абсолютно незнаком с нашим языком, то тут могут быть какие-то непонимания.

Председатель: Владимир Сергеич, все понятно, спасибо.

Прасолов Владимир Сергеевич: Да-да, спасибо.

Председатель: Дальше у нас, у меня в повестке написано, что Александр Сергеевич Соболев, второй оппонент, участвует в заседании онлайн. Это как понимать? Мы будем зачитывать его отзыв, а он будет наблюдать за этим, либо он будет нам в микрофон как-то?

Ученый секретарь: Нет-нет-нет, сейчас он подключит микрофон, я надеюсь.

Соболев Александр Сергеевич: Вы меня слышите сейчас?

Председатель: Ну, слышим, не очень громко, правда, но слышим.

Соболев Александр Сергеевич: Хорошо, спасибо.

Председатель: Вот так лучше.

Соболев Александр Сергеевич:

(Излагает отзыв. Отзыв положительный. Отзыв прилагается)

Да. Хорошо. Уважаемый Вадим Тихонович, уважаемые коллеги, я хотел бы остановиться, во-первых, на актуальности работы, которая, очевидно, не вызывает особых сомнений, но некоторые моменты мне хотелось бы подчеркнуть. На примере, скажем, такой страны, как Соединенные Штаты, здравоохранение которой трудно считать, так сказать, отстающим или что онкологи там не являются совсем уж не передовыми. Вот, например, пятилетняя выживаемость от всех онкологических заболеваний в Соединенных Штатах в 70-е годы была на уровне 49%. А, вот, с 2007 по 2013 - уже 69%, то есть очевидный рост эффективности терапии онкологических заболеваний. В то же время, что касается конкретно рака поджелудочной железы, то в 70-е годы пятилетняя выживаемость, там, в Соединенных Штатах, составляла 3%, а с 2007 по 2013 - 9%. То есть, рост-то налицо, но цифры абсолютно другого значения и очень маленькие. То есть, это совершенно очевидно говорит о том, что ситуация чрезвычайно сложна. И, при этом, это нередкое заболевание - рак поджелудочной железы. Поэтому, исследования, особенно фундаментальные исследования, которые провела Лия Германовна, представляют большой, существенный интерес. Из тех результатов, которые Лия Германовна получила, я бы хотел особенно

выделить два момента, два блока результатов. Первый, который я считаю достижением даже методологическим, это то, что она убедительно показала, что, вот, по крайней мере, в контексте тех выбранных ею мастер генов и конкретно рака поджелудочной железы, не происходит рекапитуляции экспрессии, до эмбриональной экспрессии тех мастер генов, о которых идет речь. Вот тут я бы хотел специально остановиться на этом вопросе, потому что, собственно, идея о рекапитуляции, также, как и ряд других идей, она возникает волнами, интерес к рекапитуляции в разных очень областях науки. Ну, особый пик интереса пришелся на XIX век, и особенно много на эту тему было написано и сказано Эрнстом Геккелем, который даже, так сказать, изобрел некий биогенетический закон, мысль которого состояла в том, что индивидуальное развитие, онтогенез, это есть рекапитуляция повторения филогенеза. И эта идея, в общем, муссировалась очень долгое время, пока не стало очевидным, что, собственно, такого закона нет. Ну, там нужны специальные оговорки. Потом был всплеск интереса в контексте психологии даже, что, в общем-то детское развитие, как бы, есть рекапитуляция истории человеческой. А вот XX век и начало XXI века, я бы сказал, в этом контексте характеризуется интересом в области онкологии, молекулярной онкологии, в частности - рекапитуляция эмбриональных генов в экспрессии. Вот тут приходит на ум очень интересная работа крупнейшего физика Фримена Дайсона, который оставил этот мир, как раз в этом году на 97м году жизни. Он делил научных работников и вообще, исследование науки даже, на несколько групп - была у него такая статья, называемая «Афины и Манчестер». Собственно, в основном, физики, с его точки зрения, преимущественно, являются унификаторами, людьми, в своей работе старающимися свести к каким-то уже известным базовым принципам и законам явлений, которые они изучали. И их прямая противоположность - биологи, которые являются диверсификаторами, и, как он писал, унификатор - талантливый унификатор - радуется, что после него, вот те какие-то явления природы, которые он изучал, становятся проще. А диверсификатор, наоборот, радуется, что вселенная кажется несколько сложнее, после того, как он свои исследования провел. А вот молекулярная биология, которой занимаются очень многие из присутствующих здесь (по специальности «Молекулярная биология» защищается Лия Германовна), она просто находится на стыке нескольких наук, в том числе, физики и биологии, поэтому разрываются многие исследователи между, вот, унификацией и диверсификацией. И вот то, что удалось показать Лие Германовне - это то, что, в общем-то, такой подход - концептуально-модификационный, в данном случае, по всей видимости, по крайней мере, в рамках призванных ею мастер-генов и конкретно рака поджелудочной железы - вот такой подход оказывается неочевидным в применении. Поэтому, очень важный момент, на мой взгляд, вот этот результат рассматривать в плане

методологическом. И поэтому я особое внимание хотел бы уделить и привлечь ваше внимание именно к этому аспекту. Второй момент - это то, что удалось соискателю - Лие Германовне - показать, что мастер ген PDX1 может представлять особый интерес в контексте метастазирования. И здесь, как уже Владимир Сергеевич говорил, предстоит большая и очень интересная работа. Я прошу обратить внимание, что ситуация, таким образом, становится не проще, а сложнее, что чрезвычайно интересно, полезно и, я бы сказал, очень эвристично. Вот эти два момента, о которых я только что говорил, на мой взгляд, представляют особый интерес, но хотелось бы это особенно подчеркнуть и, вслед за Владимиром Сергеевичем, поздравить соискателя и поздравить Игоря Павловича, ее руководителя, вот с такими весьма увлекательными и интересными выводами. Ну, как положено оппоненту, я хотел бы также несколько слов сказать о том, что есть ряд вопросов к этой работе, я имею в виду мелкие замечания. Ну, как всякая интересная работа, она, естественно, тоже порождает вопросы. Я сейчас хотел бы просто их зачитать, чтобы быть в этом отношении точным. Первая группа вопросов: значит, нет четкого обоснования выбора именно тех мастер генов, которые Лия Германовна Кондратьева исследовала. Она, к сожалению, ограничилась одной фразой в диссертации на 25й странице и аналогичной фразой в автореферате на 4й странице. Я прочитаю эту фразу из диссертации: «Среди таких потенциальных мастер генов дерегулированных у человека, мы выделили потенциальные мастер регуляторные гены PDX1, ну и там далее их перечень». И в автореферате, как я уже сказал, аналогичная фраза. Я не хочу сказать, что я сомневаюсь в этом выборе, но, исходя из, так сказать, общих положений, в том числе и для диссертаций, крайне важно было бы, на мой взгляд, написать, пусть несколько абзацев, почему именно эти гены и каковы мотивы такого выбора. Вот это одна группа вопросов или, скорее, один вопрос. Далее: автор объясняет нам отсутствие рекапитуляции мастер-генов, заложенного в изначальную гипотезу диссертации, в том числе, обильным стромальным компонентом опухолей поджелудочной железы. Вопрос такой: предпринимались ли Лией Германовной попытки каким-то образом оценить его наличие - я имею в виду стромального компонента, его долю в исследованных образцах. Ну и, наконец, одно небольшое замечание, что некоторые методики написаны не подробно, что может затруднить их воспроизведение, ну, в частности, методики проведения пролиферативного теста и анализов, выполненных с помощью проточной цитофлуориметрии. Ну, как очевидно следует из этих вопросов и мелкого замечания, они сути работы никак не затрагивают. Как я уже говорил, это отличная работа, вполне соответствующая всем тем требованиям, ну, это написано в моем отзыве с соответствующими номерами положений и уточнений, требованиям предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «Молекулярная биология» и конечно Лия Германовна вполне заслуживает присуждения этой ученой степени. Спасибо за внимание.

Председатель: Спасибо, Александр Сергеевич за проведенную работу и сделанный отзыв, а Лию Германовну приглашаю ответить на вопросы и замечания.

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Спасибо большое за отзыв и, касательно первого вопроса, по поводу выбора мастер генов, я согласна с замечанием, мы действительно как-то упустили этот момент в диссертации, мы обсуждали это очень активно, но именно при написании диссертации, упустила этот момент. Мы выбирали эти гены на основании данных литературы о том, что именно эти гены являются самыми ключевыми, и при их нулевых мутациях поджелудочная железа вообще не развивается. Соответственно, для генов PDX1, PTF1a, GATA4 если нулевые мутации в обоих аллелях, то поджелудочная железа вообще не закладывается, а если есть мутации нулевые в генах SOX9 и HNF1b, то, чуть на более поздних стадиях, но также не развивается ни экзокринная часть, ни эндокринная часть. Вот, отсутствие других транскрипционных регуляторов поджелудочной железы, таких как FOXA2, NGN3, NR5A2 и других, связанных с ними факторов, они приводят к отсутствию только какого-то определенного компартмента, вот, и не влияют на развитие остальной части поджелудочной железы. Это по первому замечанию. По второму замечанию, касательно оценки количества стромы в опухоли: наличие большого стромального компонента - это одно из возможных объяснений отсутствия рекапитуляции, но оно может быть с этим и не связано. Вот, возможно, рекапитуляции нет именно по тем причинам, из-за гетерогенности или из-за стромы мы его не обнаружили, а, возможно, его в принципе и нет. У нас есть еще данные о том, что гены SOX9 и GATA4, они еще, в принципе, являются такими мастер регуляторами энтодермы развития, и они также влияют на развитие рака легкого, и мы проводили такой же сравнительный анализ экспрессии генов в образцах рака легкого, для которого тоже показано, что стромальный компонент большой, и вот там рекапитуляция, как раз, есть. Вот, а касательно вопроса, оценивали мы как-то или нет, мы тоже это долго обсуждали, но, поскольку, однозначного какого-то количественного маркера выявить не удалось, мы не оценивали количество стромы. И о методиках – я согласна, что недостаточно подробно описала методы, вот, спасибо большое, что заметили.

Председатель: Спасибо. Нам осталось провести, так называемую, общую дискуссию. Кто хотел бы добавить к тому, что мы слышали, в плане достоинств и недостатков? И вообще, как голосовать. Евгений Давидович, да? Прошу. Давайте к микрофону. Евгений Давидович, да.

Свердлов Евгений Давидович: Уважаемый председатель, коллеги, я, во-первых, эмоционально восхищен достижениями современных технологий, когда оппонент сидит у себя где-то, допустим, в бункере и спокойно рассказывает и дискутирует, участвует в дискуссии, это выглядит потрясающе. Но теперь я хотел бы несколько слов сказать о Лие и моих впечатлениях от ее работы. К счастью, я не руководитель и многие элементы этой работы делались уже после меня, в частности, я увидел элемент математической обработки корреляции между экспрессиями гена, это уже, собственно, Лиин вклад творческий, в эту работу, но главное, что я хотел бы сказать - и это прозвучало и у одного и у другого оппонента. Я очень благодарен оппонентам, они сделали очень профессиональный и глубокий анализ работы и заметили два очень важных ее элемента. Я всегда оцениваю работу, в первую очередь, по тому, сделано ли в ней какое-то новое, принципиально новое открытие. Пусть небольшое, но принципиально новое. У Лии в работе таких новшеств два. Во-первых, это PDX1, как ингибитор метастазирования, потенциальный ингибитор, если строго говорить, потому что доказывать это нужно на пациентах, но на моделях это потенциальный ингибитор метастазирования, и это новое. Это открывает некую практическую перспективу, которая также должна исследоваться предварительно, открывает практическую перспективу, о которой говорил Владимир Сергеевич: использование PDX1, как потенциального терапевтического средства в рамках персонализированной медицины. У тех пациентов, у которых этот уровень снижен, можно пытаться подавлять метастазирование – основную причину гибели при этом виде рака – введением либо генно-терапевтическим, либо просто введением белкового препарата пытаться подавлять раннее метастазирование. Это, хотя и небольшое, но открытие с перспективой достаточно разумной и практически важной. И закрытие. Закрытие концепции, что в любом виде рака ключевыми являются гены, которые являются ключевыми также в эмбриогенезе, и поэтому, исследуя, сопоставляя эмбриогенез и канцерогенез, можно находить потенциальные терапевтические мишени, потому что, обратно начинают экспрессироваться те гены, которые работали при эмбриогенезе, а потом выключались, они, при канцерогенезе начинают снова включаться, это рекапитуляция. У нас до этого в лаборатории на двух видах рака процесс рекапитуляции был продемонстрирован - это рак легкого и рак пищевода, а тут, когда мы начали пытаться применить эту концепцию к раку поджелудочной железы, то оказалось, что нет рекапитуляции. Но это закрытие, которое влечет за собой далеко идущие следствия. Сейчас совершенно стало очевидно и это стало очевидно уже когда Лия практически сделала свою работу, что диагноз рака поджелудочной железы, он подразумевает, по-видимому, несколько разных видов рака, которые ведут своё происхождение от разных

эмбриональных клеток и мы работали с пациентами, у которых происхождение рака поджелудочной железы никак не устанавливалось и это вообще крайне трудно установить. И поэтому, как Лия сказала, рекапитуляция не наблюдалась, может быть - это гипотеза, естественно - по чисто техническим причинам, мы работали на смеси рака, каждый из которых рекапитулирует свои гены, а все вместе дают некий смешанный, нерекапитулятивный, скажем так, результат. Это ставит вопрос о том, что проблема требует дальнейшего исследования, а я, чтобы не распространяться дальше, хочу сказать, что вот это одно из тех закрытий, за которым могут последовать дальнейшие открытия. Руководитель достаточно подробно охарактеризовал Лию, я могу добавить, что Лия - человек очень инициативный, у нее быстрый ум, она очень быстро схватывает процессы, происходящие вокруг нее и делает из них свои выводы, она не боится спорить с руководителями, даже если у них высокие титулы, она не боится высказывать свое мнение и часто это мнение оказывается правильным, что радует. Это сложившийся научный работник, безусловно, на мой взгляд, очень достойный искомой степени. Еще я хотел бы сделать два комментария, очень коротких, я понимаю, что время идет. Один это... я, пожалуй, один только сделаю, второй вовлечет нас в ненужную дискуссию, только один. Создалось, мне показалось, у некоторых создалось такое впечатление, что на вопрос о механизме работы мастер генов Лия не ответила, но это мое такое впечатление, я хотел бы сказать, что она ответила очень точно, что это фактор транскрипции, который включает экспрессию генов, которые вовлечены в регуляцию дальнейшего развития, гены включаются мастер регуляторами. Соответственно, просто это сказывается недостаток умения популярно объяснить, для широкой аудитории, но для профессионала она дала очень точный ответ. Заключая, я хочу еще раз попросить ученый совет проголосовать за Лию, как за квалифицированного специалиста, достойного присуждения ученой степени кандидата биологических наук. Спасибо.

Председатель: Спасибо, Евгений Давидович. Кто-нибудь еще хотел бы добавить к тому, что мы слышали? Не вижу. Даю слово диссертанту для заключения дискуссии. Лия Германовна, прошу.

Соискатель (Кондратьева Л.Г.): Уважаемый председатель, члены диссертационного совета, уважаемые оппоненты, все присутствующие, благодарю вас всех за внимание, оказанное к моей диссертации и хотела бы выразить благодарность диссертационному совету за возможность защититься, за разбор, за дискуссию научную, персональную благодарность хотела бы выразить ученому секретарю, Владимиру Александровичу, а также Татьяне Игоревне за то, что в процессе подготовки к диссертации решали все возникающие на каждом шагу проблемы. Еще хотела бы высказать огромную

благодарность оппонентам глубокоуважаемым - Владимиру Сергеевичу и Александру Сергеевичу за подробный разбор и за то, что согласились оппонировать. За то, что присутствуете сегодня здесь, благодаря вам диссертация состоялась. Хотела бы выразить огромную благодарность своему научному руководителю, Игорю Павловичу, за то, что всему меня научили, за помощь, за поддержку, за все, за участие в моей жизни. Огромную благодарность хотела бы высказать Евгению Давидовичу, за доброту, за добрые слова, которые вы мне сказали, за то, что являетесь нашим идейным вдохновителем, делитесь с нами научными идеями, я очень рада, что вы в меня поверили, мне это очень ценно. Я бы хотела поблагодарить весь коллектив Лаборатории структуры функций генов человека за помощь в работе, за постановку экспериментов, за их планирование, за критический взгляд, за замечания, спасибо вам огромное. И хотела бы поблагодарить своих родных и близких, семью, за поддержку, терпение. Спасибо вам большое.

Председатель: Спасибо. Я так понимаю, что вы все, что хотели, сказали, я правильно понял? Двигаемся дальше. Дальше мы должны для голосования избрать счетную комиссию, у меня тут уже есть наметки, согласованные, я надеюсь, без регалий, имён, отчеств: Безуглов, Румш и Олейников. Есть ли какие-то отводы? Самоотводов не будет. Давайте проголосуем для порядка, кто за то, чтобы в данном составе счетную комиссию избрали? Так, есть ли против? Есть ли воздержавшиеся? Поскольку я не вижу ни против, ни воздержавшихся, я считаю, что мы единогласно избрали данную счетную комиссию и обычно, как правило, перед тем, как объявлять перерыв, я спрашиваю еще раз ученый совет, есть ли предварительные замечания? Нам еще предстоит проголосовать по поводу проекта заключения. Ну, Николай Владимирович частенько нам такие замечания формулирует, но не факт, что это каждый раз должно быть.

Бовин Николай Владимирович: Каждый, каждый.

Председатель: Обязательно каждый раз, да? Ну, давайте.

Бовин Николай Владимирович: Будем считать, что это добрая традиция. У меня очень короткое замечание, ничтожное почти - самый верх страницы 6, вторая строка: «Получение таких данных по человеку является» и так далее. Ну, как-то это режет слух. «Данных по человеку» - тут надо как-то более научно сформулировать.

Председатель: Ну и есть предложения, как это редактировать? Ну, давайте так: мы будем голосовать по данной поправке, учитывая, что она сделана. Нет у вас возражения чуть-чуть поработать над этой редакцией? Я надеюсь, таких возражений нет, они над ней поработают, согласуют с Николаем Владимировичем и мы считаем, что у нас подготовлен вариант заключения.

