

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01 НА БАЗЕ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки ИНСТИТУТА
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. академиков М.М.ШЕМЯКИНА и
Ю.А.ОВЧИННИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20 мая 2015 г. № 6

О присуждении **Акопову Сергею Борисовичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Структурно-функциональный анализ энхансерных и инсуляторных систем регуляции транскрипции» по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология принята к защите 28.01.2015 г., протокол № 1 диссертационным советом Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10; Приказ Минобрнауки России от 15 февраля 2013 г. № 75/НК).

Соискатель Акопов Сергей Борисович 1957 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Влияние высокой температуры на биосинтез белков скелетных структур клеточного ядра» защитил в 1987 году в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории структуры и функции генов человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории структуры и функции генов человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Научный консультант - доктор химических наук, профессор, академик РАН

Свердлов Евгений Давидович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики РАН, советник РАН.

Официальные оппоненты:

1. Янковский Николай Казимирович, чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И.Вавилова Российской академии наук, зав. лабораторией анализа генома;
2. Кочетков Сергей Николаевич, чл.-корр. РАН, д.х.н., профессор, зав. лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук;
3. Рысков Алексей Петрович, чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор, зав. лабораторией организации генома Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена РАН

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского Отделения Российской академии наук, г. Новосибирск в своем положительном заключении, подписанном Зенковой Мариной Аркадьевной, д.б.н., профессором, зав. лабораторией биохимии нуклеиновых кислот, указала, что диссертационная работа Аكوпова Сергея Борисовича соответствует требованиям "Положения о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), а сам диссертант заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология.

Соискатель имеет 55 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 25 работ общим объемом 23 печ. листа, опубликованных в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях. В публикациях представлены обзоры по методам картирования регуляторных элементов в протяженных последовательностях и полных геномах, а так же обоснование стратегии функционального картирования, результаты экспериментальной идентификации и картирования энхансер-подобных элементов, инсуляторов и сайтов связывания с

фактором CTCF. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации, в которые автор внес основной либо существенный вклад:

- 1). Akopov, S.B., V.M. Ruda, V.V. Batrak, A.S. Vetchinova, I.P. Chernov, L.G. Nikolaev, J. Bode, E.D. Sverdlov. 2006. Identification, genome mapping, and CTCF binding of potential insulators within the *FXVD5-COX7A1* locus of human chromosome 19q13.12. *Mamm. Genome* 17: 1042-1049.
- 2). Vetchinova, A.S., S.B. Akopov, I.P. Chernov, L.G. Nikolaev, E.D. Sverdlov. 2006. Two-dimensional electrophoretic mobility shift assay: identification and mapping of transcription factor CTCF target sequences within an *FXVD5-COX7A1* region of human chromosome 19. *Anal. Biochem.* 354: 85-93.
- 3). Акопов, С.Б., Л.Г. Николаев, О.Ю. Тырсин, А.С. Рузов, Е.Д. Сverdlov. 1997. Идентификация и характеристики 14 последовательностей китайского хомячка, предпочтительно связывающихся с ядерным матриксом. *Биоорганич. химия* 23: 727-731.
- 4). Akopov SB, Nikolaev LG, Khil PP, Lebedev YB, Sverdlov ED. 1998. Long terminal repeats of human endogenous retrovirus K family (HERV-K) specifically bind host cell nuclear proteins. *FEBS Lett* 421(3):229-233.
- 5). С.Б.Акопов, И.П.Чернов, Т.Вальстрем, М.Б.Костина, Г.Кляйн, М.Хенрикссон, Л.Г.Николаев. 2008. Идентификация участков узнавания для белков системы Мус/Мах/Мхд на хромосоме 19 человека путем селективного связывания. *Биохимия* 73: 1569-1579.
- 6). E. S. Kotova, S. B. Akopov, E. D. Sverdlov, L. G. Nikolaev. Transcription factor CTCF and mammalian genome organization. 2014. *Biopolymers and Cell.* 30, 260–272.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента чл.-корр. РАН Янковского Н.К. Отзыв положительный. Содержит следующие замечания: 1) при селекции инсуляторных последовательностей и анализе инсуляторной активности CTCF-связывающих последовательностей геномной ДНК человека была использована клеточная линия СНО, полученная из клеток яичников китайского хомячка; следовало бы проверить эти последовательности на предмет инсуляторной активности и в человеческих клетках; 2) некоторые инсуляторы содержали повторяющиеся элементы, что может указывать на роль этих повторов в создании доменов с независимой регуляцией генной экспрессии; следовало бы более подробно обсудить механизмы проявления их инсуляторной активности для более детальной интерпретации полученных данных и установления специфичности данных эффектов.
2. Отзыв официального оппонента чл.-корр. РАН Кочеткова С.Н. Отзыв положительный. Содержит следующие замечания: в дополнение к проведенным исследованиям определенный интерес представил бы анализ энхансерной

активности LTR с делетированным промотором и НРЭ.

3. Отзыв официального оппонента чл.-корр. РАН Рыскова А.П. Отзыв положительный. Содержит следующие основные замечания, носящие не принципиальный характер, а направленные на выяснение некоторых теоретических понятий или методических деталей: 1). Каков механизм взаимодействия энхансера, инсулятора и промотора в кольцевых ДНК? 2). Говорится, что в геноме человека имеется 30 000 участков связывания с белком CTCF (стр. 36). Но эти участки найдены и в Alu-элементах, которых в геноме человека 1 млн. копий. Нет ли противоречия? 3). Почему для проверки энхансерной активности этого фрагмента использовали промотор SV40, а не какой-либо слабый промотор, например промотор ТК-гена вируса простого герпеса?

4. Отзыв ведущей организации, составленный д.б.н. Зенковой М.А. Отзыв положительный. Содержит следующие замечания: использование линии клеток яичников китайского хомячка для поиска и картирования инсуляторов среди последовательностей человеческого генома, а не одной из линий клеток человека.

5. Отзыв на автореферат д.б.н., профессора Закияна Сурена Манасовича, зав. лабораторией эпигенетики развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием большого количества публикаций в соответствующей сфере исследований. Их высокая квалификация позволяет объективно оценить научную и практическую ценность диссертации

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработана концепция функционального картирования регуляторных элементов геномов эукариот; предложены оригинальные методы идентификации и картирования цис-регуляторных элементов в геномах эукариот, таких как энхансеры, инсуляторы и сайты связывания с транскрипционными факторами; предложен принцип двумерного сдвига электрофоретической подвижности фрагментов ДНК, на основе которого были разработаны методы поиска внутри

длинных геномных последовательностей ДНК как участков связывания конкретных факторов транскрипции, так и ядерных белков вообще; метод позволяет находить участки связывания еще не идентифицированных белков.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что предложенная стратегия функционального картирования и разработанные методы идентификации и картирования цис-регуляторных элементов вносят вклад в расширение представлений о механизмах регуляции транскрипции на уровне геномов эукариот.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные методы идентификации и картирования регуляторных элементов могут быть использованы в широком спектре структурно-функциональных, генетических и медико-биологических исследований геномов, проводимых в ведущих научных центрах РАН, таких как ИБХ им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, НИИ ФХБ им. А.Н.Белозерского МГУ, ИМБ им. В.А.Энгельгардта РАН, ИБГ РАН, ИМГ РАН и др.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для экспериментальных работ использовано сертифицированное оборудование, современные люминометры, спектрографы, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Достоверность и обоснованность результатов обеспечена использованием методов научного исследования, адекватных цели, задачам, объекту и характеру работы, а так же была подтверждена получением сходных результатов при проведении аналогичных работ на других объектах.

Личный вклад соискателя состоит в том, что он принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов. Весь экспериментальный материал получен лично автором и руководимыми им аспирантами и студентами, за исключением экспериментов по гибридизации *in situ*, выполненных совместно с сотрудниками Института биологии гена РАН С.В. Разиным и О.В. Яровой. Анализ полученных данных проведен лично соискателем, кроме того, подготовка основных публикаций по диссертационной работе выполнена лично или при активном участии автора.

На заседании 20 мая 2015 г. диссертационный совет принял решение присудить

Акопову Сергею Борисовичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 7 докторов наук (по специальности рассматриваемой диссертации 03.01.03 - молекулярная биология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 25, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета
академик РАН

В.Т. Иванов

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор физ.-мат. наук

В.А. Олейников