

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
доктора биологических наук Лябина Дмитрия Николаевича
на тему: «Регуляция синтеза Y-бокс-связывающего белка 1
и его роль в экспрессии генов»
по специальности 1.5.3. «молекулярная биология»**

Белок YB-1 принадлежит к большому семейству ДНК-/РНК-связывающих белков, имеющих домен холодового шока, сообщающий им способность реагировать на стресс, вызванный понижением температуры, но актуальность и научная значимость структурного и функционального изучения этого белка главным образом определяется его мультифункциональностью. Участвуя в регуляции транскрипции многих генов, YB-1 оказался основным белком информосом и задействован в сплайсинге клеточных РНК, процессинге и сортировке miRNA, ядерно-цитоплазматическом транспорте тРНК. Взаимодействуя с белками, он принимает участие в репарации ядерного и митохондриального геномов и обнаружен в органеллах внутриклеточных мембран. Эта множественность в значительной степени определяется наличием в структуре YB-1 «внутренне неупорядоченных» структур, способных адаптироваться к взаимодействию с разными партнёрами. Изучение таких белков представляет особый интерес не только для структурной и функциональной биологии, но и для понимания закономерностей их эволюции. В этом отношении, особую ценность имеют полученные Дмитрием Николаевичем данные, свидетельствующие о гетерогенности транскриптов и белковых продуктов гена *YBX1*, обусловленных наличием внутригенного промотора в первом интроне и активностью неканонического стартового кодона в 5'НТО. Полифункциональность YB-1, следовательно, поддерживается не только вариабельностью структурных модулей белка, но и эволюционно закреплённым присутствием дополнительных регуляторных элементов.

Диссертационная работа хорошо оформлена и документирована. Она изложена на 316 страницах машинописного текста. Основная часть содержит 4 таблицы и иллюстрирована 80 рисунками. Ещё одна таблица и 5 очень объёмных рисунков размещены в Приложении. Основными главами диссертации являются Введение (6 стр.), Обзор литературы (82 стр.), «Материалы и методы исследования» (44 стр.), «Результаты и обсуждение» (118 стр.) и «Выводы». В «Списке цитируемой литературы» указано 532 ссылки.

Введение состоит из 12 разделов. Актуальность изучения YB-1 в нём аргументируется участием этого белка во многих клеточных процессах, а исследование регуляции его биосинтеза, как способ поиска новых путей прикладного использования. Целесообразность комбинированного использования омиксных технологий обоснована возможностью оценить сопряжённость регуляторных функций YB-1 и его паралога YB-3. В соответствии с этими направлениями сформулирована отражённая в названии цель проведённого исследования, а также 8 конкретных задач. Они включали: выяснение роли белка hnRNP Q в регуляции трансляции мРНК YB-1; разработку подходов для оценки уровня синтеза YB-1 в культивируемых клетках с поиском условий, влияющих на этот процесс; поиск ответов на вопросы о возможности авторегуляции уровня продукции YB-1 и синтеза его изомеров, а также оценку участие этого белка в регуляции экспрессии гена, кодирующего YB-3.

Кроме этого, был проведён сравнительный анализ транскриптомов и транслатомов клеток в условиях суперпродукции YB-1, в клетках с нокаутом гена *YBX1*, генов обоих паралофов и в клетках с восстановленной экспрессией каждого из них. Полученные данные сформулированы в виде 6 положений, выносимых на защиту.

Во Введении адекватно отражена научная новизна проведённого исследования, а также практическая значимость полученных результатов. Есть раздел, посвящённый Методологии и Методам исследования, в котором обращается внимание на то, что биосинтез белков и мРНК с полученных генно-инженерных конструкций был исследован не только в бесклеточных системах трансляции, но и в культурах эукариотических клеток. Сообщается, что достоверность результатов обеспечивается использованием современных измерительных приборов и методов статистического анализа, а также проверкой всех генно-инженерных конструкций прямым секвенированием. О высоком уровне апробации полученных результатов свидетельствуют 13 докладов, сделанных на профильных конференциях, а в разделе «Личное участие автора в проведении исследований» указано, что в совместных работах ему принадлежит ключевая роль в выборе методов исследования, постановке задач, анализе литературы, интерпретации полученных данных.

Очень большой **Обзор литературы** включает 6 разделов и короткое Заключение. В первом разделе, кроме небольшой исторической справки о том, как динамично менялись представления о биологической роли YB-1, содержится информация о консервативности этого белка, о наличии у него бактериальных гомологов и паралофов в клетках млекопитающих. Основная часть раздела посвящена анализу данных о доменной структуре YB-1 и краткой характеристике его многочисленных функций. Во втором разделе обсуждаются известные способы регуляции функциональной активности YB-1. Он содержит информацию о множестве посттрансляционных модификациях этого белка, о его внутриклеточной локализации и о влиянии некодирующих РНК (в основном длинных) на активность YB-1. Большой третий раздел посвящён обсуждению вопроса о том, каким образом регуляторный потенциал YB-1 проявляется на клеточном и организменном уровнях. В нём последовательно обсуждаются часто противоречивые данные о роли YB-1 в эмбриональном развитии, в пролиферации клеток, в клеточном старении, в переходе к апоптозу, в адаптации клеток к стрессу, в процессах (де)дифференцировки и в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов. Особое внимание уделено данным о количестве, активности и локализации YB-1 в клетках различных опухолей.

Непосредственное отношение к содержанию проделанной работы имеет четвёртый раздел, в котором суммированы данные о механизмах регуляции транскрипции гена *YBX1* и трансляции его мРНК. Масштаб сложности полноценного понимания этих процессов отражает информация о том, что по уже имеющимся данным Chip-seq с промоторной областью этого гена может связываться «более 300 различных факторов транскрипции». Для оценки значимости полученных в диссертационной работе результатов важно, что уровень экспрессии гена *YBX1* зависит от пролиферативной активности клеток, и имеет разную динамику изменения в клетках разных тканей, но паттерны тканевой специфичности у млекопитающих оказались похожими. Транскрипция *YBX1* может активироваться двумя проксимальными энхансерами, а в промоторной области локализованы сайты связывания многих факторов транскрипции. В пятом разделе

обсуждается возможность использования YB-1 в качестве диагностического средства и терапевтического агента. Завершающий раздел тоже имеет прямое отношение к проведённому исследованию, т.к. в нём обсуждаются два паралога YB-1, один из которых (YB-3) представлен двумя сплайс-вариантами. Приводятся данные, свидетельствующие о способности YB-3 быть активатором генов пролиферации и репрессором генов, кодирующих белки дифференцировки, т.е. на транскрипционном уровне функционировать аналогично YB-1. В конце Обзора есть короткое Заключение, акцентирующее внимание на перспективности изучения регуляции биосинтеза YB-1 на разных уровнях с использованием современных технологий.

Глава **Материалы и Методы** содержит подробное описание 47 методов, которые позволили выполнить работу на очень высоком методическом уровне. Об объёме проделанной экспериментальной работы весомо свидетельствует число генно-инженерных конструкций, которые потребовались для её выполнения. Так, всего было использовано более 60 разных плазмид/векторов, но около 50 плазмидных конструкций были специально получены для выполнения проведённого исследования. Дизайн и способ их получения, также как протоколы синтеза модельных матриц детально описаны. Автор привёл очень полезный для понимания список 37 модельных мРНК с краткой аннотацией. Их простое перечисление, вместе со списками антител и праймеров заняло около 11 страниц. У меня нет замечаний к описанию экспериментальной части работы, хотя формулировки типа: «3'НТО мРНК YB-1 получали ПЦР-амплификацией pBluescript II SK YB-1 WT с помощью праймеров...», «кДНК Fluc была получена ПЦР-амплификацией pSP36TLuc(A50) с помощью праймеров...» и «кДНК 3'НТО мРНК YB-1 вырезали из pBluescript II KS #1 эндонуклеазами рестрикции BglII и NotI» (стр. 90 и 91) вызвали замешательство. Очевидно имелись в виду фрагменты ДНК, содержащие указанные участки генома.

Результаты и их Обсуждения изложены двумя частями по 4 раздела в каждой. В первой части обсуждаются результаты изучения процессов регуляции трансляции мРНК YB-1, но её первый раздел является вводным и в нём приведены ранее полученные автором данные. На их основании была построена простая модель реципрокного контроля трансляции мРНК двух мажорных белков мРНК YB-1 и PABP, и они послужили отправной точкой для изложения материала следующего раздела. Так как ни одно из утверждений этого раздела не вынесено в перечень защищаемых положений и не сформулировано в виде вывода, думаю, что его размещение в результативной части диссертации, а не в Обзоре, не следует рассматривать как нарушение требований к оформлению докторских диссертаций.

Второй раздел посвящён изучению роли белка hnRNP Q. Он формировал индуцированные ультрафиолетом сшивки с мРНК YB-1 и был обнаружен в комплексе с иммобилизованным регуляторным фрагментом 3'НТО мРНК YB-1. Ингибиторное влияние hnRNP Q на трансляцию мРНК YB-1, коррелирующее со стимуляцией связывания белка YB-1, было установлено с использованием бесклеточной системы трансляции на основе лизата ретикулоцитов кролика, и полученные данные адекватно отражены в Выводе 2.

Большой третий раздел посвящён изложению результатов, полученных при изучении регуляции синтеза YB-1 в культивируемых клетках высших эукариот и тканях кролика. В пилотных экспериментах были определены уровни присутствия в клетках белка YB-1 (иммуноблоттинг) и его мРНК (Нозерн-блоттинг), а также разработан экспресс-метод

анализа распределения мРНК между полисомами и свободными мРНК с использованием 50% «сахарозной подушки» для их разделения. Это позволило выявить низкую корреляцию между содержанием белка и мРНК YB-1 в разных клеточных линиях и тканях с активностью трансляции, что предполагало наличие дополнительных способов регуляции, не отражающихся на количественном содержании этих продуктов. Поэтому был адаптирован метод метаболического мечения YB-1, способный детектировать только вновь синтезированный белок и зарегистрировать синтез YB-1 даже в клетках с высоким содержанием свободных, т.е., предположительно, неактивных мРНК.

Следующей задачей стало изучение авторегуляции синтеза YB-1, для которого были использованы клетки HeLa и метод дифференциальной детекции эндогенного YB-1 и рекомбинантного белка, кодируемого плазмидой. Ожидаемого уменьшения в клетках количества эндогенного YB-1 в ответ на экспрессию рекомбинантного белка зарегистрировать не удалось, но метод метаболического мечения, также как более сложный эксперимент с использованием клеток HEK293TΔYB-1, плазмиды с рекомбинантным геном YB-1 и конструкции, содержащей ген люциферазы с 5'- и 3'-нетранслируемыми областями мРНК YB-1 позволили его зарегистрировать, что является одним из самых ярких результатов работы и весомо свидетельствует о способности YB-1 ингибировать свой синтез. Результаты этой серии экспериментов отражены в первом выводе диссертации.

Так как количество YB-1 в клетках/тканях коррелирует с их пролиферативной активностью, была поставлена серия экспериментов, направленных на выяснение вопроса о том, что является причиной этой зависимости: пролиферативный статус или плотность клеточной популяции. Так как активность трансляционного аппарата клеток HeLa не зависела от плотности популяции; биосинтез YB-1 уменьшался с увеличением конfluenceности клеток HeLa и NIH3T3, а выход этих культур из состояния голодания по факторам роста выявил обратную зависимость, автор сделал революционный, но закономерный вывод о зависимости синтеза YB-1 от скорости клеточного деления. Предположение об участии киназ сигнального пути mTOR в специфическом подавлении синтеза YB-1 было подтверждено с использованием ингибиторного анализа, а для доказательства влияния mTOR на взаимодействие YB-1 с 5'НТО его мРНК была использована репортёрная мРНК люциферазы светлячка, содержащая разные комбинации 5'- и 3'НТО. Результаты этих экспериментов отражены в третьем выводе, но роль 5'НТО в восприятии регуляторного сигнала была изучена ещё детальнее.

Так, с использованием конструкций, содержащих 5'НТО мРНК YB-1 разной длины, было установлено, что ближайших к стартовому кодону 36 нуклеотидов мРНК YB-1 достаточно для подавления трансляции. Так как при ингибировании mTOR-киназ подавляется в первую очередь кэп-зависимая трансляция, в условиях разных стрессов была определена эффективность связывания 5'НТО с факторами инициации трансляции группы eIF4, а также изучено влияние таких ингибиторов как кэп-аналог (m7GpppG), гиппуристанол и доминантно-негативная форма eIF4A - eIF4A-R362Q. Предположение, что YB-1 и другие мРНК, зависимые от mTOR, будут более чувствительны к ингибированию факторов кэп-зависимой инициации трансляции подтвердилось не во всех случаях, но в целом трансляция мРНК YB-1 имела тенденцию проявлять чувствительность к ингибированию кэп-зависимого сканирующего механизма инициации белкового синтеза. Менее ожидаемым

был эффект, оказываемый фактором инициации 4EВР1, который принято считать ключевым звеном, определяющим зависимость трансляции от mTOR. Его добавление в системы бесклеточного синтеза на основе асцитной опухоли Кребс-2 снижало трансляцию репортёрной мРНК, но не более, чем на 20%, а синтез в клетках HeLa не повлиял ни на трансляцию репортёрной мРНК с 5'НТО мРНК YB-1, ни на синтез эндогенного YB-1. В обсуждении этих результатов автор суммирует полученные данные и предлагает возможные варианты объяснения неожиданным результатам.

Следующий раздел посвящён изучению изоформ белка и мРНК YB-1. Первой задачей в нём было определение размера 5'НТО, который был установлен с использованием стандартного метода 5'-RACE, а также необычного подхода, использующего способность РНКазы N разрушать РНК в ДНК-РНК гибридах. Параллельно с этим было установлено, что YB-1 связывается с ближайшим к стартовому кодону 36 нуклеотидным фрагментом мРНК. Оказалось, что в БСТ синтез основного белкового продукта идёт с основной (5'НТО = 140 нт) и укороченных (5'НТО = 103, 72 и 36 нт) мРНК, но в пробах с матрицами, имеющими 5'НТО = 140, 103 и 72 нт был зарегистрирован синтез более длинного белка (~60 kDa). Этот белок оказался удлинённым на 20 а. а. изоформой YB-1, транслируемой с неканонического стартового кодона AUC. Активность промоторов, найденных в первом интроне гена *YBX1*, была подтверждена RT-PCR и прямым секвенированием продукта, а её способность быть матрицей для синтеза белка присутствием в полисомах. В БСТ оба альтернативных транскрипта гена *YBX1* давали укороченные, но одинаковые по длине продукты, а введение замен в потенциальные стартовые кодоны позволило доказать, что синтез укороченного белка начинается на смежной паре кодонов AUCGUG, что означает, что изомером YB-1 является белок без N-концевого домена. Думаю, что отражённая в 4-ом выводе гетерогенность YB-1 останется приоритетной находкой автора.

Вторая часть главы Результаты и их Обсуждение посвящена изучению влияния YB-1 на транскриптом и транслятом эукариот, что закономерно, так как YB-1 является регулятором и трансляции и транскрипции. С использованием технологий RNA-seq, Ribo-Seq и RIP-Seq, выполненных для клеток HEK293T, HEK293TΔYB-1 и HEK293T с оверэкспрессией HA-YB-1, было установлено, что в транскриптом связанном с YB-1 обнаруживаются мРНК более 80% генов. Корреляция между профилями прочтений, полученными в формате RNA-seq и Ribo-Seq, оказалась положительной, что не удивительно, т.к. прочтения Ribo-Seq (транслируемые РНК) являются основным подмножеством всех клеточных РНК (RNA-seq). Корреляция между профилями прочтений Ribo-Seq и RIP-Seq (связанные с YB-1) оказалась отрицательной, что тоже не удивительно, т.к. YB-1 является неспецифическим ингибитором трансляции. С использованием технологии PAR-CLIP были выделены и прочитаны фрагменты РНК, образовавшие комплекс с YB-1, и в кластерах их картирования на геном определены доминирующие мотивы, но вопрос о том, не отразились ли на их контексте особенности пробоподготовки, пока остаётся открытым.

Как и ожидалось, нокаут гена *YBX1* снижал частоту деления клеток, что можно объяснить обнаруженным повышением синтеза ингибитора p16/INK4 циклин-зависимой киназы 4. Никаких изменений в продукции самих циклинов обнаружено не было, что тоже ожидаемо. На общий уровень трансляции делеция гена *YBX1* повлияла мало, хотя были найдены группы генов с небольшими, но согласованными изменениями. На стр. 210 есть несколько

утверждений о том, что генов с значимыми изменениями на уровне трансляции обнаружено не было, хотя на графике volcano (59В) довольно много мРНК с достоверно измененной занятостью рибосомами ($p < 0,05$, $-\log_{10} > 1,3$), которые вряд ли можно считать «выбросами». К ним, в частности относится мРНК гена *YBX3*, изучению которой посвящены следующие разделы. Было установлено, что YB-1 и YB-3 имеют сходный набор мРНК мишеней; эффективность связывания с ними YB-3 «глобально увеличивается» в клетках HEK293TΔYB-1, а корреляция между профилями Ribo-seq и RIP-seq для YB-3 тоже оказалась отрицательной. Это означает, что YB-3 может заменить YB-1 и объясняет, почему нокаут гена *YBX1* в клетках HEK293T не приводит к большим изменениям регистрируемых профилей. В обсуждении результатов этого раздела, сформулированных в пятом выводе диссертации, автор акцентирует внимание на важности неспецифического связывания YB-белков с их мишенями и наличием компенсаторных механизмов, поддерживающих оптимальный (не максимальный) уровень трансляции.

В предпоследнем разделе второй части главы Результаты и их Обсуждение представлены данные, отражающие участие YB-1 в регуляции синтеза YB-3. Они включают демонстрацию увеличения количества белка YB-3 с уменьшением количества мРНК YB-3 в клетках HEK293T, нокаутированных по *YBX1* и восстановление уровня мРНК YB-3 при введении рекомбинантного гена *YBX1*. Однако трансляция мРНК YB-3 в мутантных клетках усиливается и это свидетельствует о наличии регуляторных механизмов, реализующихся на разных уровнях экспрессии гена. Явного влияния YB-1 на стабильность YB-3 обнаружено не было, но стабильность мРНК YB-3 снижалась. Было установлено, что в отсутствие гена *YBX1* каждая из НТО мРНК YB-3 снижает уровень репортерной мРНК, которая избирательно подавлялась при добавлении в систему трансляции белка YB-1. Но с использованием клеток HEK293TΔYB-1ΔYB-3, нокаутированных по генам обоих YB-белков, одной 5'НТО было достаточно для того, чтобы сообщить клеткам чувствительность к YB-1. Способность YB-1 взаимодействовать с НТО YB-3 была подтверждена в 4 сериях дополнительных экспериментов. Выявив более прочное связывание этого белка с 5'НТО, результаты этого анализа также свидетельствуют о возможности взаимодействия YB-1 и с 5'НТО. Результаты этой части работы отражены в последнем шестом выводе диссертации.

Результаты последнего раздела не отражены в выводах и не включены в список защищаемых положений, хотя они посвящены изучению функциональной взаимозаменяемости YB-1 и YB-3. Для этого были изучены изменения в количестве и трансляции мРНК при экспрессии в клетках генов обоих Y-белков и каждого из них по сравнению с клетками, лишёнными их генов. Любопытно, что в качестве исходной линии для выполнения этой части работы, была использована культура HEK293TΔΔ (а не HEK293T), в геном которой встраивали модельные гены. В результате, YB-1 синтезировался в клетках HEK293TΔΔ+YB-1 и HEK293TΔΔ+YB-1+YB-3 на уровне клеток HEK293T, но из-за отсутствия YB-1 количество YB-3 в клетках HEK293TΔΔ+YB-3 было выше, чем в остальных линиях, а в линии HEK293TΔΔ+YB-1+YB-3 оно снижалось почти до уровня в HEK293T. Получился хороший контрольный эксперимент, результаты которого, также как результаты экспериментов с другими модельными клетками были верифицированы qRT-PCR для большого набора генов и представлены в Приложении. В конце главы Результаты и их Обсуждение есть Заключение, содержащие полезные комментарии к сделанным выводам и обсуждение проблем, на которые пока нет ответов.

Замечания

1. Основным замечанием к работе является не всегда точное описание данных транскриптомного/транслатомного анализа. Можно только догадываться, например, о том, что имеется в виду под «эффективностью иммунопреципитации» на корреляционном графике 53 и панели 54Д. Понятно, что она рассчитывалась из данных RIP-seq, но как? Если по числу прочтений, попавших в кодирующие последовательности генов, как это делает указанная программа STAR v2.6.1d, то как учитывались и учитывались ли НТО и что означает упоминание подсчёта генов для «полных транскриптов» (стр. 128-129)? Программа plastid v.0.4.8, в принципе, может предоставить профиль с разрешением в 1 нуклеотид, но в методическом разделе указано, что она использовалась для подсчета прочтений «кодирующих сегментов». На рисунке 54В не понятно, почему процент прочтений, попавших в «Кодирующую область+3'НТО» меньше, чем их процент, в «Кодирующих областях» и в «3'НТО»? В подписи к Рис. 59 не указано, как были построены графики на панелях А-В, с учётом поправки на множественность или без неё? Думаю, что таблица, с описанием всех омиксных экспериментов, в которой были бы указаны размеры полученных библиотек, числа прочтений, прошедших контроль качества, и прочтений, картированных на геном, была бы очень полезна в этой работе.
2. Одним из положений, защищаемых в работе, является вывод о том, что нокаут гена *YBX1* не приводит к «глобальным изменениям» в транскриптоме и транслатоме. Полученные данные (Рис. 75), действительно, свидетельствуют о небольшой амплитуде оказываемых эффектов (обычно в пределах 4х-кратных вариаций). Однако они затрагивают много генов и на тепловой карте с транскриптомом (Рис. 76А) есть гены с инвертированным ответом на YB-1 и YB-3. Т.к. в биологии сигналы маленькой амплитуды могут запускать каскады важных реакций, думаю, что понятие «глобальных изменений» нужно как-то формализовать. Без этого полученные результаты вряд ли могут изменить «наши представления о YB-1 как о глобальном регуляторе трансляции» (стр. 243).
3. В работе есть проблемы со статистической обработкой. Часто не понятно, по какому числу повторов сделаны выводы. Графики на Рис. 15Б, 21, 24, 27Б и Г, 28В и Г, 30Б и Д, 31В, 44В, 55, 63Б приведены без статистической обработки. В подписях к Рис. 16, 23, 25, 32, 33, 3, 38, 39, 40, 56, 57, 62, 81 и 86 указано: «Ошибки – 2 стандартных отклонения» или «Ошибки – 1 стандартное отклонение». Не понятно, что это означает.
4. В диссертации 5, а не 4 таблицы, хотя последняя (в приложении) стоит под номером 3.

К мелким техническим погрешностям относятся: не указана размерность Kd на стр. 21; не маркированные панели на рисунке 9, на стр. 128 опечатка в ссылке (правильно: поправка БенджаминИ-Хохберга), на стр. 140 ошибка в ссылке на график (надо 17В), есть смысловая несогласованность в подписи к рисунку 58. Зато безусловным достоинством работы является краткое описание методической части эксперимента в подписях ко всем рисункам. Это очень облегчает понимание изложенного материала. В тексте практически нет опечаток и очень мало пунктуационных и стилистических погрешностей.

Указанные замечания несколько не снижают прекрасного впечатления от самой работы, которая вызывает большой интерес и желание её в полной мере оценить. Вся работа

является цельным и хорошо спланированным исследованием, для реализации которого было разработано несколько новых методов, включая метод метаболического мечения и метод оценки распределения мРНК между полисомами и свободными рибосомами, которые позволили определить влияние YB-1 непосредственно на процесс трансляции. Virtuозно выполненная результативная часть диссертационной работы содержит ценнейшую фактическую информацию. Концептуально-значимым, в частности, является обнаружение изоформ белка YB-1 и его мРНК, а также доказательство утверждение, что замедление клеточного деления приводит к снижению синтеза YB-1, а не наоборот. Несмотря на некоторые проблемы со статистической обработкой, достоверность результатов никаких сомнений не вызывает, а выводы отражают суть полученных данных. Автореферат соответствует содержанию диссертации, а в 15 публикациях автора отражены все ключевые результаты. По содержанию, актуальности, новизне, научному и методическому уровню, а также практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3 - «Молекулярная биология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Таким образом, соискатель Дмитрий Николаевич Лябин заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. молекулярная биология.

Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией функциональной геномики и клеточного стресса Института биофизики клетки Российской академии наук (ИБК РАН) – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ФИЦ ПНЦБИ РАН)



Озолинь О.Н.

Подпись сотрудника ИБК РАН ФИЦ ПНЦБИ РАН
Озолинь Ольги Николаевны удостоверяю:

Учёный секретарь ИБК РАН, к.б.н.
01 февраля 2023 г.



Шавкунов Ю.С.

Контактные данные:

тел.: +7(4967)739-140, e-mail: ozoline@rambler.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 03.01.02 – «Биофизика»

Адрес места работы:

142290, Московская область г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3,
ФИЦ ПНЦБИ РАН, Институт биофизики клетки РАН,
Лаборатория функциональной геномики и клеточного стресса
Тел.: +7(4967)739-140; e-mail: ozoline@icb.psn.ru