

**ТАБЛИЦА
КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ВКР**

студентаЧерепковой Марии Юрьевны.....(ФИО)

кафедры.....Цитологии и гистологии.....

Критерий	Оценка
1. Соответствие названия работы ее содержанию	5
2. Ясность формулировок при определении цели и постановке задач работы	5
3. Качество обзора литературы (полнота охвата проблемы, уровень анализа литературных данных)	5
4. Представление в работе использованных методов исследования (адекватность методов поставленным задачам, полнота их описания)	5
5. Адекватность и качество иллюстративного материала	5
6. Обсуждение полученных данных (полнота обсуждения, его соответствие полученным результатам)	5
7. Выводы (соответствие выводов представленным результатам и поставленным задачам, четкость формулировок)	5
8. Оформление работы (аккуратность, грамотность)	5
УСРЕДНЕННАЯ ОЦЕНКА	5

Подпись рецензента

*Черепкова
8.06.2015*

Подпись руки
09.06.2015
Заверяю
Г.А. канцелярией



Рецензия на диссертацию
на соискание учёной степени магистра
студентки кафедры цитологии и гистологии Биологического факультета
Санкт-Петербургского Государственного университета
Черепковой Марии Юрьевны
«Роль mTOR-сигнального пути
в регуляции дифференцировки
эмбриональных стволовых клеток мыши»

Эмбриональные стволовые клетки продолжают привлекать внимание исследователей благодаря таким общим для всех существующих линий характеристикам, как способность к самовоспроизведению и плюрипотентность, то есть способность к дифференцировке в клетки всех трёх зародышевых листков. Важной исследовательской задачей является изучение механизмов регуляции сигнальных путей, контролирующих плюрипотентность и дифференцировку ЭСК. Для поддержания самовозобновления стволовых клеток необходим определенный баланс активностей сигнальных путей через LIF/STAT3, FGF/Ras/MAPK, PI3K/Akt и Wnt/β-катенин. Согласно современным представлениям, сигнальный путь, обеспечивающийся работой киназы mTOR, также вовлечен в регуляцию самообновления и дифференцировки мЭСК. В настоящее время установлено существование двух комплексов mTOR, которые взаимосвязаны между собой, но контролируют разные события в клетке – mTORC1(чувствительный к рапамицину) и mTORC2 (функции которого не ингибируются при воздействии рапамицина). Основными мишениями mTORC1 являются S6 киназа 1 (S6K1) и ингибиторы инициации, трансляции, в частности, белок 4E-BP1. Одним из способов быстрой оценки активности киназы mTORC1 является уровень фосфорилирования рибосомного белка S6 (субстрат S6K1) и фактора 4E-BP1. Установлено, что mTORC1 каскад контролирует преимущественно процессы клеточного роста, аутофагии и метаболизма, тогда как mTORC2 отвечает за выживание и также регулирует метаболизм. Как и в случае активации mTORC1, решающим моментом в активации mTORC2 каскада, является связывание ростовых факторов с рецепторами, приводящее к активации и перемещению PI-3K в плазматическую мембрану, продукция PIP3 и активации липидной киназы PDK1 и комплекса mTOR-Rictor, который в свою очередь активирует киназу AKT по S473 положении. После этого, AKT киназа транслоцируется в ядро и фосфорилирует транскрипционные факторы NF-кВ и FOXO, которые затем активируют гены, обеспечивающие пролиферацию.

Ранее в лаборатории В.А.Поспелова было показано, что при запуске дифференцировки мЭСК, вызванной удалением LIF из среды культивирования, повышается активность mTOR-сигнального пути. Это наблюдение было представлено в бакалаврской работе М.Ю.Черепковой. Изучению роли mTOR-сигнального пути в индукции дифференцировки мЭСК посвящена рецензиуемая мною работа на соискание ученой степени магистра.

Целью работы Марии Юрьевны было исследовать роль mTOR-сигнального пути в запуске дифференцировки мЭСК. Автор диссертации, глубоко проанализировав имеющиеся литературные данные и большой опыт лаборатории, в которой выполнялась диссертация, обосновала важность поставленной цели и ясно сформулировала задачи, заключающиеся в изучении механизмов активации mTOR-сигнального пути при запуске дифференцировки эмбриональных стволовых клеток мыши, вызванной удалением из среды культивирования LIF, оценке влияния ингибиторов mTOR на поддержание плюрипотентности и дифференцировку клеток, а также проверке влияния активации mTOR на уровень аутофагии. При решении поставленных задач диссертантом использован широкий спектр методов молекулярной и клеточной биологии, которые описаны детально и грамотно в соответствующей главе защищаемой работы.

Работа построена классическим образом, включает в себя введение, обзор литературных данных, методический раздел, разделы описывающие полученные результаты и их обсуждение, и завершается выводами и списком цитированной литературы, включающим 116 источников. Полученные Марией Юрьевной результаты свидетельствуют, что присутствие фактора LIF в среде культивирования подавляет активность mTOR-сигнального пути в мЭСК. Также автором показано, что активация mTOR-сигнального пути при запуске дифференцировки мЭСК, вызванной удалением LIF, обусловлена подавлением активности негативного регулятора mTOR, белка TSC2 и киназами ERK-1,2. Были сделаны интересные наблюдения, что подавление активности mTOR в отсутствие LIF снижает жизнеспособность мЭСК, а также замедляет процесс дифференцировки в направлении эндодермы. Также показано, что активация mTOR-сигнального пути в мЭСК после индукции дифференцировки вызывает накопление ключевого аутофагического белка LC3 (Atg8).

Очень хочется, чтобы работа была продолжена, поскольку касается чрезвычайно важной и недостаточно изученной области молекулярной биологии. Серьёзных замечаний по смыслу и оформлению работы у меня нет. Полученные данные достаточно полно обсуждаются в соответствующей главе и снабжены интересным и насыщенным иллюстративным материалом. Рисунки и подписи к ним очень информативны, что хотелось бы отметить. Из полученных результатов сделаны чёткие выводы. Работа изложена правильным научным языком и написана грамотно, логично и аккуратно.

Магистерская диссертация Марии Юрьевны Черепковой и автор за выполненную работу заслуживают оценки «отлично».

С.н.с. лаборатории Молекулярной биологии стволовых клеток
Института цитологии РАН, к.б.н. Толкунова Е.Н.
9 июня 2015 г.

