ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
Юриковой Оксаны Юрьевны
на тему «Взаимодействие miRNA с кодирующей областью mRNA генов, связанных с некоторыми социально значимыми заболеваниями»,
представленную на соискание
ученой степени доктора философии (PhD)
по специальности «6D070100-Биотехнология»

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами

Решение вопросов диагностики, своевременного лечения и профилактики социально значимых заболеваний является приоритетным направлением научных и медицинских исследований во всем мире. Диссертационная работа посвящена изучению взаимодействия miRNA с mRNA генов, связанных с развитием таких социально значимых заболеваний, как инфаркт миокарда, болезнь Альцгеймера и немелкоклеточный рак легкого. Выбранные для изучения заболевания приводят к высокому уровню смертности населения. Рак легкого является наиболее распространеной формой злокачественных новообразований. В 85% случаев летальных исходов при сердечно-сосудистых заболеваний причинами являются возникновение инфаркта и инсульта. Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная формая деменции в мире.

miRNA-некодирующие РНК длиной около 20 нт. Установление механизмов регуляции экспрессии генов-мишеней посредством miRNA, вероятно, позволит использовать miRNA в качестве неинвазивных биомаркеров для ранней диагностики заболеваний. На сегодняшний день уже установлено изменение уровней некоторых miRNA при раке молочной железы, простаты, легкого и др. Несмотря на то, что множество исследований направлены на определение сайтов связывания miRNA, публикаций, посвященных изучению взаимодействия miRNA с белок кодирующей областью mRNA, немного. Поэтому изучение особенностей организации сайтов связывания miRNA в CDS mRNA является актуальным направлением исследования.

Диссертационная работа Юриковой О.Ю. «Взаимодействие miRNA с кодирующей областью mRNA генов, связанных с некоторыми социально значимыми заболеваниями» выполнена в рамках проектов МОН РК «Разработка метода ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний на основе microRNA и их генов-мишеней» № 0115РК00286, «Разработка тест-систем ранней диагностики сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний на основе ассоциаций miRNA и их генов-мишеней» № 0118РК00034 Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Следовательно, тема диссертации актуальна и является перспективным направлением научных исследований в области биотехнологий.

2. Научные результаты и их обоснованность

В диссертационной работе представлены следующие результаты:

- белок-кодирующие последовательности mRNA 122 изученных генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера и немелкоклеточного рака легкого являются мишенями miRNA;
- в CDS mRNA генов, участвующих в развитии социально значимых заболеваний, имеются одиночные, множественные и полисайты связывания miRNA;
- кластерная организация сайтов связывания miRNA в mRNA кандидатных генов изученных заболеваний приводит к компактизации нуклеотидной последовательности mRNA, являющейся мишенью нескольких miRNA, и возникновению конкуренции молекул miRNA за связывание с геном-мишенью;
- из 17508 изученных генов человека 32 имеют полностью комплементарные сайты связывания miRNA в CDS mRNA. Ассоциации miRNA и mRNA этих генов филогенетически консервативны.

Полученные результаты соответствуют цели и задачам и получены с использованием методов биоинформатики. Поиск сайтов связывания miRNA с mRNA генов был произведен с помощью программы MirTarget путем анализа взаимодействий их нуклеотидных последовательностей, заимствованных из баз данных NCBI, miRBase и работы Londin и др., 2015. При выявлении сайтов связывания miRNA учитывали величину свободной энергии взаимодействия mRNA с miRNA (ΔG, кДж/моль), а также отношение ΔG к свободной энергии взаимодействия miRNA с полностью комплементарной ей нуклеотидной последовательностью (ΔGm). Диссертант выявил сайты связывания в mRNA с высокими количественными характеристиками взаимодействия, сайты связывания с кластерной организацией. Также установлено, что некоторые miRNA связываются с белок-кодирующей областью mRNA генов с полной комплементарностью. При изучении консервативности сайтов связывания были построены диаграммы Logo. Некоторые результаты диссертации подтверждены экспериментальные исследованиями, ссылки на которые приведены.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого научного результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Положения, выносимые на защиту, получены в соответствии с целью и задачами диссертации, имеют теоретическое обоснование, охватывают весь материал работы, являются обоснованными. Созданы базы данных из 6272 miRNA и 237, 115 и 75 генов, ассоциированных с инфарктом миокарда,

болезнью Альцгеймера и немелкоклеточным раком легкого, соответственно. Результаты получены *in silico* с помощью программы MirTarget. Проведена оценка взаимодействия miRNA и mRNA генов-мишеней, выраженная соотношением $\Delta G/\Delta G_m$. Научные положения, выводы получены на основании анализа нуклеотидных последовательностей, заимствованных с мировых баз данных. Достоверность результатов диссертации не вызывает сомнений, поскольку они получены с помощью современных вычислительных методов. Результаты исследований отражены в публикациях соискателя. В совокупности диссертация представляет собой цельную, законченную работу

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), вывода соискателя, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые представлены следующие результаты: впервые установлены характеристики взаимодействия miRNA с CDS mRNA генов, связанных с развитием инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера, немелкоклеточного рака легкого; предложены ассоциации miRNA и их генов-мишеней для разработки основ диагностики некоторых онкологических, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний; найдены сайты связывания miRNA в mRNA с величиной свободной энергии взаимодействия, равной или более -125 кДж/моль и сайты связывания с кластерной организацией; выявлены полностью комплементарные взаимодействия miRNA с кодирующей областью mRNA генов, участвующих в развитии этих социально значимых заболеваний; сайты связывания этих miRNA консервативны в mRNA ортологичных генов.

Каждый результат, представленный в работе, имеет новизну и отражен в публикациях соискателя.

5. Практическая и теоретическая значимость научных результатов

Полученные соискателем Юриковой О.Ю. научные результаты, отраженные в диссертационной работе, имеют теоретическое и практическое значение. Теоретическая значимость работы заключается в проведении отбора нуклеотидных последовательностей miRNA и mRNA генов человека и ортологов, связанных с развитием инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера и немелкоклеточного рака легкого. Были установлены miRNA, способные связываться с CDS mRNA генов, вовлеченных в развитие этих заболеваний. Установлены сайты связывания miRNA, расположенные с наложением нуклеотидных последовательностей в mRNA многих генов (кластеры). На основании характеристик взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней предложены ассоциации, участвующие в патогенезе инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера, немелкоклеточного рака легкого. Выявлена эволюционная консервативность полностью комплементарных сайтов связывания miRNA, что свидетельствует о раннем возникновении регуляции

экспрессии генов молекулами miRNA. Полученные результаты сравнительного анализа сайтов связывания miRNA в mRNA ортологичных генов дают обоснование для подбора экспериментальной модели животного для подтверждения регуляции исследуемых генов-мишеней посредством miRNA в эксперименте.

Практическая значимость научных результатов исследования заключается в предложении ассоциаций miRNA и генов-мишеней инфаркта миокарда, болезни Альцгеймера и немелкоклеточного рака легкого для дальнейшей экспериментальной валидации. Полученные результаты были переведены на казахский язык и внедрены в учебный процесс и используются при преподавании элективного курса «Геномика және протеомика негіздері» у групп бакалавриата 3 курса специальности 5В060700 «Биология».

6. Замечания, предложения по диссертации

1. Малая интерферирующая RNA в работе в разделе 3.5 упоминается как siRNA, однако siRNA не внесена в раздел обозначения и сокращения.
2. Наличие небольшого числа опечаток в работе (белок-кодирующий в тексте работы приводится с дефисом либо написано раздельно).
3. Отсутствие ссылок на электронные ресурсы в списке литературы, приведенные в разделе «Материалы и методы»
4. В работе отсутствуют статистические данные по уровню распространенности болезни Альцгеймера в Казахстане. Представление этих данных помогло бы понять, насколько актуальна данная проблема для нашей страны.
5. В работе не приведено данных об особенностях регуляции экспрессии генов посредством связывания miRNA именно с CDS mRNA генов-мишеней по сравнению с 5'UTR или 3'UTR. Можно было бы отдельно рассмотреть механизмы регуляции экспрессии генов при взаимодействии miRNA с белок-кодирующей областью mRNA, поскольку тема исследования докторанта посвящена изучению сайтов связывания, локализованных именно в CDS.

Сделанные замечания не снижают научную и практическую ценность данной диссертационной работы и не влияют на основные положения, выносимые на защиту.

7. Соответствие содержания диссертации в рамках требований Правил присуждения ученых степеней

Диссертационная работа выполнена соискателем самостоятельно на высоком научно-исследовательском уровне. Основные результаты исследования опубликованы в 19 печатных работах, в том числе 1 статья в международном журнале с импакт-фактором, цитируемом в Scopus и Web of Knowledge; 5 статей из перечня Комитета по контролю в сфере образования и

науки; 14 тезисов в материалах международных конференций, из которых 9 зарубежные. Тема диссертации соискателя и полученные результаты полностью соответствуют специальности «6D070100-Биотехнология».

Выполненная Юриковой О. Ю. диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Правил присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертационным работам. Юрикова Оксана Юрьевна заслуживает присуждение ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D070100-Биотехнология.

Официальный рецензент:
к.б.н., заместитель директора
Филиала РГП на ПХВ «Национальный центр
биотехнологии» КН МОН РК в г. Алматы Скиба Ю.А.

04.02.2020 г.