

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Андриановой Марии Александровны
«ХАРАКТЕРИСТИКИ ТОЧЕЧНОГО МУТАГЕНЕЗА В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ
ЧЕЛОВЕКА»

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.09 – математическая биология, бионформатика

Работа Марии Александровны Андриановой посвящена изучению особенностей точечного мутагенеза в раковых опухолях человека. Моделью для изучения служат пациенты с врожденными мутациями в различных типах ДНК полимераз и системе репарации. В работе показано, что мутационная асимметрия вызвана тем, что полимеразы δ при репликации отстающей цепи вносят больше ошибок, чем полимеразы ϵ при репликации лидирующей цепи, а также показана различная эффективность системы репарации между лидирующей и отстающей цепями.

Работа выполнена на высоком профессиональном уровне. Представленные в работе результаты были опубликованы в семи статьях в высокорейтинговых журналах и в сборниках тезисов. Сама диссертация представляет собой развернутую работу описывающую различные аспекты точечного мутагенеза в злокачественных опухолях. Подход для анализа репликационной асимметрии мутаций может быть применен и к опухолям другого типа и происхождения. Очень интересным результатом работы можно считать то, что Марии Александровне удалось показать, что система репарации компенсирует мутационную асимметрию, удаляя больше повреждений на отстающей цепи. В работе также проводится детальный анализ мутационных подписей в конкретных видах рака (глиобластома, карцинома, меланоме). Показано, что доля мутаций, возникающих в ходе определенного мутационного процесса, меняется в ходе эволюции раковой опухоли. Анализ проведен как на публичных данных, так и на образцах, полученные в коллаборации.

Несмотря на высокий уровень проведенной работы, имеется замечание. Когда в качестве мутационной подписи в определенных условиях обнаруживается замена C>T, особенно в контексте CG, возникает вопрос о роли метилирования ДНК в этом процессе. Известно, что метилцитозин значительно чаще мутирует в тимин, причем частоты мутаций, видимо, также зависят от локализации относительно, например, CpG островков. К сожалению, метилцитозин неравномерно распределен по геному и экзому, кроме того, при раковых трансформациях довольно часто профиль этого распределения значительно меняется. Поэтому было бы полезно, учитывать этот фактор в работе.

Это замечание никак не умаляют ценности проведенного исследования. Судя по автореферату и публикациям Андриановой М.А. данная диссертация соответствует требованиям диссертационного Совета, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, бионформатика.

Медведева Ю.А. к.б.н.

рук. группы регуляторной транскриптомики и эпигеномики

ФИЦ биотехнологий РАН;

зав. лаб. бионформатики клеточных технологий

МФТИ



Ю.А. Медведева
Нормаль Ю.А. Медведева заверено
Зем. Ученого секретаря ФИЦ Биотехнологии РАН
И.И. Стеньков