

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, биоинформатика

Диссертация М.А. Андриановой посвящена актуальной проблеме изучения соматических мутаций, происходящих в раковых клетках человека по мере прогрессии опухоли. Изучение мутагенеза в раковых клетках представляет как большой практический интерес, так и теоретический интерес для эволюционной и молекулярной биологии.

Секвенированные образцы ДНК раковых тканей дают много данных для изучения фундаментальных клеточных процессов, таких как мутагенез. Особый интерес представляет исследование того, какие клеточные процессы вызывают мутации и в каких нуклеотидных контекстах эти мутации происходят (спектры мутирования). Важно, что на возникновение мутаций влияют не только процессы, вызывающие повреждения ДНК, но и работа систем репарации, которые исправляют (порой неточно) эти повреждения. Одним из важных источников возникновения мутаций являются ошибки, возникающие при репликации ДНК. Другими факторами являются различные повреждения ДНК, например, вызванные воздействием ультрафиолета, химические повреждения. Для некоторых процессов известны спектры мутирования, однако сами эти процессы до сих пор не обнаружены.

В диссертационной работе Марии Александровны Андриановой подробно исследуется точечный мутагенез в образцах раковых опухолей человека, изучаются мутационные спектры, распределения мутаций вдоль генома и между цепями ДНК. Показано, что полимераза дельта вызывает большее число неправильно спаренных нуклеотидов при репликации отстающей цепи ДНК, чем полимераза эpsilon при репликации лидирующей цепи, причем система репарации неправильно спаренных нуклеотидов сглаживает данную асимметрию практически до нуля. Это является важным биологическим выводом. Кроме того в работе изучаются гипермутабельные опухоли, изучаются гены под положительным отбором в них. Гипермутабельный фенотип в данном случае вызывается одновременной инактивацией системы репарации неправильно спаренных оснований и инактивацией экзонулеазного домена полимеразы эpsilon. В работе сравниваются процессы, приводящие к мутациям, в базальноклеточной карциноме и меланоме. Интересно, что один и тот же тип мутаций (C→A) вызывается разными процессами в этих опухолях: в базальноклеточной карциноме – это окисление гуанина, а в меланоме – смесь процессов окисления гуанина и повреждения цитозина под действием ультрафиолета. Кроме того, показано, что активность мутационных процессов плавно меняется в ходе развития опухоли.

Автореферат написан хорошим языком, однако в некоторых местах разобраться было непросто. Так на с 7. говорится о образцах с “биаллельной поломкой систем

репарации неправильно спаренных нуклеотидов (bMMRD) и мутацией в экзонуклеазном домене одной из основных репликативных полимераз — полимеразы эpsilon или delta”. По контексту не совсем понятно была ли инактивирована система репарации в образцах с мутированными полимеразми и сколько всего было типов образцов? Также стоило бы сопроводить рисунком или пояснить откуда следует формула (1) на стр. 12.

Судя по рис. 3 мутационная подпись полимеразы эpsilon с инактивированным экзонуклеазным доменом похожа на таковую у интактных полимераз, что само по себе нетривиально. Верно ли это и есть ли какие-то дополнительные свидетельства в пользу или против этого утверждения?

Имеются также технические замечания. На рис. 1 звездочками указаны р-значения, однако не понятно была ли сделана поправка на множественное тестирование. На стр. 14 рассчитывается число мутаций на геном, при этом не ясно был ли выбран какой-то порог отсечения по частоте?

Несомненно, полученные результаты имеют первостепенное значение для молекулярной биологии, а также вносят важный вклад в понимание этиологии раковых опухолей, что важно с клинической точки зрения.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, результаты не вызывают сомнений, выводы работы обоснованы. По теме диссертации М.А. Андриановой опубликовано 3 статьи в высокорейтинговых журналах из списка ВАК, сделаны доклады на международных конференциях. Квалификационная работа “Характеристики точечного мутагенеза в раковых клетках человека” удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным работам. Ее автор, Мария Александровна Андрианова, несомненно заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата биологических наук.

30.09.2019

Научный сотрудник
Сколковского института науки и технологий
к.б.н. С.В. Денисов

Евгения Денисова
РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ



Денисов

30.09.2019