

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Артемова Артема Владимировича на тему: «Изменения метилирования ДНК в ответ на появление онкогенных мутаций и при адаптации к внешней среде» по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика»

Метилирование ДНК – одна из наиболее важных из стабильных эпигенетических модификаций, определяющих пространственно-временную регуляцию экспрессии генов. Хотя разные вопросы, связанные с метилированием ДНК, исследуются уже несколько десятилетий, многие важные открытия в этой области сделаны именно в последние годы. Все большее число исследований свидетельствует о том, что аномальное метилирование ДНК имеет прямое отношение к развитию рака и многих незлокачественных заболеваний. Это полностью согласуется с многочисленными данными о связанных с дифференцировкой клеток изменениях в метилировании ДНК в промоторах, энхансерах, телах генов и сайтах, которые контролируют пространственную организацию генома. Аномальное увеличение или уменьшение метилирования ДНК способствует и/или является маркером злокачественной трансформации клеток и прогрессии опухоли. Известно также, что aberrантное метилирование ДНК может быть связано и с некоторыми неврологическими и иммунологическими заболеваниями. С другой стороны, будучи эпигенетическим фактором, метилирование ДНК может быть драйвером эволюционной адаптации. Принимая все это во внимание, можно сказать, что нет никаких сомнений в актуальности исследований разных аспектов метилирования ДНК, особенно, если они проводятся на высоком уровне. И именно это мы видим в диссертационной работе А.В. Артемова, которая посвящена исследованию

метиляции ДНК в ответ на появление онкогенных мутаций и при адаптации к внешней среде.

Диссертационная работа объемом 129 страниц включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». В диссертации процитировано 246 работ; работа содержит 39 рисунков и 2 таблицы.

В целом, и работу, и ее текстовое представление могу охарактеризовать как отличные. С первых страниц, и еще более читая раздел «Результаты и обсуждение», становится ясно, что диссертацию писал полностью сформировавшийся исследователь. Редко можно встретить в кандидатских диссертациях настолько ясное, логичное и, в то же время, живое изложение экспериментального материала и его обсуждения. И это, даже несмотря на то, что диссертация, в общем-то, состоит из двух полностью обособленных частей. Такая двухчастность не может в данном случае рассматриваться как недостаток: в принципе, результатов, представленных в любой из этих двух частей (про инактивацию гена VHL либо про адаптацию колюшки), хватило бы на отдельную кандидатскую диссертацию. Мне очень понравилось, что все проведенные эксперименты и анализы данных логично вытекают друг из друга. Каждый раз автор очень хорошо объясняет цели и дизайн конкретных экспериментов. Обсуждение полученных результатов (как в основном тексте, так и в отдельных главах «Обсуждение») выглядит зрелым и доказательным. Я думаю, уже понятно, что каких-либо серьезных замечаний по существу работы у меня нет. Из небольших недостатков и вопросов можно отметить следующее:

- в тексте автор часто использует словосочетания «СpG-острова» и «транскрипционная подпись». Понятно, что это калька с английского и ничего особенного тут нет, но можно было воспользоваться чуть более привычными в русском языке «СpG-островками» и каким-нибудь оборотом вместо «подписи».

- раздел 3.1.2 (с. 63-64 и рис. 17): характеризуя разработанную «транскрипционную подпись гипоксии» было бы хорошо сравнить ее

предсказательную силу с существующей «подписью», основанной на 26 генах (о ней пишет сам автор).

- немного странно выглядит описание в тексте некоторых результатов, не представленных при этом в виде рисунков (например, на с. 68 упоминается Вестерн-блот-анализ, а на с. 78 FACS-анализ). Однако, понятно, почему так вышло, и причины этого корректно отражены в разделе «Личный вклад автора...».

- раздел 3.2.8: для окончательного подтверждения механизма гиперметилирования ДНК, индуцируемого инаktivацией VHL, стоило бы провести эксперименты с генетическим и/или фармакологическим ингибированием малатдегидрогеназы MDH2.

Должен отметить, что сделанные замечания абсолютно не влияют на общее очень хорошее впечатление от работы. Диссертация написана логично и понятно. Все полученные данные оригинальны и, безусловно, будут интересны широкому кругу биологов и медиков. Обоснованность выводов, сделанных на основании полученных результатов, сомнений не вызывает. Автореферат полностью отражает существо работы. По теме диссертации автором опубликовано 7 научных статей, в том числе в таких журналах как *Nature Communications*, *Molecular Biology and Evolution*, *Epigenetics*, *Scientific Reports*. Надо также отметить, что в трех из этих работ А.В. Артемов занимает первое место в списке авторов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика» (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 **Артемьев Артем Владимирович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук (специальность 03.01.03 – «молекулярная биология»),
руководитель отдела клеточной геномики

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН),

Омар Леванович Кантидзе

Контактные данные:

Адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34

Сайт: www.genebiology.ru

Тел.: (499)135-97-87

E-mail: kantidze@gmail.com