

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора РАН Шидловского Юлия Валерьевича о диссертационной работе Александра Владимировича Симоненко на тему «Роль генов *escargot* и *shuttle craft*, кодирующих нейрональные транскрипционные факторы, в контроле продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. «Генетика»

Актуальность исследования

Исследование механизмов генетической регуляции процесса старения – важная и актуальная область современной науки, имеющая прикладное и фундаментальное значение. Старение – многофакторный процесс, характеризующийся постепенным ухудшением работы всех систем организма. Одна из основных задач в этой области – поиск и определение генетических факторов, влияющих на ключевые системы организма, вовлеченные в старение. Основной из таких систем организма является нервная, которой принадлежит интегрирующая функция во всех процессах жизнедеятельности высших организмов.

В основе развития организма и специфической работы тканей и органов на протяжении жизни лежит тонкая регуляция дифференциальной экспрессии соответствующих генов. В последнее время механизмы возрастной регуляции экспрессии генов привлекают все большее внимание в контексте исследования процессов старения. Этот интерес объясняется необходимостью понять, как регулируется нормальное развитие и функционирование организма, как он адаптируется к изменяющимся условиям окружающей среды и поддерживает динамический гомеостаз. Также важно понять, какие факторы реализации генетической информации могут позволить ограничить возникновение возрастных изменений и патологий, продлить и улучшить качество здоровой жизни организма. В этой связи фундаментальные научные исследования, проводимые в данной области, имеют большую актуальность и важны для определения стратегий и конкретных методов терапии возрастных патологий.

Диссертационная работа А. В. Симоненко углубляет наше понимание того, как генетически обусловленные процессы раннего развития нервной системы определяют ее дальнейшее развитие и функционирование. Работа вносит достойный вклад в развитие этой актуальной области науки.

Научная новизна исследования

Достижения молекулярной генетики открыли для биологов, генетиков и геронтологов огромные возможности получать информацию о целых геномах и транскриптомах как целых организмов, так и отдельных тканей на разных этапах развития. Несмотря на это, такой многофакторный и сложный процесс, как генетическая регуляция старения, до сих пор является недостаточно хорошо изученным. Требуются исследования, направленные на выявление главных звеньев, которые могут позволить контролируемо влиять на развитие организма в течение всей жизни.

Для того чтобы понять эти сложные процессы, необходимы экспериментальные исследования с использованием адекватных моделей. Работа А. В. Симоненко выполнена на модели дрозофилы. Данная модель очень хорошо подходит для исследования механизмов генетической регуляции благодаря хорошо изученному, сравнительно простому геному и

многочисленным развитым инструментам генетических манипуляций. Кроме того, данная модель является достаточно удобной и адекватной для изучения процессов, происходящих в нервной системе, благодаря относительно сложному строению. Это позволяет переносить полученные модели на нервную систему млекопитающих. Важно отметить, что генетическая регуляция нейрогенеза у насекомых является консервативной и имеет гомологию у млекопитающих, что отражено в обзоре литературы в данной работе. Таким образом, исследования на модели дрозофилы позволяют создавать как общие модели развития и старения организма, так и модели конкретных процессов, контролируемых нервной системой.

В работе А. В. Симоненко предпринята успешная попытка разобраться в ряде аспектов указанной выше регуляторной системы. Оригинальность и новизна данной диссертационной работы обусловлены тем, что автор использовал генетические подходы в изучении консервативных регуляторов развития нервной системы для определения общих принципов старения высших организмов. А. В. Симоненко впервые продемонстрировал, что влияющие на развитие нервной системы транскрипционные регуляторы *stc* и *esg* контролируют продолжительность жизни и скорость старения.

Важным и неожиданным результатом является обнаруженная зависимость продолжительности взрослых особей дрозофилы от процессов регуляции эмбрионального развития нервной системы, несмотря на прохождение ими в дальнейшем стадии метаморфоза. Автором рассмотрены возможные механизмы, которые могут обеспечить такую нетривиальную передачу признака в ряду клеточных поколений. Продemonстрирован ряд фактов, свидетельствующих о том, что такую передачу могут обеспечивать закладываемые в нейрогенезе консервативные структуры нервной системы, которые сохраняются в развитии и определяют процессы в нервной системе взрослых и стареющих особей. Таким образом, впервые показана возможность такого наследования, что открывает перспективы для исследования влияния генетической регуляции эмбрионального развития нервной системы на качество и продолжительность жизни взрослого организма.

Также важным достижением работы является результат, указывающий на зависимость регуляции продолжительности жизни модельного организма от пола особей. В работе рассмотрены возможные механизмы, определяющие такие отличия.

Структура и содержание работы, достоверность и обоснованность научных результатов

Диссертация построена по стандартному плану. Во «Введении» кратко описано современное состояние исследований в той области науки, в которой работает автор; обозначен основной общий вопрос; поставлены цели и задачи данной диссертационной работы. «Обзор литературы» представляет собой достаточно большой по объему раздел диссертационной работы, состоящий из двух глав. Первая из них посвящена описанию ключевых свойств нервной системы, а также генетических механизмов, обеспечивающих консервативность ее структуры свойств у высших эукариот. Во второй части описано значение нервной системы как потенциально ключевого звена, контролирующего продолжительность жизни и особенности онтогенеза у высших эукариотических организмов. Соискатель убедительно продемонстрировал широту своих знаний, касающихся исследуемой системы регуляции. Обзор в целом написан ясно и интересно читается, однако встречаются и отдельные неясности.

Для проведения исследования соискателем был использован набор разнообразных методов. Методический уровень диссертации, безусловно, заслуживает высокой оценки. Раздел «Материалы и методы» написан достаточно подробно, с указанием необходимых деталей использованных методов. Принципиальное описание методов содержится и в главе «Результаты», что облегчает восприятие материала.

Следует отметить, что многочисленные эксперименты по измерению продолжительности жизни и подвижности выполнены в большом количестве повторностей. Каждая повторность анализируется по-отдельности, а вывод делается на их общей основе. Такой подход выглядит оправданным, поскольку при другом подходе адекватная интерпретация затруднена, особенно при сравнении результатов, полученных в разные сезоны и годы. Несомненная заслуга А. В. Симоненко заключается в том, что все полученные данные были скрупулезно проанализированы и очень аккуратно описаны в приложенных таблицах. В работе приведены все необходимые статистические параметры.

Диссертационная работа завершается разделом «Заключение», содержащим выводы работы.

В целом, в представленной работе автор продемонстрировал высокую квалификацию и профессиональную зрелость, выдвинув возможные объяснения полученных данных, основываясь также на опубликованных результатах других авторов.

Можно отметить следующие отдельные недостатки работы и возникшие замечания к ней.

1) Диссертация написана сложным языком, насыщена каскадами причастных оборотов и определений. Это затрудняет понимание текста. Хотелось бы, чтобы наиболее важные положения были выражены более короткими и ясными предложениями, с выделением пунктов следующих из них выводов.

Также работа содержит ряд опечаток и грамматических ошибок.

2) В разделе «Материалы и методы» необходимо было привести полное описание использованного в работе корма для дрозофил, с указанием марок и производителей ингредиентов. Состав корма может влиять на метаболизм и продолжительность жизни мух.

3) Описание анализа мутаций гена *esg* (стр. 86) удобно было бы сопроводить картой изучаемого локуса. Автор указывает, что была изучена молекулярная основа ряда мутаций (измененные области были отсекуены), однако автор не приводит сами последовательности мутантных аллелей. Это важный результат работы, который почему-то был опущен.

4) Подтверждено ли снижение уровня экспрессии при нейрональном нокдауне гена *esg*?

5) В описанных в работе мутациях генов *esg*, *stc* изменяются регуляторные межгенные области. Могут ли эти изменения также повлиять на экспрессию вышележащего гена?

6) Автор анализировал кривые выживания с использованием различных тестов. Можно бы было использовать больше альтернативных параметров, например, тест Ванг-Аллисона, более полно характеризующий отдельные участки этих кривых.

В целом, однако, данные замечания не являются принципиальными и не снижают высокого уровня представленной работы.

Заключение о научно-практической ценности работы и соответствии её требованиям ВАК

Диссертационная работа А. В. Симоненко является законченным, актуальным, оригинальным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Работа имеет большую научную ценность: на основе комбинации современных генетических и молекулярно-генетических методов она расширяет имеющиеся представления о регуляции сложного количественного признака – продолжительности жизни. Результаты работы могут быть использованы в образовательных курсах по молекулярной биологии и молекулярной генетике, а также в научно-исследовательской работе Институтов и Университетов биологического, медицинского и сельскохозяйственного профиля. Работа имеет также отдаленную практическую перспективу. Продемонстрированные в работе закономерности генетической регуляции нейрогенеза и того, как они влияют на структуру нервной системы и продолжительность жизни, могут стать основой анализа аналогичных механизмов, определяющих продолжительность жизни человека и животных. Высказанные в отзыве критические замечания не снижают высокое качество работы.

Выводы работы соответствуют полученным результатам, которые опубликованы в рейтинговых международных журналах и журналах из списка ВАК, а также представлены на различных научных конференциях. Содержание Автореферата хорошо соответствует содержанию диссертации. Тематика диссертации полностью соответствует специальности 1.5.7 – «Генетика». В целом, работа соответствует требованиям ВАК и п.9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Александр Владимирович Симоненко, заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующий Лабораторией регуляции экспрессии генов в развитии
Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки Института биологии гена
Российской академии наук (ИБГ РАН)
доктор биологических наук (специальность 03-01-03 – Молекулярная биология), профессор
РАН

Шидловский Юлий Валерьевич
Адрес Москва, ул. Вавилова, д. 34/5;
Контакты +7 (916) 406 2330; yul.biogen@yandex.ru

16 октября 2023 г.



подпись Шидловского Ю.В.
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ИБГ РАН Набироочкина Е.Н.