

УТВЕРЖДАЮ:

ЗАМ. ДИРЕКТОРА  
ИМБ РАНд.б.н. Митькевич Владимир  
Александрович

2022 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

Диссертационная работа Катковой-Жукоцкой Ольги Александровны «Нематоды *Caenorhabditis elegans* как модель для изучения влияния генетического контроля метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина» выполнена в Лаборатории генетической регуляции метаболических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

В период подготовки диссертации соискатель Каткова-Жукоцкая Ольга Александровна работала в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук в должности младшего научного сотрудника Лаборатории генетической регуляции метаболических процессов.

Каткова-Жукоцкая Ольга Александровна в 2006 г. окончила ГОУ ВПО Российский Государственный Медицинский Университет Росздрава, медико-биологический факультет по специальности «Медицинская кибернетика» (диплом ВСВ 1096385).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2021 г. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра "Курчатовский институт" ("НИЦ «Курчатовский институт» - ГосНИИгенетика) («Генетика», «Иностранный язык (английский)», «История философия и науки»).

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор Миронов Александр Сергеевич, заведующий Лабораторией генетической регуляции метаболических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

По итогам рассмотрения диссертации «Нематоды *Caenorhabditis elegans* как модель для изучения влияния генетического контроля метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – «Генетика» принято следующее заключение:

**Актуальность исследования**

*Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) – свободноживущие почвенные нематоды, питающиеся микроорганизмами. *C. elegans*, геном которых был полностью секвенирован в 1998 году, стали традиционным модельным организмом для разнообразных генетических, биохимических, медицинских и биogerонтологических исследований. Выявлена высокая степень гомологии генов нематод с генами человека. Наряду с линией *C. elegans* дикого типа N2 Bristol, являющейся стандартной для большинства исследований, существует

большое количество мутантных по различным генам линий. Нематоды *C. elegans* – это перспективная модель для изучения различных биологических процессов, включая энергетический метаболизм, иммунитет и старение. В лабораторных условиях нематоды растут, питаясь газоном бактериальной культуры. Живые бактерии представляют собой как основной источник пищи, так и комменсальную кишечную микрофлору нематод в природных и лабораторных условиях, и могут существенно влиять на жизнедеятельность организма-хозяина. За последние десятилетия значительно расширился спектр исследований влияния метаболических процессов, протекающих в бактериях, на жизнедеятельность *C. elegans*. Одной из первых работ по данной тематике стало исследование положительного влияния оксида азота, синтезируемого бактериями, на продолжительность жизни и термотолерантность *C. elegans*. Это исследование представляет собой пример межвидовой сигнализации с помощью небольшой молекулы и иллюстрирует важное значение комменсальных бактерий для организма-хозяина. В последующие годы различные аспекты взаимосвязи бактериального метаболизма и жизнедеятельности *C. elegans* стали предметом активного изучения.

Настоящая работа посвящена исследованию различных путей влияния метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина с использованием комбинированной межвидовой модели «*C. elegans* – бактерия», сочетающей в себе преимущества нематод и бактерий как модельных систем.

#### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Все основные результаты получены лично автором, либо при его участии в планировании и проведении экспериментов. Эксперименты по транскриптомике проводились совместно с сотрудниками лаборатории Е.А. Нудлера Медицинского Центра Нью-Йоркского университета (США). Автор лично участвовал в планировании и проведении всех экспериментов, обработке и интерпретации полученных результатов, формулировке выводов, подготовке публикаций и представлении результатов на конференциях. Работа по теме диссертации была поддержана грантом №14.Z50.31.0014 Минобрнауки РФ.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований, их новизна и практическая значимость**

Диссертационная работа Катковой-Жукоцкой Ольги Александровны является завершенной научно-квалификационной работой. Полученные основные научные результаты полноценны, достоверны и воспроизводимы. Выводы диссертационной работы полностью обоснованы и соответствуют полученным результатам и заявленным целям. Результаты проведенных исследований расширяют представление о молекулярных механизмах влияния бактериального метаболизма на жизнеспособность нематод. Продемонстрирована важная роль бактериального оксида азота в физиологии нематод, что представляет собой пример межвидовой сигнализации, а также подчеркивает большое значение комменсальных бактерий для организма-хозяина. Впервые установлено положительное влияние мутаций в генах, контролирующих аэробное дыхание микробиоты, на продолжительность жизни модельных организмов, связанное с эффектом митохондриального горемезиса. Показано, что постоянное употребление экзогенных антиоксидантных добавок, в том числе полученных естественным путем из микробиоты, приводит к сокращению продолжительности жизни нематод *C. elegans*, подтверждая важную роль наличия сбалансированного уровня антиоксидантов для поддержания нормальной жизнедеятельности организма. Продемонстрировано, что наряду с сокращением продолжительности жизни, глюкоза обуславливает устойчивость нематод к действию таких оксидантов, как диамид и паракват. В результате проведенной работы впервые показано, что гликоген ответственен за сокращение продолжительности жизни нематод. Сделано заключение, что именно гликоген является ответственным за быстрое

восстановление глутатиона и детоксикацию активных форм кислорода в присутствии высокой концентрации глюкозы. Полученные данные свидетельствуют о том, что умеренный окислительный стресс способствует мобилизации защитных сил организма, не функционирующих в обычных условиях. Установлено, что гликоген регулирует продолжительность жизни нематод независимо от DAF-16. Исследована роль АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК) в регуляции продолжительности жизни *C. elegans*. Впервые продемонстрировано, что регуляторный метаболит 5-аминоимдазол-4-карбоксамидрибофуранозид (АИКАР) увеличивает продолжительность жизни *C. elegans* и обладает геропротекторным эффектом. Полученный штамм-продуцент АИКАР *B. subtilis*, обладающий свойствами пробиотика, значительно увеличивает продолжительность жизни *C. elegans* АМРК-зависимым образом. Полученные результаты существенно углубляют знания о роли метаболической активности микробиоты в жизнедеятельности организма-хозяина.

#### **Ценность научных работ соискателя**

Полученные Катковой-Жукоцкой Ольгой Александровной результаты обладают высоким уровнем научной значимости. Они позволяют расширить знания о молекулярных механизмах влияния бактериального метаболизма на жизнедеятельность организма-хозяина. По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, 1 патент и 3 тезиса докладов.

#### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Представленная Катковой-Жукоцкой Ольгой Александровной диссертационная работа посвящена исследованию различных путей влияния метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина с использованием комбинированной межвидовой модели «*C. elegans* – бактерия» и по своей тематике, актуальности и полученным результатам соответствует научной специальности 1.5.7 — «Генетика».

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные результаты диссертационной работы отражены в перечисленных ниже публикациях:

1. Gusarov I., Pani B., Gautier L., Smolentseva O., Eremina S., Shamovsky I., **Katkova-Zhukotskaya O.**, Mironov A., Nudler E. Glycogen controls *Caenorhabditis elegans* lifespan and resistance to oxidative stress // Nat. Commun. – 2017. – V. 8. – P. 15868.

2. **Каткова-Жукоцкая О.А.**, Еремина С.Ю., Шакулов Р.С., Миронов А.С. Выращивание *Caenorhabditis elegans* на газоне бактерий *Escherichia coli*, дефектных по синтезу терминальных оксидаз *bo'* и *bd-I*, увеличивает продолжительность жизни нематод // Генетика. – 2019. – Т. 55, N 12. – С. 1487-1490.

3. Gusarov I., Shamovsky I., Pani B., Gautier L., Eremina S., **Katkova-Zhukotskaya O.**, Mironov A., Makarov A.A., Nudler E. Dietary thiols accelerate aging of *C. elegans* // Nat. Commun. – 2021. – V. 12. – P. 4336.

4. Еремина С.Ю., Шостак Н.Г., Зеленцова Е.С., **Каткова-Жукоцкая О.А.**, Лобанов К.В., Шакулов Р.С., Фуников С.Ю., Миронов А.С., Евгеньев М.Б., Карпов В.Л., Нудлер Е.А. Геропротектор для модельных животных. Патент РФ №2639500 от 21.12.2017.

Межлабораторный коллоквиум Лаборатории генетической регуляции метаболических процессов и Лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук считает, что диссертационная работа Катковой-Жукоцкой Ольги Александровны «Нематоды *Caenorhabditis elegans* как модель для изучения влияния генетического контроля

метаболизма микробиоты на продолжительность жизни хозяина» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. — «Генетика».

Заключение принято на заседании Лаборатории генетической регуляции метаболических процессов и Лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

На заседании присутствовало 16 человек, в том числе 6 д.б.н и 8 к.б.н. Результаты голосования: «за» - 16 человек, «против» - 0, «воздержалось» - нет, протокол от «26» мая 2022 г.

Председатель коллоквиума



к.б.н., Прошкин Сергей  
Александрович, старший научный  
сотрудник Лаборатории генетической  
регуляции метаболических процессов  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта Российской  
академии наук.