

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационного совета по специальностям/образовательным программам «6D060700, 8D05101– Биология», «6D061300, 8D05108 – Геоботаника», «6D070100, 8D05105 – Биотехнология», «8D08401 – Рыбное хозяйство и промышленное рыболовство» при КазНУ им. аль-Фараби по диссертационной работе Мукушкиной Дины Дауренбековны на тему: «Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда» по специальности «6D060700 - Биология»

По результатам защиты и тайного голосования диссертационный совет принял решение отправить на доработку диссертационную работу Мукушкиной Дины Дауренбековны на тему: «Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060700 - Биология», защищенной 20 января 2023 года, для исправления следующих замечаний:

- Эксперименты на людях обязательно подразумевают наличие заключения локального этического комитета и информированного согласия. В работе об этом нет ни слова, очень странно, что работа прошла этическую комиссию для докторских диссертаций, но это грубейшее нарушение

- Касаемо самого эксперимента, полученные результаты не позволяют сделать выводы, которые озвучены автором. Потому что, во-первых, это не доказательство прямого таргетирования, здесь хотя бы нужна корреляция, а лучше и последующий регрессионный анализ. Потому что изменение уровня экспрессии могло быть обусловлено неким 3 фактором, который не был учтен. Тем более что авторы не дают ни критериев включения, ни критериев исключения для пациентов и контроля. 10 человек — это вообще ни о чем, мощность исследования будет настолько низкой, что эти результаты будут не достоверны, что мы в принципе и видим $p=0,074$. Разве такой уровень значимости позволяет сделать вывод о сниженной экспрессии гена? Убрать эту часть, чем менять.

- Рекомендую устранить расхождения в номенклатуре и привести все с англоязычного на русскоязычное написание.

- Пункт 2.1 Материалы. На странице 28 в таблице 1 приведены виды организмов, которые были взяты при изучении консервативности сайтов связывания miRNA. Однако не понятно по каким принципам подобраны эти организмы. Рекомендуется подробно расписать принцип отбора этих организмов.

- Экспериментальную часть работы надо доработать или надо вообще исключить и усилить надо биоинформационный анализ.

- Замечание касалось словосочетаний «структурно-функциональная организация», которые повсеместно встречаются в диссертации, аннотации, целях, задачах, выводах и т.д. (Например: «Цель работы: установление структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и определение количественных характеристик взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов этих заболеваний.»)

- При установлении «структурно-функциональной организации» необходимо изучить как структуру взаимодействующих молекул (имеются в виду мРНК и миРНК), так и функциональный эффект от их взаимодействия (в том числе и от участия белков, связанных с мРНК и с миРНК). Хорошо известно, что мРНК имеют большой набор цис- и транс-регуляторных элементов (см. Figure 1). В частности, миРНК являются одним из транс-факторов, причем сами миРНК находятся в комплексе (RISC) с важными белками семейства Argonaute (Ago1-4) и др.

В данной диссертации не проводилось изучение структур (хотя бы цис- регуляторных элементов) ни мРНК ни миРНК), а также не установлен функциональный эффект от их

взаимодействия. Только подразумевается и предполагается, что комплементарное взаимодействие миРНК с мРНК вызывает снижение трансляции и деградацию последней. Поэтому вместо «структурно-функциональной организации» более корректно формулировать «компьютерный анализ значимых специфических ассоциаций между миРНК и различными функциональными районами мРНК кандидатных генов ...».

- В разделе 3.6 приведены результаты по взаимодействию гена PRKAR2B и miR-200b-3p. Однако, диссертант не привел никаких данных ни по материалу исследований (выборка, повторность), ни по методике в разделе Материалы и Методы (статистическая методика по определению достоверности результатов).

- Рисунок 1 – взят из статьи без редактирования и изменения и без указания источника (Статья: МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления, Acta Naturae, 2016). Необходимо заменить/переделать рисунок и дополнить источником литературы.

- Термины "свободная энергия взаимодействия" и "свободная энергия гибридизации" - использовать один термин.

- Стр. 81 вы пишете, что анализ экспрессии гена PRKAR2B в образцах крови у людей с ИБС и результаты приведены в Таблице 22. А в подписи к таблице указываете среднее значение между геном в опухолевой ткани и контроле. Несоответствие пояснения к таблице и текста в диссертации.

- В тексте диссертации не приведено точное количество образцов, взятых в анализ от пациентов с ИБС и в контроле при изучении экспрессии PRKAR2B. Обязательно указание точного количества исследованных образцов.

- Рисунки 5,6,7 очень плохого качества с низким разрешением. Рисунок 7 – невозможно оценить результаты – весь текст размыт и имеет очень низкое разрешение. Рисунок 7 – если это тепловые карты, то необходимо показать цветовую шкалу значений или обозначить значения, определяющие цвет. В противном случае невозможно понять кодировку цвета и правильно интерпретировать результат.

- Раздел 3.7 Биологические процессы, вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Представленном разделе гены были объединены в группы в соответствии с теми процессами, в которые вовлечены кодируемые ими белки. Необходимо отметить, что в данном разделе по каким параметрам объединены в группы не понятно. Например: Белок, кодируемый геном ADRB3, принадлежит к семейству бета-адренорецепторов, которые опосредуют индуцированную катехоламинами активацию аденилатциклазы посредством действия G-белков. Этот рецептор расположен в основном в жировой ткани и участвует в регуляции липолиза и термогенеза. Однако, Ожирение и другие нарушения, в том числе метаболизма липидов, обычно коррелируют с определенными полиморфизмами (мутантными вариантами) в трех подтипах бета-адренорецепторов, среди которых ген ADRB3. Нормальный ген экспрессируется и его белковый продукт необходим регуляции липолиза и термогенеза. Нарушение его работы обычно связано с мутациями в гене. В данной работе полиморфизм генов не рассматривается.

- Нарушение экспрессии, связанное с микро-РНК на уровне трансляции, наверно, связано с изменением экспрессией микро-РНК при определенных условиях, в том числе в отклонениях, предшествующих атеросклерозу. Поэтому, было бы хорошо обсудить в данной главе изменение экспрессии генов-мишеней и микро-РНК в атеросклерозе, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (из литературных данных).

- В диссертации часто используется следующего характера предложения: Гены, вовлеченные в развитие онкологических заболеваний; Гены, вовлеченные в развитие диабета и др. Гены не могут участвовать в развитии онкологических заболеваний, если не мутантные. Мутации или изменение характера экспрессии этих генов могут привести к развитию онкологических заболеваний и другим отклонениям. Поэтому предлагаю откорректировать такого характера предложения.

Доработанная диссертационная работа представляется в диссертационный совет в трехмесячный срок, который допускается продлевать не более чем на 3 (три) месяца.

Решение о продлении срока доработки принимается диссертационным советом на основании заявления докторанта. В случае, если доработанная диссертационная работа не представляется в установленные сроки, то докторант проходит повторную защиту.

Председатель диссертационного совета,
д.б.н., профессор, Академик НАН РК

А.К. Бисенбаев

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.б.н., доцент

М.Х. Нармуратова

«Ал-Фараби» атындағы Қазақ ұлттық университетінің ғылыми кадрларды даярлау және аттестаттау басқармасының басшысы

ЗАБЕРЯЮ

Начальник управления подготовки и аттестации научных кадров КазНУ им. аль-Фараби

Р.Е. Кудайбергенова

« _____ » _____ 20 _____

