

Отзыв

официального оппонента Кушнирова Виталия Владимировича на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Ханнанова Рината Асхатовича «Тонкая регуляция митохондриальной трансляции в клетках пекарских дрожжей» по специальности 1.5.3. Молекулярная биология

Актуальность темы исследования

В последние годы в молекулярной и структурной биологии наблюдается стремительное развитие знаний, основанных на применении методов криоэлектронной микроскопии для анализа структурной организации клеточных органелл, включая митохондрии. С накоплением большого массива данных, отражающих особенности внутренней пространственной архитектуры митохондриальных мембран и связанных с ними функциональных комплексов, формируется всё более глубокое понимание принципов их внутренней организации и функционального взаимодействия. На фоне этих достижений активно выдвигаются и обсуждаются гипотезы о наличии специфических для митохондрий механизмов регуляции трансляции, которые значительно отличаются от аналогичных процессов, протекающих в цитоплазме эукариотической клетки.

Особое значение данные предположения приобретают в контексте изучения принципов строгой координации синтеза белков, кодируемых как ядерным, так и митохондриальным геномами, в частности гидрофобных субъединиц мультикомпонентных комплексов дыхательной цепи. Дисбаланс в синтезе этих компонентов способен нарушать сборку и функционирование митохондриальных белковых комплексов, что приводит к энергетической недостаточности клетки. В связи с этим исследование молекулярных основ митохондриальной трансляции и механизмов её регуляции представляет собой актуальное направление современной молекулярной биологии.

На этом фоне диссертационная работа Ханнанова Рината Асхатовича обладает актуальностью и несомненной научной и практической значимостью.

Её результаты не только развивают современные представления о механизмах митохондриальной трансляции, но и открывают возможности для более глубокого понимания координации биосинтеза белков дыхательной цепи. Таким образом, представленное исследование вносит существенный вклад в формирование целостной картины внутриклеточной регуляции энергетического метаболизма и функциональной деятельности митохондрий.

Научная новизна, обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений, научных выводов и рекомендаций исследования

Разработанный диссертантом метод количественного протеомного анализа белкового состава рибосом может в совокупности с криоэлектронной микроскопией стать мощным источником новых знаний в области тонкой организации и регуляции органелл эукариотической клетки.

Диссертант показал существование в митохондриях дрожжей нескольких субпопуляций рибосом различного белкового состава. Настолько существенная химическая гетерогенность рибосом не наблюдалась ранее ни в одной из изучаемых систем биосинтеза белка. Полученные в работе результаты указывают на возможность существования аналогичных субпопуляций рибосом как минимум в митохондриях других организмов и, возможно, даже у прокариот и в цитозоле эукариот. Таким образом, работа значительно расширяет наши представления о процессах биосинтеза белка и о его специализации.

Диссертантом в своей работе показана тесная функциональная сцепка процессов трансляции и поддержания стабильности ДНК в митохондриях дрожжей. Ранее такая сцепка не была продемонстрирована ни в одной из исследованных живых систем.

Таким образом, работа Ханнанова обладает несомненной новизной, а научные выводы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и достоверными.

Структура и общая характеристика диссертационной работы.

Структура рукописи представлена в классическом исполнении и изложена на 137 страницах. Диссертация включает такие главы как введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список сокращений, список использованной литературы и дополнительные материалы.

Литературный обзор освещает историю изучения митохондрий, особенности биосинтеза белков в митохондриях дрожжей и млекопитающих, а также уделяет особое внимание роли трансляционных активаторов в механизмах тонкой регуляции трансляции.

Полученные результаты подтверждаются экспериментальными данными и корректно интерпретированы в контексте современных представлений о механизмах трансляции в митохондриях. В частности, диссертантом убедительно продемонстрированы различия в белковом составе популяций миторибосом пекарских дрожжей, зависящие от транслируемой мРНК. Впервые проведена оценка функциональной комплементарности человеческих гомологов дрожжевого митохондриального фактора терминации трансляции в гуманизированных клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Полученные данные обладают высокой степенью новизны и вносят существенный вклад в расширение представлений о специфических механизмах митохондриальной трансляции.

Заключение и выводы полностью согласуются с полученными результатами и подтверждаются экспериментальными данными.

Замечания и вопросы

1. В разделе «Обзор литературы» диссертант подробно излагает историю изучения митохондриальной трансляции, включая эволюционные аспекты и структурные особенности миторибосом дрожжей и млекопитающих. Однако анализ литературы мог бы быть дополнен более глубоким обсуждением недавних работ по гетерогенности рибосом в других эукариотических системах (например, цитоплазматических рибосомах), что позволило бы лучше

обосновать новизну предлагаемой гипотезы о субпопуляциях миторибосом в дрожжах. Это замечание могло бы усилить теоретическую базу работы.

2. Интерпретация данных о гетерогенности миторибосом. На основании протеомного анализа ко-иммунопреципитатов сделан вывод о существовании в митохондриях дрожжей субпопуляций рибосом различного белкового состава. Однако вариабельность в количестве ко-преципитированных белков может быть следствием не только их истинной гетерогенности *in vivo*, но и технических артефактов метода, таких как различная доступность эпитопов для антител, неполная эффективность лизиса или неспецифическое связывание. В диссертации отсутствует развернутое обсуждение этих потенциальных ограничений методики, что ослабляет силу данного ключевого положения.

3. Диссертантом выдвинуто смелое предположение о дуализме биологической активности фактора терминации митотрансляции в клетках пекарских дрожжей. В работе не хватает механизма, объясняющего участие Mgf1p в процессах стабилизации митохондриального генома и участия в его репликации либо сведений из научной литературы где подобные, было описано у других организмов.

4. Ключевые результаты части работы, относящейся к гетерогенности белкового состава миторибосом, представлены в виде так называемых «диаграмм попарного сравнения» различных рибосомных белков в различных коиммунопреципитатах. Возможно, это будет субъективно, но лично мне стоило довольно большого труда разобраться в этих диаграммах. Судя по всему, Ринат Асхатович, как это свойственно многим молодым ученым, полагает, что в его работе все разбираются настолько же хорошо, насколько он сам. Однако это безусловно не так, и мне кажется, что стоило бы сопроводить данные диаграммы более объемным текстовым пояснением.

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует

специальности 1.5.3. Молекулярная биология, 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 требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Ханнанов Ринат Асхатович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, Федеральный исследовательский центра «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики

Кушников Виталий Владимирович

Контактные данные:

e-mail: vkushnirov@inbi.ras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
03.01.03 – молекулярная биология

Адрес места работы:

119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2.

Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»

