

Заключение диссертационного совета МГУ.015.4
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «16» ноября 2023 г. №10
о присуждении Маслаковой Айтсане Алексеевне, гражданство РФ, ученой степени
кандидата биологических наук

Диссертация «Структурно-функциональный анализ транскриптов гена *SERPINA1*: поиск альтернативных продуктов трансляции – изоформ и С-концевых пептидов альфа1-антитрипсина человека» по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология» принята к защите диссертационным советом 05.10.2023, протокол № 8.

Соискатель Маслакова Айтсана Алексеевна 1986 года рождения, в 2007 году соискатель окончила специалитет биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. В 2010 г. окончила очную аспирантуру биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Соискатель работает младшим научным сотрудником лаборатории эндокринологии кафедры физиологии человека и животных Биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной биологии кафедры молекулярной биологии Биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Рубцов Михаил Александрович, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии кафедры молекулярной биологии Биологического факультета.

Официальные оппоненты:

Лябин Дмитрий Николаевич, доктор биологических наук, руководитель группы регуляции биосинтеза белка ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук;

Ельчанинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией роста и развития Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского";

Богомазова Александра Никитична - кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной биологии ФНКЦ ФХМ имени академика Ю.М.Лопухина ФМБА России,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.

1. **Maslakova A.A.** *SERPINA1* long transcripts produce non-secretory alpha1-antitrypsin isoform: *In vitro* translation in living cells / A.A. Maslakova, S.A. Golyshev, D.M. Potashnikova, A.M. Moisenovich, I.V. Orlovsky, O.V. Smirnova, M.A. Rubtsov // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2023. – Vol. 241. – P.124433. IF = 8,2 (Web of Science). Доля участия = 80%, (0,8 п.л.)

2. **Maslakova A.A.** Towards unveiling the nature of short *SERPINA1* transcripts: Avoiding the main ORF control to translate alpha1-antitrypsin C-terminal peptides / A.A. Maslakova, D.A. Didych, S.A. Golyshev, I.A. Katrukha, V.S. Viushkov, A.V. Zamalutdinov, D.M. Potashnikova, M.A. Rubtsov, O.V. Smirnova, I.V. Orlovsky // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2022. – Vol. 203. – P. 703-717. IF = 8,2 (Web of Science). Доля участия = 80%. (0,9 п.л.)

3. **Maslakova A.A.** Comparative analysis of *SERPINA1* gene expression in tumor cell lines / A.A. Maslakova, M.V. Telkov, I.V. Orlovsky, O.S. Sokolova // *Moscow University biological sciences bulletin*. – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 127–131. IF = 0,9 (Scopus). Статья доступна на русском языке в журнале Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2015. – Т. 70, № 3. – С. 26–31. Доля участия = 75%. (0,3 п.л.)

4. **Докрунова А.А. (Маслакова А.А.)** Содержание $\alpha 1$ -антитрипсина в сыворотке при заболеваниях предстательной железы / А.А. Докрунова, О.С. Соколова // *Урология*. – 2012. – № 5. – С. 77-80. IF = 0,293 (Scopus); IF = 0,94 (РИНЦ Web of Science). Доля участия = 80%. (0,25 п.л.)

5. **Докрунова А.А. (Маслакова А.А.)** Полиморфизм альфа1-антитрипсина при раке и гиперплазии предстательной железы / А.А. Докрунова, Н.Ю. Уласова, Т.Е. Крамина, И.А. Альбицкий, П.З. Хасигов, О.С. Соколова // *Молекулярная медицина*. – 2010. – № 6. – С. 43-49. IF = 0,5 (РИНЦ Web of Science). Доля участия = 80%. (0,4 п.л.)

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, оба положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался высокой компетентностью в соответствующей отрасли науки, подтвержденной учеными степенями, учеными званиями и публикациями в области молекулярной и клеточной биологии. Лябин Д.Н. – один из ведущих российских ученых в области регуляции биосинтеза белка. Ельчанинов А.В. – в области клеточной и молекулярной биологии, изучает в том числе экспрессию генов ингибиторов сериновых протеаз при регенерации органов и тканей, Богомазова

А.Н. – в области клеточной и молекулярной биологии, изучает молекулярные механизмы наследственных нарушений человека с помощью клеточных моделей.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований открываются новые перспективы для изучения клинически значимого гена *SERPINA1*. Автором впервые показано, что продуктами гена являются не только длинные транскрипты, содержащие главную открытую рамку считывания, но и короткие, содержащие 5-й экзон гена. Впервые изучены особенности экспрессии гена на уровне трансляции. Показано, что с длинных транскриптов синтезируется внутриклеточная изоформа альфа1-антитрипсина (ААТ), а с коротких - усеченные протеоформы, включая С-концевые пептиды ААТ. Альтернативные химерные продукты трансляции локализуются в ядрах клеток, предполагаемые эндогенные - в субъядерных компартментах, таких как ядерные спеклы и ядрышки. Это свидетельствует в пользу функциональной диверсификации продуктов гена *SERPINA1* за счет инициации трансляции на альтернативных стартовых кодонах. Обнаружение ряда альтернативных изо(протео)форм ААТ и механизмов их образования, а в перспективе и их физиологических функций, открывает новые возможности для более глубокого понимания развития заболеваний, например, изучения взаимосвязи экспрессии *SERPINA1* и канцерогенеза, а также мутаций в гене *SERPINA1*, влияющих не только на секреторный белок, но и его изоформы, и риска развития патологий. Изменение понимания механизмов работы гена может способствовать разработке новых подходов для диагностики, лечения и предсказания развития связанных с ним заболеваний. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология» (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.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Ген *SERPINA1* экспрессируется в опухолевых клеточных линиях человека в длинные и короткие транскрипты, содержащие и не содержащие главную ОРС, соответственно.

2. С длинных транскриптов *SERPINA1* помимо секреторной синтезируется внутриклеточная изоформа ААТ за счет инициации трансляции с альтернативного стартового кодона.
3. Внутриклеточная изоформа ААТ локализуется в клеточных компартментах, не характерных для секреторной.
4. Короткие транскрипты, содержащие экзон 5 *SERPINA1* - источник усеченных протеоформ ААТ, в том числе С-концевых пептидов ААТ.
5. Продукты трансляции с коротких транскриптов поступают в клеточные компартменты, не характерные для секреторной изоформы.
6. Биологическое разнообразие продуктов гена *SERPINA1* повышается за счет реализации альтернативных сайтов инициации трансляции в составе длинных (5'-проксимальный сайт) либо коротких (3'-проксимальные сайты) транскриптов.

На заседании 16 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Маслаковой Айтсане Алексеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 4 доктора наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 12, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета, д.б.н., проф.

Карпова О. В.

Заместитель ученого секретаря

диссертационного совета, д.б.н.

Никитин Н.А.

20.11.2023 г.