

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Маслаковой Айтсаны Алексеевны
**«Структурно-функциональный анализ транскриптов гена *SERPINA1*: поиск
альтернативных продуктов трансляции - изоформ и С-концевых пептидов
альфа1-антитрипсина человека»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология»

Работа Маслаковой Айтсаны Алексеевны посвящена изучению функциональных и структурных особенностей транскриптов гена *SERPINA1*, кодирующего альфа1-антитрипсин (далее ААТ), который является главным антипротеолитическим агентом в организме человека. Его аберрантная экспрессия показана в широком спектре заболеваний человека, включающих инсулинозависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет, различные онкологические новообразования, заболевания легких и печени, таких, например, как ранняя хроническая обструктивная болезнь легких и цирроз печени, и ряд других воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека. Важно отметить, что дефицит ААТ сопряжен с мутациями в гене *SERPINA1*, что делает его наследуемым фактором риска развития подобных заболеваний. Помимо прочего пептиды ААТ принимают участие в регуляции пролиферации различных клеток, обладают иммуномодулирующими и противовирусными свойствами. Необходимо отметить, что при столь очевидно широкой вовлеченности во многие биологические процессы особенности экспрессии изо(протео)форм ААТ изучены крайне скудно, что делает наше представление о механизмах функциональной активности ААТ и возможность их практического применения туманными. В связи с этим целью своей работы Маслакова Айтсана Алексеевна ставит анализ спектра изоформ мРНК гена *SERPINA1*, продуцируемых опухолевыми клеточными линиями человека, и их продуктов трансляции.

Для выполнения поставленной цели автор использует большой арсенал современных методов, включающих помимо рутинного культивирования клеточных линий и получения клеточных лизатов и секретомов, методы геномного

редактирования CRISPR/Cas9, ПЦР в реальном времени, вестерн блоттинг и нозерн гибридизацию, 3'- и 5'-RACE, иммуноферментный анализ, получение антител с заданной специфичностью, различные микроскопические методы, включая метод прижизненного наблюдения, а также метод статистического анализа.

Автореферат диссертации Маслаковой Айтсаны Алексеевны построен классическим способом. Автор начинает его с лаконичного, но емкого описания актуальности темы работы, из которого выводит цели и задачи исследования. Следом описывает новизну, полученных ею данных, возможности их практического использования в том числе для изучения и диагностики социально значимых заболеваний, таких как злокачественные новообразования, следом вкратце описывает методы исследования и формулирует положения, выносимые на защиту. Конец раздела автор завершает описаниями своего личного вклада в работу, степени достоверности полученных результатов и структуры диссертации.

Основная часть автореферата посвящена описанию полученных Маслаковой Айтсаной Алексеевной результатов. Свою работу автор начинает с анализа потенциальных альтернативных сайтов инициации трансляции в рамке с главной открытой рамкой считывания гена *SERPINA1*, а также с выбора подходящей клеточной модели. С помощью методов ПЦР в реальном времени, нозерн гибридизации и вестерн блоттинга автор выбирает две клеточные линии в качестве главных моделей для дальнейших исследований – линию гепатоклеточной карциномы HepG2 и клеточную линию рака простаты DU145. Важно отметить, что для выбора оптимальных моделей автор проанализировала широкий спектр клеточных линий и различных тканей человека. Следом с помощью методов 3'- и 5'-RACE автор идентифицирует структуру длинных и коротких транскриптов гена *SERPINA1*, а далее изучает их трансляцию в живых клетках и определяет внутриклеточную локализацию их продуктов трансляции. Автор показывает, что с длинных транскриптов, которые обнаруживаются в части исследуемых линий и тканей, помимо секреторной транслируется внутриклеточная изоформа ААТ. С помощью микроскопии автор демонстрирует, что эта изоформа мигрирует между ядром и цитоплазмой, а также накапливается в ядерных спеклах. Автор предполагает,

что в свою очередь короткие транскрипты *SERPINA1*, которые она нашла в линии HepG2 и тканях печени, получаются путем посттранскрипционного процессинга мРНК-предшественника. Автор показывает, что они служат источником четырех альтернативных протеоформ ААТ, в том числе С-концевых пептидов, которые накапливаются в ядрышках. Таким образом, автор работы впервые сумела продемонстрировать настолько ярко биологическое разнообразие продуктов гена *SERPINA1*, что несомненно послужит весомым вкладом в наши фундаментальные представления о регуляции его экспрессии, что в свою очередь открывает возможность для использования полученных знаний для разработки новых подходов к диагностике и терапии связанных с функцией *SERPINA1* заболеваний.

Выводы диссертации хорошо сформулированы и обоснованы. Данные, полученные в результате выполнения этой работы, были опубликованы в 5 публикациях рецензируемых журналов, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ, и доложены на 9 конференциях.

Таким образом работа Маслаковой Айтсаны Алексеевны, изложенная в автореферате, является последовательной, цельной и выполненной на высоком техническом уровне с использованием современных методов и инструментов. Исходя из результатов, представленных в автореферате, никаких хоть сколько-нибудь важных замечаний или вопросов к работе Маслаковой Айтсаны Алексеевны не возникло.

Таким образом, можно заключить, что работа Маслаковой Айтсаны Алексеевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления от 01.10.2018 года с изменениями от 20.03.2021 №426) и требованиям Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Качество исследований, представленных в автореферате Маслаковой Айтсаны Алексеевны, показывают, что автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология».

Младший научный сотрудник
лаборатории клеточной биологии ИБМХ
кандидат биологических наук
E-mail: yankimhcc@gmail.com



Ким Ян Сергеевич
27 октября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.
Ореховича» (ИБМХ имени В.Н. Ореховича)

Адрес: 119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8

Телефон: +7 (499) 246-6980

E-mail: dir@ibmc.msk.ru

Подпись Ким Ян Сергеевич
заверяю
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

