

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Маслаковой Айтсаны Алексеевны на
тему: «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»

Актуальность темы диссертационной работы, научная новизна и практическая значимость

Диссертация Маслаковой Айтсаны Алексеевны посвящена важной и актуальной проблеме - экспрессии гена *SERPINA1*, белок острой фазы альфа-1-антитрипсин (ААТ), в клетках человека. ААТ играет ключевую роль в регуляции протеолитических процессов и имеет широкий спектр биологических функций, включая участие в воспалительных реакциях и онкогенезе. Несмотря на значительные исследования, посвященные этому гену, многие аспекты его регуляции и функциональной активности остаются неясными. Это особенно актуально в контексте возможных патологий, связанных с дисфункцией ААТ, таких как хронические обструктивные болезни легких, цирроз печени и определенные типы рака.

Таким образом, детальное изучение молекулярных механизмов регуляции экспрессии гена *SERPINA1* и его функциональной активности является не только актуальной научной задачей, но и вопросом с высокой клинической значимостью. Диссертационная работа Маслаковой Айтсаны Алексеевны акцентирует внимание на этих аспектах, что делает ее исключительно актуальной и важной для дальнейших исследований в этой области. Автор впервые представляет детальный анализ альтернативной экспрессии гена *SERPINA1* за счет выбора альтернативных сайтов инициации трансляции, и структуры транскриптов, при которых их выбор становится возможным, что позволяет обогатить наше понимание регуляции экспрессии

этого важного гена. Методы и подходы, использованные в работе, могут быть применены для исследования других генов.

Общая характеристика диссертационной работы и степень обоснованности научных положений и выводов

Диссертация написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: Введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», Заключение и Выводы. Список использованной литературы содержит библиографические данные о 457 публикациях зарубежных и отечественных авторов. Введение содержит все необходимые разделы (Актуальность, Степень разработанности темы, Цели и задачи, Научная новизна и практическая значимость, Личный вклад, Методология и методы исследования, Положения, выносимые на защиту, Степень достоверности и др.). Важно отметить, что согласно информации, представленной во Введении, личный вклад соискателя в выполнение работы был весьма высок. Следует также отметить содержательность Обзора литературы, в котором автор приводит весь «цикл» функционирования гена *SERPINA1*, начиная с его транскрипции и ее регуляции и заканчивая утилизацией комплекса ААТ-протеаза и множественностью функций белка и его С-концевых фрагментов, подчеркивающих важность изучения экспрессии этого гена. Автор приводит логичное и понятное описание использованных в работе методов, а также ясное и детальное представление хода проделанных исследований и полученных результатов. Также глава «Результаты и их обсуждение» содержит обсуждение конкретных полученных данных и возможные направления для их дальнейшего изучения.

Диссертация Маслаковой Айтсаны Алексеевны характеризуется глубоким и комплексным анализом, позволяющим сделать обоснованные научные выводы. Исследование базируется на значительном объеме

экспериментальных данных, включая анализ клеточных линий и тканей, что придает большую убедительность полученным результатам. Особенно стоит отметить новизну исследований по разнообразию транскриптов гена *SERPINA1* и их функциональной активности. Этот аспект мало изучен в существующей литературе, и работы автора вносят значительный вклад в понимание этой темы. Выводы о синтезе различных изо(протео)форм ААТ подкреплены экспериментальными данными и представляют высокую научную и практическую значимость. Автор также приводит свои предположения об их потенциальной роли в клетке, основанных на известных данных о функционировании ААТ и его С-концевых фрагментов.

Кроме того, диссертация представляет методологический интерес, предлагая новые подходы к исследованию функционирования гена *SERPINA1*. Так, благодаря мутации, а именно удалению стартового кодона репортерного вектора рEGFP-N1, и последующему объединению 5'-последовательностей различных транскриптов *SERPINA1* с репортерной последовательностью без сдвига рамки считывания, автор обнаруживает в живых клетках, наряду с секреторным ААТ, альтернативные продукты трансляции с минимальным размером серпинового компонента в 10 аминокислотных остатков. Такой подход может быть использован для изучения функционирования и других коротких ОРС. Все положения, выносимые на защиту, обоснованы и подкреплены экспериментальными данными, что гарантирует их высокую достоверность. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают высокой степенью обоснованности, достоверности и новизны. Они представляют значительный интерес для дальнейших исследований в области молекулярной биологии и медицины.

В целом, диссертация оставляет общее хорошее впечатление, представляет серьезный научный труд и открывает новое направление в изучении функционирования гена *SERPINA1*, и, не исключено, генов других

секреторных серпинов, содержащих альтернативные ОРС в рамке с главной. Важно также отметить, что текст автореферата отражает основные положения диссертации.

При ознакомлении с текстом диссертации и автореферата возник ряд вопросов:

1. Автор показал локализацию продуктов коротких и длинных транскриптов гена *SERPINA1* в ядре. На счет функций продуктов длинных транскриптом в ядре автор приводит литературные данные и свое мнение. Какова возможная функция продуктов коротких транскриптов в ядре?
2. Каким образом, по мнению автора, продукты различных транскриптов гена *SERPINA1* попадают в ядро? Проверяли ли авторы наличие NLS у изучаемых продуктов гена *SERPINA1*?
3. Автор выявил ряд транскриптов гена *SERPINA1* и их продуктов, какое возможное практическое значение это имеет? Возможно ли их использовать в качестве маркеров, например, опухолевых заболеваний? Насколько эти транскрипты и их продукты могут быть рутинно выделены, чтобы быть внедренными в диагностику?

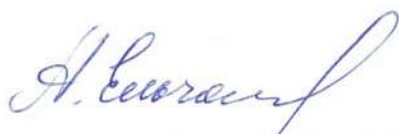
Данные вопросы носят дискуссионный и не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3 – «молекулярная 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, 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 Маслакова Айтсана Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – «молекулярная биология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент
заведующий лабораторией роста и развития «Научно-исследовательского
института морфологии человека имени академика А.П. Авцына»
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
"Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского"

Ельчанинов Андрей Владимирович


24.10.2022

Контактные данные:

тел.: +7(499)120-14-56; e-mail: elchandrey@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация:

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Адрес места работы:

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

«Научно-исследовательской институт морфологии человека имени академика
А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного
учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.
Петровского"

Тел.: +7 499 120 14 56; e-mail: morfolhum@mail.ru

Подпись д.м.н. Ельчанинова А.В. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ
имени академика Б.В. Петровского»
доцент, к.м.н.



5



Михайлова Анна Андреевна