

Отзыв официального оппонента о диссертационной работе
Червонцевой Зои Сергеевны
«Влияние вторичной структуры мРНК на экспрессию генов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика

Важнейшей задачей современной геномики является изучение регуляции экспрессии генов. Традиционно регуляцию рассматривают в основном на уровне транскрипции, однако растущее количество полногеномных данных, накопленных за последние годы, позволяет также изучать факторы, влияющие на модификацию, трансляцию, локализацию и деградацию матричных РНК. Работа З.С. Червонцевой посвящена анализу одного из таких факторов – вторичной структуры мРНК.

Работа построена по традиционной схеме: «Введение», «Обзор литературы» три главы с изложением результатов, «Заключение» и «Выводы». При этом каждая из трех глав с результатами имеет свой раздел «Материалы и методы». Работа изложена на 100 страницах, содержит 28 рисунков и 2 таблицы. Список литературы представлен 119 наименованиями.

В обзоре (глава 1) описаны механизмы регуляции экспрессии генов за счет образования вторичной структуры РНК, при этом особое внимание уделено тем аспектам регуляции, которые исследовались в диссертации: влиянию структуры на инициацию трансляции, стабильность мРНК, редактирование транскриптов. Введено понятие структурированности – тенденции участка мРНК образовывать вторичную структуру независимо от конкретной формы последней. Отдельный раздел посвящен экспериментальным методам массового анализа структуры мРНК, результаты которых использовались для анализа, проведенного в работе. В целом обзор логичен и достаточно полон.

Глава 2 посвящена исследованию влияния структурированности мРНК на инициацию трансляции. Эта работа сделана в соавторстве с группой, предоставившей данные для исследования, и наблюдения, сделанные автором, были проверены экспериментально. В результате было показано отрицательное влияние структурированности области стартового кодона на уровень инициации трансляции; продемонстрировано избегание участков, похожих на область Шайна-Дальгарно в 5'-областях генов; отвергнута популярная гипотеза о том, что редкие кодоны в начале гена способствуют более эффективной инициации; показано, что на бедной среде метаболическая стоимость кодируемых аминокислот (количество энергии, необходимой для синтеза аминокислоты) антикоррелирует с эффективностью трансляции.

В третьей главе рассмотрено влияние структурированности мРНК на эффективность трансляции. Хотя в ряде работ предполагалось, что структурированные мРНК медленнее деградируют, было показано отсутствие связи уровня структурированности и скорости деградации мРНК кишечной палочки. Зато удалось показать, что уровни структурированности генов в оперонах, кодирующих белковые субъединицы комплексов, согласованы.

Четвертая глава посвящена исследованию редактирования мРНК у головоногих моллюсков. Показано, что вторичная структура способствует редактированию аденинов в инозины, причем этот эффект сильнее выражен для гомологичных аденинов, которые редактируются сразу у нескольких головоногих моллюсков, то есть консервативно.

Показано влияние вторичной структуры на нескольких шкалах расстояний, от индивидуальных элементов вторичной структуры (шпилек), что объясняет корреляции в уровне редактирования соседних аденинов, до общей структурированности, что отвечает, по крайней мере, частично, на вопрос о ранее не объясненных причинах наблюдаемой консервативности последовательности на расстоянии в несколько десятков нуклеотидов. Этот раздел особенно интересен как выбранным для исследования малоизученным биологическим процессом (редактирование) и нестандартным объектом (мРНК головоногих моллюсков), так и сравнительно-эволюционным подходом.


Что касается результатов главы 4, то, как известно, редактируются несплайсированные транскрипты, у которых вторичная структура может отличаться от вторичной структуры мРНК после сплайсинга. Также была бы интересна информация о том, что собою представляют участки транскриптомов с высокой гомологией между видами, которые анализировали? Что это были за участки, из каких транскриптов, нет ли предпочтения и сдвига в сторону какой-то определенной функциональной группы транскриптов, например, housekeeping genes? Часть вывода 7 по работе о том, что консервативно редактируемые аденины чаще находятся в структурированных областях, чем неконсервативно редактируемые, статистически подтверждается только для сайтов с низким уровнем редактирования.

Заключение по проделанной работе уместно на полстраницы, что вызывает обоснованное удивление. Возможно, это объясняется эклектичностью диссертации, что не позволило диссертанту обобщить результаты и поместить их в глобальный контекст.

Основные результаты диссертации опубликованы в трех статьях в международных журналах, входящих в основные библиографические базы данных, и доложены на профильных научных конференциях.

По актуальности, научной новизне, научно-практической значимости диссертация З.С. Червонцевой «**Влияние вторичной структуры мРНК на экспрессию генов**» является законченной научно-квалификационной работой и отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор З.С. Червонцева заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Доктор биологических наук, профессор,
Высшая школа прикладной математики и
вычислительной физики Санкт-Петербургского
политехнического университета Петра Великого

 /Самсонова М.Г./ 31.08.2023

