

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации 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**

Диссертация Червонцевой З.С. посвящена исследованию влияния вторичной структуры мРНК на экспрессию генов за счет механизмов, не связанных с процессом транскрипции. Вторичная структура мРНК рассматривается в работе как фактор, который может оказывать влияние на такие биологические процессы, как трансляция и редактирование мРНК. Редактирование (дезаминирование) аденинов описано у многих видов эукариот, однако считается, что в большинстве организмов редактируется лишь малая доля сайтов, а события редактирования редко являются консервативными и функционально важными. Исключением из этого «правила» является группа мягкотелых головоногих моллюсков (колеоидов), в транскриптомах которых редактирование затрагивает большое число сайтов и, по всей видимости, вносит существенный вклад в увеличение разнообразия протеома. В связи с этим исследование факторов, оказывающих влияние на редактирование аденинов у колеоидов, проведенное З.С. Червонцевой в диссертационной работе, представляет особенный интерес.

Диссертация состоит из четырех глав, в трех из которых (главы 2, 3 и 4) представлены основные результаты работы.

В главе 2 исследуются свойства кодирующей последовательности, находящейся в начале гена, которые могут оказывать влияние на эффективность трансляции у *Escherichia coli*. В этой части работы З.С. Червонцева анализирует данные, полученные в результате эксперимента, основанного на секвенировании большой библиотеки плазмид, содержащих два разных гена флуоресцентных белков. Последовательность первого из двух генов флуоресцентных белков одинакова во всех плазидах, в то время как в начало последовательности второго гена вносят случайные вставки. Оценка отношения уровней флуоресценции модифицированного и контрольного белков в трансформированных бактериальных клетках и последующее секвенирование плазмид из этих клеток дает возможность исследовать характеристики кодирующей последовательности, влияющие на эффективность трансляции. Анализ данных из такого эксперимента, проведенный З.С. Червонцевой в процессе работы над диссертацией, позволяет исследовать регуляцию трансляции с очень высоким разрешением и делает возможным выявление тонких биологических эффектов. В частности, З.С. Червонцева аккуратно и убедительно показывает, что присутствие в начале гена участков, похожих на последовательность Шайна-Дальгарно, препятствует эффективной трансляции. Еще один важный результат, полученный автором диссертации, заключается в том, что присутствие определенных

кодонов в начале гена может оказывать ингибиторное действие на процесс трансляции, и этот эффект не всегда может быть объяснен за счет нуклеотидного состава кодонов.

В главе 3 проводится дальнейший анализ влияния структуры мРНК на трансляцию у *E. coli*. В качестве одного из объектов анализа в этой главе автором выбраны последовательности генов, кодирующих субъединицы белковых комплексов. Автор показывает, что между степенью структурированности кодирующих областей генов, соответствующих субъединицам одного белкового комплекса, наблюдается положительная корреляция, в то время как для контрольных пар генов данный эффект отсутствует или выражен значительно слабее. На основании этих результатов и других наблюдений З.С. Червонцева выдвигает гипотезу, согласно которой схожая эффективность трансляции генов, кодирующих субъединицы одного белкового комплекса, может быть связана с тем, что мРНК таких генов имеют схожий уровень структурированности.

Глава 4 посвящена исследованию роли вторичной структуры мРНК в процессе редактирования аденинов у колеоидов. Автором диссертации впервые показано, что аденины, подвергающиеся редактированию, чаще по сравнению с неотредактируемыми аденинами располагаются в структурированных участках мРНК. Отдельно стоит отметить изящное и вдумчивое исследование консервативности редактирования аденинов, проведенное З.С. Червонцевой и включающее в себя одновременный анализ данных по редактированию аденинов, эволюционно-филогенетический анализ и предсказание структуры мРНК. С помощью анализа ортологичных аденинов у видов моллюсков, находящихся на разном филогенетическом расстоянии друг от друга, автором получены данные, указывающие на то, что структурированные участки обогащены сайтами, в которых редактирование сохраняется между далекими видами. Результаты, представленные в главе 4 диссертации З.С. Червонцевой, несомненно, вносят значительный вклад в понимание того, как регулируется процесс редактирования мРНК у колеоидов.

Автореферат прекрасно написан и позволяет получить полноценное представление о проделанной работе. Само исследование выполнено на высочайшем уровне с использованием современных методов, а результаты исследования опираются на аккуратный статистический анализ данных.

При чтении текста возникло всего несколько небольших вопросов и замечаний:

1. В изложении результатов главы 2 стоило бы коротко обсудить, не могут ли вставки в начале гена оказывать влияние не только на эффективность трансляции, но и на процесс транскрипции и/или изменять стабильность мРНК.
2. В тексте подписи к Рисунку 7 отсутствует информация о том, как подбирали контрольные пары генов. Учитывали ли при проведении данного анализа возможные отличия в GC-составе между генами из изучаемой и контрольной выборок?
3. В тексте подписи к Рисунку 10 не указано, для какого вида моллюсков было проведено предсказание структурированных участков мРНК, результаты которого использовали для построения данного графика.

Данные замечания являются несущественными и совершенно не влияют на восприятие текста и результатов. Диссертация З.С. Червонцевой представляет собой законченное научное исследование, результаты которого имеют фундаментальную значимость и представляют интерес как с точки зрения изучения механизмов, определяющих эффективность трансляции и редактирования мРНК, так и с точки зрения эволюционной биологии. Так, например, результаты главы 2 диссертации, указывающие на недопредставленность участков, похожих на последовательность Шайна-Дальгарно, среди вставок из эффективно транслируемых фракций, можно рассматривать как интересную иллюстрацию того, что отбор в кодирующих последовательностях может быть связан не только со свойствами аминокислотной последовательности белка.

Диссертационная работа З.С. Червонцевой является сложным и тщательно продуманным исследованием, выполненным на очень высоком уровне. Результаты работы опубликованы в трех статьях в высокорейтинговых рецензируемых журналах и представлены на нескольких российских и международных конференциях. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Червонцева Зоя Сергеевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

20 сентября 2023 г.

Кандидат биологических наук,
младший научный сотрудник
Центра молекулярной и клеточной биологии
Сколковского института науки и технологий
Вахрушева О.А.

О.Векер

Почтовый адрес: 121205, г. Москва,
Территория Инновационного Центра «Сколково»,
Большой бульвар д. 30, стр. 1.

Электронная почта: O.Vakhrusheva@skoltech.ru

Федосеев
Руководитель отдела
кадрового администрирования
ГК О.С.

Вахрушева О.А. возвращено



Сколковский институт науки и технологий
ОТДЕЛ КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ
ГК О.С.