



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИМБ РАН

чл.-корр. РАН, д.б.н.

Георгиева С. Г.

« 19 » октября 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы
Ключниковой Анны Алексеевны на тему
«Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденозиндезаминазами»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Ключниковой Анны Алексеевны посвящена изучению последствий редактирования РНК ферментами ADAR на протеомном уровне с использованием протеоеномного подхода. Актуальность темы обусловлена тем, что феномен редактирования РНК плохо изучен на протеомном уровне. Выявление перекодированных белков, возникших в результате действия ферментов класса ADAR в центральной нервной системе модельных организмов и человека может стать ценным вкладом в понимание этой посттранскрипционной модификация. Другими словами, изучение процесса редактирования ферментами ADAR и возможностей протеоеномного подхода представляется актуальным, имеющим как теоретическое (общебиологическое), так и практическое значение (создание инструментов для анализа роли редактирования РНК в медицине).

Научная новизна исследования

В диссертации Ключниковой А.А. впервые исследованы протеомы головного мозга плодовой мушки, мыши и человека для выявления в этих организмах перекодирования белков, возникших вследствие редактирования мРНК ферментами ADAR. Впервые разработана таргетная панель для валидации и количественной оценки перекодированных редактированием мРНК сайтов как для плодовой мушки, так и для млекопитающих. Белки измерены методом мониторинга множественных реакций с использованием изотопно-меченных пептидных стандартов в протеомах мозга дрозофилы на разных стадиях метаморфоза, а также в коре и мозжечке трансгенных мышей, моделей заболеваний ЦНС. Таким образом, результаты исследования Ключниковой А.А. обладают несомненной научной новизной международного уровня.

Достоверность и значимость полученных результатов

При выполнении диссертационной работы были использованы методические подходы, соответствующие современным научным критериям в области протеомики и протеогеномики. Полученные экспериментальные данные и сделанные на их основе выводы соответствуют современным представлениям в области белковой биохимии. Таким образом, достоверность и обоснованность выводов исследования не вызывают сомнений.

Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности их использования для анализа роли редактирования РНК в функциональных моделях патологических процессов. Также найденные перекодированные протеоформы могут быть использованы в качестве биомаркеров различных патологий нервной системы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть востребованы в учреждениях, занимающихся экспериментами с рекомбинантными белками и модельными мембранами, как, например, Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Так как перспективными для дальнейшего исследования функции перекодирования белков могут оказаться как культуры клеток нейронов и микроглии мозга, так и различные структуры самого мозга, будет уместно порекомендовать сотрудничество с ИФАВ РАН и ИВНД РАН.

Количество печатных работ

По результатам работы опубликовано 13 печатных работ, из них 6 статей в рекомендованных ВАК РФ изданиях и 7 работ в сборниках трудов конференций. Содержание опубликованных автором оригинальных работ полностью отражает основные положения диссертации.

Содержание диссертации

Диссертационная работа Ключниковой А.А. имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, словаря терминов и списка сокращений, списка использованной литературы, а также включает благодарности, финансирование и приложение. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, включает 11 рисунков и 11 таблиц.

Во введении автор раскрывает актуальность темы диссертационной работы, формулирует цели и задачи исследования, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, обозначает личный вклад, приводит основные положения, выносимые на защиту, а также указывает на степень достоверности результатов. Целью работы являлась идентификация перекодирования белковых последовательностей, возникших в результате редактирования РНК с дезаминированием аденозина, в масштабе протеомов клеток и тканей центральной нервной системы плодовой мушки, мыши и человека.

Обзор литературы посвящен роли ферментов ADAR и их связи с различными заболеваниями. Представлены основные подходы, с помощью которых изучалось явление редактирования РНК.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны использованные в работе экспериментальные подходы. Методы, задействованные в работе, свидетельствуют о высоком научно-методическом уровне.

Результаты работы сгруппированы в соответствии с поставленными задачами, обсуждены и сравнены с данными мирового научного сообщества. Обсуждение результатов проведено с учетом современных исследований, опубликованных в области белковой биохимии, протеомики и протеогеномики. По результатам работы сформулировано 4 вывода, которые полностью соответствуют задачам и полученным в работе результатам. Список литературы включает 218 источников, среди которых

основную часть составляют публикации последних лет. Представленная диссертационная работа является законченным научно-исследовательским трудом и выполнена на высоком экспериментальном уровне.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, является важным и оригинальным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, полученных результатов и содержанию выводов не имеется. При ознакомлении с диссертационной работой возникли следующие вопросы рекомендательного и технического характера:

1. В исследовании не представлены результаты оценки экспрессии генов ADAR. Это могло бы сформировать более полную картины действия этих ферментов.
2. На рис. 9 на схеме и в подписи указаны «отредактированные пептиды», хотя в тексте в большей степени встречается термин «перекодированные вследствие редактирования пептиды». В работе следует придерживаться единообразия встречающихся терминов.

Заключение

Диссертация Ключниковой Анны Алексеевны «Перекодирование белков в центральной нервной системе модельных организмов и человека вследствие редактирования матричной РНК аденозиндезаминазами», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное научное и практическое значение для изучения явления редактирования РНК.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (в ред. от 01.10.2018 с изменениями от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия.

Отзыв на диссертацию Ключниковой Анны Алексеевны обсужден и одобрен на межлабораторном семинаре Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (протокол №1 от 12.10.2021 г.).

Заведующая лаборатории
Механизмов и контроля трансляции
В.н.с., к.б.н.

Алкалаева Елена Зиновьевна

Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, д.32

E-mail: alkalaeva@eimb.ru

Телефон: +7 (499) 135 23 11

Подпись к.б.н. Алкалаевой Елены Зиновьевны заверяю.

Ученый секретарь ИМБ РАН к.в.н. Бочаров Александр Анатольевич

18.10.2021 г.

