

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Жданова Дмитрия Дмитриевича на тему "Роль эндонуклеазы EndoG в регуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК апоптотических белков", представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – "Биохимия"

Альтернативный сплайсинг пре-мРНК представляет собой универсальный механизм регуляции экспрессии генов, генетического и функционального многообразия белков у эукариот. Суть его в том, что в результате посттранскрипционного процессинга предшественника мРНК, из которого в результате сплайсинга вырезаются некодирующие последовательности нуклеотидов (интроны), образуются зрелые мРНК, различающиеся по своей первичной структуре. Знание механизмов регуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК, кодирующей факторы апоптоза, позволит создать подходы к направленному изменению соотношения изоформ апоптотических белков. Кроме того, соотношение белковых изоформ может выступать в качестве одного из показателей развития опухолевого процесса и эффективности проводимой терапии. С позиции вышесказанного следует считать, что проведенное Ждановым Дмитрием Дмитриевичем изучение механизма действия эндонуклеазы EndoG в регуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК некоторых апоптотических белков и оценка EndoG-индуцированного альтернативного сплайсинга биологического эффекта является актуальным для фундаментальной биохимии, молекулярной и клеточной биологии.

Среди важных результатов работы следует выделить способность EndoG регулировать процессы программируемой клеточной гибели путем индукции АС пре-мРНК ряда апоптотических белков, в том числе каталитической субъединицы теломеразы. Автором экспериментально показано, что транслокация EndoG из митохондрий в цитоплазму и ядро и взаимодействие EndoG с нкРНК целевых генов является основным фактором, инициирующим АС. При этом EndoG вырезает из нкРНК активный олигонуклеотид EGPO, комплементарный пре-мРНК целевых генов, и размер таких EGPO составляет 36-72 нуклеотида. В результате взаимодействия EGPO с пре-мРНК блокируется доступ и связывание регулирующих сплайсинг белков с пре-мРНК, вследствие чего индуцируются альтернативный сплайсинг и делеция экзонов в процессе дальнейшего процессинга мРНК. Автором делается вполне справедливый вывод о том, что действие EGPO аналогично описанному в литературе действию искусственных переключающих сплайсинг олигонуклеотидов. Таким образом, Ждановым Д. Д. впервые экспериментально показано природное существование переключающих сплайсинг олигонуклеотидов. Представляют интерес и данные исследования, указывающие на вовлеченность процессов регуляции АС мРНК каталитической субъединицы теломеразы и активности теломеразы в модуляцию иммунного ответа. Важно, что в диссертации изучен биологический эффект вызываемого EndoG альтернативного сплайсинга. Установлено, что сплайсинг пре-мРНК TERT в пролиферирующих клетках приводит к ингибированию теломеразы, укорочению

теломер, переходу клеток в состояние репликативного старения и апоптозу. В случае пре-мРНК DNase I, индуцированный альтернативный сплайсинг ингибирует ее нуклеазную активность и замедляет развитие апоптоза.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Научные положения диссертации убедительно обоснованы. Выводы диссертации логичны, опираются на большой объем экспериментальных данных, полученных с применением современных биохимических и молекулярно-биологических методов и подходов и большой пласт литературных данных по тематике диссертации. Результаты исследования нашли отражение в почти трех десятках публикаций в ведущих рейтинговых российских и зарубежных научных журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК РФ изданий, неоднократно докладывались на отечественных и международных симпозиумах.

Считаю, что диссертационная работа Жданова Дмитрия Дмитриевича "Роль эндонуклеазы EndoG в регуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК апоптотических белков" по объему материала, методическому уровню, новизне результатов, научной и практической ценности полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённых Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (ред. от 01. 10. 2018 г.), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – "биохимия".

Кушниров Виталий Владимирович,
Доктор биологических наук
Ведущий научный сотрудник лаборатории Молекулярной генетики
Федерального государственного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук»,
Институт Биохимии имени А.Н. Баха,
Адрес: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2
Тел. (495) 954-40-97
e-mail: vkushnirov@inbi.ras.ru

Подпись В.В. Кушнирова заверяю:
Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН,
А.Ф. Орловский, к.б.н.



/Кушниров В.В./

/Орловский А.Ф./