

Отзыв на автореферат диссертации

Летягиной Анны Евгеньевны

“АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ, РАСПОЛОЖЕННОЙ ПОСЛЕ САЙТА  
ПОЛИАДЕНИЛИРОВАНИЯ, НА УРОВЕНЬ ЗРЕЛОЙ мРНК РЕПОРТЁРНОГО ГЕНА eGFP В  
КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА HEK293T”

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
1.5.7. Генетика

Актуальность работы не вызывает сомнений. Во-первых, исследование механизмов полиаденилирования принципиально важна как для понимания регуляции транскрипции/созревания мРНК, так и для прикладных задач — конструирования эффективных терминаторов и экспрессионных кассет (в т.ч. для биотехнологических и терапевтических векторов) и интерпретации геномных вариантов, влияющих на экспрессию. Во-вторых, работа развивает сразу два актуальных методических направления: массовые параллельные репортёрные анализы (МПРА) и использование машинного обучения для моделирования влияния последовательности на экспрессию.

Качество изложения и методический уровень высокие: автореферат содержит подробный и хорошо структурированный обзор по терминации транскрипции и DSE-элементам. Отдельно стоит отметить аккуратную экспериментальную постановку МПРА и валидацию ключевых предсказаний на индивидуальных конструкциях.

На большой выборке вариантов (порядка сотен тысяч последовательностей) системно показано, что наибольшее влияние на уровень зрелой мРНК репортёра eGFP оказывает участок +17...+40 нт после сигнала полиаденилирования (DSE-область), тогда как более дистальные позиции после +41 нт в среднем дают минимальный вклад. Продемонстрирована связь уровня экспрессии с признаками последовательности. Важный результат - статистически подтверждённая корреляция между экспрессией и минимальной свободной энергией предсказанной вторичной структуры пре-мРНК вблизи СПА.

Интеграция МПРА и ML выглядит содержательной, а не “декоративной”. На основе данных построены модели (в т.ч. финальная модель DoSIA), позволяющие предсказывать влияние замены участка после СПА на уровень зрелой мРНК. Показано согласие предсказаний с экспериментом на целевых точечных мутациях (например, вариант +33 G→T даёт многократный рост количества зрелой мРНК и белка) и на рационально сгенерированных последовательностях. Тем самым работа не только описывает закономерности, но и демонстрирует практический “дизайн-цикл” терминаторов транскрипции с заданными свойствами.

Работа открывает много интересных направлений – об анализе клеточной и видовой специфичности механизмов полиаденилирования, о поиске участков гена (и межгенных регуляторов), влияющих на полиаденилирование.

Вывод. Совокупность результатов, объём проделанной работы и качество методологии соответствуют требованиям к кандидатским диссертациям; представленное исследование заслуживает присуждения соискателю учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика.



Личную подпись  
Заверяю.  
Инспектор канцелярии  
А.В. Прокудина  
« 20 2026 »

  
д.б.н. Фишман В.С.,  
ведущий научный сотрудник,  
зав. сектором геномных механизмов онтогенеза  
ИЦИГ СО РАН  
2 февраля 2026 г.