

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ
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.

Механизм терминации транскрипции у эукариот включает этап связывания многокомпонентного белкового комплекса с последовательностью РНК, расположенной чуть ниже сайта полиаденилирования (последовательность DSE). Ранее было показано, что DSE имеет высокий потенциал для регуляции уровня выхода продуктов транскрипции. Несмотря на огромное значение знания детального механизма такой регуляции – как фундаментальное, так и прикладное, до начала проекта А.В. Пиндюрина с коллегами, в рамках которого Анна Евгеньевна начинала работу над диссертационным проектом, были доступны лишь фрагментарные знания, полученные в основном на нескольких модельных терминаторах транскрипции. Кроме того, несмотря на огромное количество трансгенных конструкций, создаваемое в мире, потенциал последовательностей после сайта полиаденилирования для модулирования уровня экспрессии трансгенов практически не использовался. Работа Анны Евгеньевны – это пионерское систематическое исследование, в котором поиск закономерностей взаимосвязи между последовательностью ДНК в DSE, эффективностью процесса транскрипции и выходом зрелой РНК проводится, по сути, полным перебором всех возможных вариантов – методом массового параллельного репортёрного анализа. Блестяще выстроенная логика экспериментальной и последующей биоинформатической работы позволяет получить полный ответ на поставленный вопрос в рамках использованной в работе модельной системы.

Работа выполнена на высочайшем методическом и методологическом уровне. Основные результаты работы опубликованы в престижных международных журналах. Результаты имеют огромное значение для понимания механизмов транскрипции и открывают новые возможности для управления работой генов.

Работа выстроена и написана очень хорошо, после прочтения автореферата я с большим интересом ознакомилась с обсуждением результатов в тексте диссертации.

Как и любая хорошая работа, она порождает много вопросов. Существование универсальных высокоэффективных терминаторов указывает на существование универсальных мотивов, обеспечивающий высокий уровень экспрессии РНК. Работа Анны Евгеньевны проведена с использованием только одного типа клеток. Выявлены определенные последовательности ДНК с высоким регуляторным потенциалом в этом типе клеток. Предполагаемый автором механизм влияния последовательности в DSE – различия в афинности связывания белка CstF64. Белок CstF64 – очень консервативный белок, что позволяет предполагать, что полученные автором результаты могут носить универсальный характер. С другой стороны, белок имеет тканеспецифичные изоформы, что может предполагать существование и тканеспецифической регуляции. Более того, я, как дрозофилист, посмотрела в базе данных FlyBase уровень экспрессии CstF64 и его изоформ в разных тканях. На удивление, уровень экспрессии этого белка в большинстве тканей очень низкий, что ставит вопрос об универсальности механизма для большого количества генов одновременно. Хотелось бы видеть больше обсуждения, как автор оценивает универсальность своих результатов.

По моему мнению, диссертационная работа А. Е. Летягиной полностью удовлетворяет требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее

автор безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Ведущий научный сотрудник
Лаборатории молекулярной цитогенетики
ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН,
доктор биологических наук (03.01.07 – Молекулярная генетика)
Колесникова Татьяна Дмитриевна

адрес: ИМКБ СО РАН, просп. акад. Лаврентьева 8/2, Новосибирск, 630090, Россия
Тел: (383) 363-90-42
email: kolesnikova@mcb.nsc.ru

Даю согласие на размещение моих персональных данных на официальном сайте ИЦиГ СО РАН и федеральной информационной системе государственной научной аттестации, включение их в аттестационное дело соискателя и дальнейшую обработку.

Подпись Колесниковой Т.Д. заверяю,
Ученый секретарь ИМКБ СО РАН,
кандидат биологических наук
Григорьевна/



/Ахмерова Лариса

2 февраля 2026 г.