

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Ларионовой Татьяны Дмитриевны

«Сравнительный анализ изоформ рибосомального белка RPL22L1 в регуляции фенотипа клеток глиобластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология».

Представленная Ларионовой Татьяной Дмитриевной работа посвящена проблеме лечения опухолей, в частности, глиобластомы, характеризующейся исключительной интратуморальной гетерогенностью. Было известно, что клетки краевых и центральных зон одной опухоли и той же опухоли различаются. В процессе работы было обнаружено различия в составе рибосом в центре и с краю опухоли.

Подсказка в работе возникла при сравнении данных транскриптомного и протеомного анализов. Эти различия были объяснены с помощью альтернативного сплайсинга. Очень кислый pH в ядре опухоли переключает сплайсинг мРНК рибосомного гена RPL22L1 в сторону изоформы RPL22L1b. Это позволяет клеткам выживать при ацидозе, увеличивает стволовость и коррелирует с худшим прогнозом заболевания. Изоформа RPL22L1b ранее не была описана. Выяснилось, что RPL22L1b выполняет внерибосомные функции и участвует в процессинге РНК.

RPL22L1b способствует сплайсингу РНК, взаимодействуя с длинной некодирующей РНК lncMALAT1 в ядре и индуцирует его деградацию. В краевой зоне опухоли, RPL22L1a взаимодействует с рибосомами, стимулируя трансляцию множества специфических мРНК, включая TP53. Увеличивается общий уровень синтеза белка.

Было показано, что переключение изоформы RPL22L1 регулируется фактором SRSF4. Экспрессия SRSF4, также, как и RPL22L1b была связана с плохим прогнозом у пациентов с глиобластомой. Было идентифицировано

соединение (FG1059), которое ингибирует фосфорилирование SRSF4 и подавляя рост опухоли статистически значимо продлевает жизнь животных.

Таким образом, общая цепь событий выглядит следующим образом. Закисление центральной зоны опухоли усиливает экспрессию фактора сплайсинга SRSF4, который переключает сплайсинг пре-мРНК рибосомного белка RPL22L1 в сторону образования изоформы RPL22L1b. Эта изоформа не может связываться с рибосомой из-за измененной структуры С-конца. При этом N-концевая часть сохраняет способность взаимодействовать с молекулами РНК. RPL22L1b вызывает деградацию длинной некодирующей РНК MALAT1. Снижение уровня MALAT1, а также изменения трансляции способствует сдвигу фенотипа в сторону более стволового и агрессивного.

Актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также степень достоверности полученных результатов не вызывают никаких сомнений.

Диссертационная работа содержит все разделы стандартные для работ такого типа. Она содержит 56 рисунков и 1 таблицу, а также 2 таблицы в приложении. Список литературы содержит 183 источника. В работе отражены все необходимые результаты исследования или приведены ссылки на исходные результаты. В диссертации 128 страниц, включая приложения. Несмотря на высокий технический уровень работы к ней есть некоторые замечания.

Замечания.

1. Из текста диссертации неясен личный вклад автора. Отсутствуют благодарности и указания на помощь в работе. В оглавлении диссертации приведено описание 55!!! использованных методов и совершенно ясно, что один человек физически не способен ими владеть. Только из текста автореферата стало ясно, какими методами владеет собственно диссертант.

2. Слишком большой список сокращений, куда включены все известные вещи: АТФ, ДНК, РНК, кДа, мл, мин, мкм и т.д. При том, что сама работа суперсложна, такой список просто затрудняет его использование. Неточность: ψ – псевдоуридилирование; должно быть псевдоурин. Написано GBM – glioblastoma multiforme, в тексте используется термин «глиобластома». Возможно, стоило в списке сокращений пояснить, что это одно и то же.

3. Рис.8. В подписи следует заменить «нормальные клетки» на «неделяющиеся клетки». В рисунке: 4 молекулы АТФ заменить на примерно 4 молекулы АТФ.

4. Подпись к рисунку 19. Написано «поворот по вертикали», надо «по горизонтали».

5. Стр.41. В последней строке лишнее слово «также».

Несмотря на вышеприведенные замечания диссертационная работа Ларионовой Татьяны Дмитриевны является законченным, квалифицированным исследованием, выполненном на высоком методологическом уровне с хорошим теоретическим обоснованием. Полученные результаты могут быть использованы как для изучения фундаментальных основ клеточной гетерогенности опухолей, так и для потенциальной разработки терапии, нацеленной на лечение глиобластом.

Результаты работы представлены в 6 статьях в рецензируемых научных журналах и в двух тезисах конференций. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Таким образом, можно заключить, что работа Ларионовой Т.Д. полностью соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539; 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям,

