

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Шадриной Ольги Алексеевны
на тему: «Роль клеточных белков Ku и SFPQ в транскрипции ВИЧ-1»,
по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология**

Работа Шадриной О.А. посвящена исследованию роли двух клеточных белков в регуляции транскрипции с промотора вируса иммунодефицита человека. Детальное изучение отдельных этапов жизненного цикла ВИЧ-1 и участия в них клеточных белков крайне важно для разработки новых подходов к борьбе с этой инфекцией и, в частности, для создания препаратов, к которым не могут вырабатываться резистентные штаммы вируса. Соответственно, проведенная Шадриной О.А. работа, несомненно, является актуальной и имеет большое научное и практическое значение.

В качестве объектов исследования Шадриной О.А. выбраны белки Ku и SFPQ, для которых в литературе есть данные об их влиянии на репликацию ВИЧ-1. Надо отметить, что, если для белка Ku были указания на его участие в транскрипции, то для SFPQ таких данных не имелось. Шадриной О.А. впервые показано, что суперэкспрессия SFPQ стимулирует транскрипцию с промотора ВИЧ-1 в составе плазмидного вектора, кодирующего репортерный белок – люцифразу светлячка, причем эта стимуляция обусловлена связыванием белка с U3 участком в LTR промоторе ВИЧ-1.

Основное внимание в работе уделено изучению роли белка Ku в регуляции транскрипции. Шадрина О.А. убедительно показала, что этот белок влияет на транскрипцию с промотора ВИЧ-1 как в составе плазмидного вектора, так и интегрированного провируса. При этом, было продемонстрировано, что белок Ku ассоциирует с промотором ВИЧ-1. С целью выяснить механизм привлечения Ku к промотору Шадриной О.А. детально изучено взаимодействие этого белка с TAR и 7SK РНК, которые

играют важную роль в регуляции транскрипции генов ВИЧ-1. В результате был получен очень интересный результат: белок Ku эффективно связывает TAR РНК, но при этом его влияние на транскрипцию не является TAR-зависимым. Шадриной О.А. впервые показано непосредственное взаимодействие Ku с 7SK РНК и определен сайт связывания Ku в первой петле этой РНК. Более того, обнаружено взаимодействие Ku в клетке с белками комплекса 7SK РНП: HEXIM1 и Cdk9, которые также являются регуляторами транскрипции генов ВИЧ-1. На заключительном этапе Шадриной О.А. проведен анализ транскриптомных и протеомных данных для клеточных линий дикого типа и с нокаутом Ku, который позволил выявить 5 генов, способных участвовать в Ku-зависимой регуляции транскрипции ВИЧ-1.

Шадрина О.А. проделала масштабную экспериментальную работу с использованием большого количества современных биологических методов. Все значимые результаты получены при помощи не менее двух взаимодополняющих методов и не вызывают сомнений. Интерпретация полученных данных является убедительной. Автореферат имеет четкую структуру, стиль изложения ясный, удачно использован иллюстративный материал.

Детальное рассмотрение представленной работы не выявило существенных недостатков как по существу научных результатов и сделанных выводов, так и по оформлению полученных данных. Высокий уровень проделанной работы, а также научная значимость полученных результатов подтверждается наличием 5 публикаций в научных рецензируемых журналах.

Суммируя сказанное, можно заключить, что диссертационная работа Шадриной Ольги Алексеевны «Роль клеточных белков Ku и SFPQ в транскрипции ВИЧ-1» является законченным и профессионально выполненным исследованием и полностью отвечает требованиям,

установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Таким образом, соискатель Шадрин О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

н.с. группы клеточных и генных технологий
Института биологии гена РАН, к.б.н.
Круглова Н.А.

02.04.2021

ПОД
ЗАВ
Учен