

**Отзыв научного руководителя
на диссертацию Муртазиной Рамили Зуфаровны на тему:
«Изучение физиологической роли рецепторов, ассоциированных
со следовыми аминами, на примере TAAR9»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология»**

Муртазина Рамиля Зуфаровна начала свою работу под моим научным руководством в лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии в 2018 году. Она закончила магистратуру биологического факультета СПбГУ со специализацией на кафедре биохимии в 2014 году с красным дипломом. Далее несколько лет работала в биотехнологической компании, где занималась очисткой рекомбинантных белков. Благодаря этому, к моменту поступления в аспирантуру Рамиля Зуфаровна уже владела различными молекулярными методами, что позволило сразу включиться в работу лаборатории.

Разработка новых лекарственных средств, действующих на TAAR1 и другие рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (семейство TAARs), выступающих в качестве потенциальных фармакологических мишени для лечения ряда социально значимых заболеваний, является актуальным направлением исследований. Только две международные компании, F.Hoffmann La-Roche (Switzerland) и Sunovion (USA), в данный момент проводят клинические испытания TAAR1 агонистов для лечения пациентов с шизофренией и другими нейропсихиатрическими заболеваниями. В то же время никаких доклинических или клинических исследований остальных TAARs (TAAR2, TAAR5, TAAR6, TAAR8 и TAAR9) не проводится ввиду недостаточной информации об их физиологической роли и терапевтического потенциала.

Результаты исследования, проведенной в данной работе представляют собой первую характеристику животных с нокаутом гена TAAR9. Диссертационная работа состоит из трех частей. Первая часть посвящена исследованию паттерна экспрессии генов TAAR. Для решения этой задачи Рамиля Зуфаровна успешно применила метод ОТ-ПЦР, решив проблему низкого уровня экспрессии, а также контаминации геномной ДНК из-за того, что гены TAARs одноэкзонные. Вторая часть посвящена получению и изучению животных, нокаутных по гену TAAR9. Была проведена последовательная работа по валидации нокаута в двух линиях, исследованию выключения гена на различные аспекты, включая биохимическое, поведенческое фенотипирование и нейрохимические особенности. Причем работа была проведена в два этапа: сначала на двух независимых линиях с нокаутом, а затем после обратного скрещивания для удаления нежелательных мутаций, которые могут появиться после

геномного редактирования методом CRISPR/Cas9. Благодаря этому были получены достоверные данные об эффектах, опосредованных именно нокаутом гена. Рамиля Зуфаровна вместе с коллегами выявила изменение в терморегуляции животных TAAR9-KO, а затем при помощи нового для нашей лаборатории подхода по круглосуточному измерению температуры тела провела более детальное исследование. Во второй части описано исследование рецепторов TAAR *in vitro*. Для выполнения этой части она овладела методами культивирования клеточных культур млекопитающих и трансфекции, самостоятельно освоила методы молекулярного клонирования и сконструировала генетические плазиды, необходимые для гетерологичной экспрессии различных TAAR и поиска лигандов *in vitro*. В ходе работы Рамиля Зуфаровна столкнулась с проблемой низкого уровня экспрессии белка на плазматической мембране, характерной для многих рецепторов, сопряженных с G-белком. Проведя анализ литературы, она самостоятельно нашла подход для решения этой проблемы с применением белков-шаперонов и применила его.

Помимо работы над диссертационной работой, Рамиля Зуфаровна активно участвует в других направлениях лаборатории. Ею были также разработаны системы для скрининга рецепторов TAAR2, TAAR5, TAAR6, а также восстановлена методика поиска лигандов TAAR1, и продолжается поиск новых лигандов TAARs. Рамиля Зуфаровна успешно работает самостоятельно и в коллективе с коллегами, а также проводит обучение студентов, являясь куратором квалификационной работы студентов.

Проведенное Муртазиной Рамилей Зуфаровной исследование свидетельствует о том, что автор в достаточной мере владеет методами научного анализа и самыми современными молекулярно-генетическими методиками, обладает достаточно высоким уровнем подготовленности к проведению научных изысканий.

Благодаря полученным результатам она стала соавтором публикаций в 7 экспериментальных статьях, в одной из которых является первым автором, а также является первым автором в обзорной статье в журнале, включенном в список ВАК. Кроме того, научные результаты были представлены на 5 научных конференциях, в т.ч. 2 международных: Актуальные проблемы трансляционной биомедицины – 2019 (постер), 2022 (устный доклад); 33rd ECNP Congress Hybrid, Virtual, 12 - 15 сентября 2020 (онлайн, постер); 27th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior” 16-18 сентября 2020 (устный доклад); Международная Школа-конференция молодых ученых «Биология - наука XXI века», г.Пущино, Россия, 18 – 22 апреля 2022 (устный

доклад). Рамиля Зуфаровна является основным исполнителем гранта РФФИ Аспиранты 20-34-90099 «Высокопроизводительный скрининг рецепторов следовых аминов TAAR9».

С учетом актуальности, новизны и научно-практической значимости полученных результатов, можно заключить, что диссертационная работа на тему: «Изучение физиологической роли рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, на примере TAAR9», является завершенным научным исследованием, а её автор Муртазина Рамиля Зуфаровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология».

Научный руководитель, кандидат медицинских наук по специальности 14.03.06 – «Фармакология», директор Института трансляционной биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Институт трансляционной биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7-9, тел.: +7(812) 363-69-39.

P.Z

// Гайнетдинов Р.Р.

ПОДПИСЬ РУКИ
УДОСТОВЕРЯЮ

Гайнетдинова Р.Р.

НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
МОРОЗОВА С. В.

