

ОТЗЫВ на автореферат диссертационной работы

6 марта 2017 года

Александры Александровны Дакс

«Функциональная характеристика убиквитинлигазы Pirh2 в опухолевых клетках человека»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Диссертационная работа А.А. Дакс является законченным научным исследованием, посвященным изучению убиквитинлигазы Pirh2 - белка, имеющего важную функциональную роль в канцерогенезе. В работе освещены такие аспекты, как белок-белковые взаимодействия Pirh2 и регуляция экспрессии гена, кодирующего этот белок. Избранная тема работы является актуальным и важным вопросом современной молекулярной биологии в связи с влиянием Pirh2 и взаимодействующих с Pirh2 белков на опухолевую трансформацию клеток и апоптоз. Всестороннее изучение белков, вовлеченных в эти ключевые процессы, необходимо для поиска новых подходов к лечению рака.

Диссертация А.А. Дакс основана на поиске белков, взаимодействующих с Pirh2. В работе представлены новые данные о более чем 200 таких белках, идентифицированных методом протеомного анализа. Интересно, что эти белки участвуют во многих клеточных процессах: в транскрипции, процессинге РНК, метаболизме, репарации ДНК. Также определен ключевой белок, влияющий на экспрессию гена RCHY1, кодирующего данную убиквитинлигазу. Согласно результатам диссертации, основной трансактиватор RCHY1 в отсутствие р53 - это полноразмерная изоформа транскрипционного фактора р63 – TAp63. Среди белков, взаимодействующих с Pirh2, выявлены белки, участвующие в опухолевой трансформации клеток. Среди них – вариант гистона H2A, гистон H2A.Z, моноубиквитинирование которого осуществляет Pirh2, и РНК-связывающий белок Elavl1/HuR, который полиубиквитинируется Pirh2, что приводит к его протеасомной деградации. В работе описано влияние Pirh2 на онкогенный потенциал клеток на примере линии немелкоклеточной карциномы лёгкого человека H1299. Белок Pirh2 повышает миграционную способность клеток опухоли, их пролиферацию и устойчивость к химиотерапевтическому препарату доксорубину.

Практическая значимость работы А.А. Дакс заключается в том, что полученные данные могут помочь в понимании механизмов канцерогенеза и в разработке новых подходов в противоопухолевой терапии. Автором использованы многие методы современной молекулярной биологии, применение которых подробно описано в работе. Достоверность результатов не вызывает сомнений, выводы являются обоснованными.

Материал, изложенный в диссертации, был опубликован в рецензируемых российских и иностранных журналах, автор представлял полученные данные на трёх международных и четырёх российских конференциях.

В целом стоит отметить, что диссертация А.А. Дакс, выполненная на высоком научном и методическом уровне, заслуживает высокой оценки. В ходе её выполнения получены новые данные по актуальной проблеме. На основании вышеизложенного, я считаю, что диссертационная работа «Функциональная характеристика убиквитинлигазы Pirh2 в опухолевых клетках человека», выполненная под руководством д.б.н. Николая Анатольевича Барлева, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а автор работы Александра Александровна Дакс заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.



Ишов А.М., к.б.н. по специальности 03.00.25  
Associate Professor  
Department of Cell Biology and Anatomy  
University of Florida