



---

Centre de Recherche LNC – UMR 1231  
IFR Santé-STIC  
Faculté de Médecine – 7, bvd Jeanne d’Arc  
BP 87900  
21079 – Dijon Cedex, France

Oleg Demidov  
CR1 INSERM  
Tel 33 3 80 39 34 17  
Fax 33 3 80 39 34 34  
oleg.demidov@u-bourgogne.fr

---

9 марта 2017 г.

Отзыв на диссертационную работу

Дакс Александры Александровны

**«Функциональная характеристика убиквитинлигазы Pirh2 в опухолевых  
клетках человека»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
03.01.03 – молекулярная биология.

Диссертация Александры Александровны Дакс посвящена актуальной теме – исследованию молекулярных механизмов канцерогенеза. Непосредственным объектом исследований, проводимых в ходе выполнения диссертационного проекта, являлось изучение p53-независимых функций убиквитинирующего фермента Pirh2 в опухолевых клетках. Данная работа является важным как с точки зрения получения фундаментальных знаний в области молекулярной и клеточной биологии рака, так и в контексте поиска новых стратегий противораковой терапии.

Процесс убиквитинирования играет важную роль во внутриклеточных сигнальных каскадах и в регуляции протеосом-зависимой стабильности белков. Убиквитинлигаза Pirh2 играет неоднозначную роль в опухолевых клетках, выступая в качестве регулятора стабильности как онкогенов, так и опухолевых супрессоров. Одной из основных мишеней Pirh2, исследованных на сегодняшний день, является опухолевый супрессор– p53. Принимая во внимание тот факт, что более половины раковых опухолей характеризуются либо отсутствием p53, либо инактивирующими белок мутациями в гене p53, изучение функций Pirh2 в опухолевых клетках с отсутствующим

полнофункциональным p53 является важным с точки зрения получения знаний о механизмах опухолевой трансформации и эволюции и в контексте поиска новых стратегий противораковой терапии.

В ходе выполнения диссертационной работы проведен анализ регуляции экспрессии Pirh2, оценены белок-белковые взаимодействия данного фермента, а также роль Pirh2 в формировании агрессивного фенотипа клеток карциномы легкого человека H1299 с делецией p53.

В работе впервые показано, что белок p63, классифицируемый, как один из белков p53 семейства, является транскрипционным регулятором экспрессии Pirh2.

Был проведен масс-спектрометрический анализ и идентифицировано более 200 новых ядерных белков, взаимодействующих с Pirh2. Взаимодействие Pirh2 с двумя белками из данного списка были подробно изучено дополнительными молекулярно-биологическими и биохимическими методами.

Впервые было показано, что Pirh2 является убиквитинлигазой для гистона H2A.Z и РНК-связывающего белка Elavl1. Полученные данные вносят значительный вклад в исследование посттрансляционных механизмов регуляции экспрессии генов.

Также была продемонстрированная онкогенная роль Pirh2 в клетках карциномы легкого H1299 в отсутствие онкосупрессора p53. Было показано, что Pirh2 повышает скорость пролиферации p53-негативных клеток, их способность к миграции и устойчивость к современным химиотерапевтическим препаратам.

Использованные в диссертационной работе методы адекватны поставленным задачам, достоверность результатов не вызывает сомнений. Выводы, сформулированные на основе диссертационного исследования, являются обоснованными; положения, выносимые на защиту, отражают суть работы. Принимая во внимание вышеизложенное, диссертационная работа Александры Александровны Дакс «Функциональная характеристика убиквитинлигазы Pirh2 в опухолевых клетках человека», выполненная под руководством д.б.н. Николая Анатольевича Барлева, заслуживает высокой оценки, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

О.Н. Демидов,



к.м.н. по специальностям патологическая физиология и клиническая  
биохимия

Dr. Oleg N. Demidov,

CR1 (Associate Professor)

INSERM, University of Burgundy, Dijon, France

e-mail: [Oleg.Demidov@u-bourgogne.fr](mailto:Oleg.Demidov@u-bourgogne.fr)

7 Boulevard Jeanne d'Arc

BP 27877

21078 DIJON CEDEX

France

<http://inserm-u866.u-bourgogne.fr>