

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.

Диссертационная работа А.А. Дакс посвящена исследованию E3-лигазы Pirh2, специфичной для таких ключевых факторов как p53, p27, Chk2 и др. Данный фермент наряду с такими белками как Mdm2, BRCA1 и Parkin, является убиквитинлигазой, содержащей RING-домен. Основной и наиболее изученной функцией белка Pirh2 является модификация белков-мишеней остатками убиквитина, что чаще всего является сигналом для протеасомной деградации модифицированных белков. Таким образом, Pirh2 выступает в качестве негативного регулятора ряда ключевых факторов, в том числе онкосупрессорных белков p53 и p27. Актуальность данного диссертационного исследования определяется тем, что роль белка Pirh2 в таких процессах как пролиферация, клеточная смерть, ответ на повреждение ДНК и опухолевая трансформация клеток исследована недостаточно.

Для достижения цели, заключающейся в исследовании регуляции, белок-белковых взаимодействий убиквитинлигазы Pirh2, в ходе выполнения диссертационной были решены отдельные научные задачи.

Так, одной из задач являлось определение механизма регуляции экспрессии гена, кодирующего белок Pirh2. А.А. Дакс было впервые продемонстрировано, что белок p63, гомолог фактора p53, способствует повышению уровня белка и мРНК Pirh2 в клетках за счет активации транскрипции.

Для определения интерактома и выявления новых потенциальных мишеней убиквитинлигазы Pirh2 автор использовал протеомный подход. В результате было идентифицировано более 200 новых белков-интерактантов Pirh2, среди которых можно выделить ключевые белки репарации, сплайсинга, клеточного метаболизма и т.д. Полученные автором данные являются ценным материалом и основой для дальнейших исследований участия белка Pirh2 в различных клеточных процессах.

В ходе выполнения диссертационной работы автором впервые было показано, что Pirh2 является убиквитинлигазой для двух белков, участвующих в регуляции экспрессии генов: неканонического гистона H2A.Z (чаще всего - маркер активно транскрибирующегося хроматина) и РНК-связывающего белка NuR (стабилизирует мРНК

множества генов).

Кроме того, в результате определения p53-независимой роли Pirh2 в опухолевых клетках были продемонстрированы онкогенные функции данной убиквитинлигазы в клетках рака легкого человека H1299.

Хочется отметить, что диссертационная работа А.А. Дакс является самостоятельным законченным исследованием. Достоверность результатов не вызывает сомнений, так как они были получены с использованием адекватных и современных методов клеточной и молекулярной биологии с соблюдением необходимых повторностей и при наличии контролей. Выводы, сделанные по результатам диссертационной работы, являются обоснованными, а положения, выносимые на защиту, в полной мере отражают суть работы.

Считаю, что диссертационная работа Александры Александровны Дакс «Функциональная характеристика убиквитинлигазы Pirh2 в опухолевых клетках человека» выполнена на высоком научном и методическом уровне и заслуживает высокой оценки, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Альберт Анатольевич Ризванов,

д.б.н. по специальности 03.01.04 - Биохимия,

Ph.D. по специальности Клеточная и молекулярная биология (США),

член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан,

г.н.с., профессор кафедры генетики

Института фундаментальной медицины и биологии

Казанского (Приволжского) федерального университета

email: rizvanov@gmail.com



28 февраля 2017 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

<http://kpfu.ru/>