

7 июня 2016 г.

Отзыв на диссертационную работу

Шувалова Олега Юрьевича

«ЛИЗИН СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ, MDM2 И SET7/9, В РЕГУЛЯЦИИ
КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС»,
представленную к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук
(специальность 03.01.03 – Молекулярная биология)

В диссертационной работе О.Ю. Шувалова показано существование новых, p53-независимых механизмов участия убиквитин-лигазы MDM2 и метилтрансферазы Set7/9 в ответе раковых клеток на генотоксический и метаболический стресс.

Белок p53 является основным онкосупрессором человека, а лизин-специфические ферменты - MDM2 и Set7/9 – являются основными регуляторами стабильности и транскрипционной активности p53. В то же время, p53 часто мутирован в опухолях. Таким образом, изучение p53-независимых функций MDM2 и Set7/9 важно как в фундаментальном плане, так и в контексте разработки и рекомендаций клинического применения препаратов противоопухолевой терапии.

В работе О.Ю. Шувалова с использованием протеомного подхода обнаружены и описаны новые взаимодействия целого ряда белков с метилтрансферазой SET7/9 и различными изоформами E3 убиквитин-лигазы MDM2. Вновь идентифицированные взаимодействующие белки принимают участия в ряде ключевых клеточных процессов, включающих регуляцию транскрипции, трансляцию, процессинг РНК, метаболизм, образовании межклеточных контактов, что указывает на важную роль обнаруженных взаимодействий в нормальных клеточных процессах и в онкогенезе.

Впервые было обнаружено участие SET7/9 и MDM2 в контроле одноуглеродного метаболизма за счёт влияния на экспрессию ферментов SHMT2 и MTHFD2, которые являются ключевыми регуляторами цикла превращений фолата. Было также показано, что MDM2 является E3 убиквитин-лигазой для серингидроксиметилтрансферазы SHMT2 и приводит к убиквитинилированию и последующей протеасомной деградации SHMT2.

Кроме того, продемонстрировано, что экспрессия сплайс-изоформ MDM2, в отличие от полноразмерного белка, не влияет на устойчивость раковых клеток к важнейшим химиотерапевтическим препаратам – доксорубицину, цисплатину и метатрексату.

В своей диссертационной работе О.Ю. Шувалов использовал широкий спектр современных методов: комплекс культуральных работ с раковыми клеточными линиями

человека, электрофорез и иммуноблоттинг, анализ экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени, протеомный анализ с использованием GST pull-down и т.д.

По результатам данной диссертации опубликованы 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых международных и отечественных научных журналах из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ, а также 8 тезисов докладов на международных и отечественных конференциях.

Материалы диссертации были представлены на Международных конференциях “FEBS 2014” (Париж, Франция) и “Advances in oncology 2015” (Афины, Греция), а также на конференции молодых ученых Института цитологии РАН по биологии клетки в культуре (Санкт-Петербург, 2014) и международной школе молодых учёных по молекулярной генетике (Москва, Звенигород, 2015).

В целом стоит отметить, что диссертация О.Ю. Шувалова, выполненная на высоком научном и методическом уровне, заслуживает высокой оценки. В ходе её выполнения получены новые данные по актуальной проблеме. Поэтому диссертационная работа Шувалова Олега Юрьевича «Лизин специфические ферменты, MDM2 и SET7/9, в регуляции клеточного ответа на генотоксический и метаболический стресс», выполненная под руководством д.б.н. Николая Анатольевича Барлева, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор 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