

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)

Актуальность рассматриваемого исследования не вызывает сомнения. Белок p53 является основным онкосупрессором человека. Работа направлена на изучение ключевых регуляторов его активност - E3 убиквитин-лигазы MDM2 и лизиновой метилтрансферазы Set7/9. Поскольку, помимо регуляции p53, в онкогенезе они так же играют и другие функции, то изучение p53-независимых свойств MDM2 и Set7/9 важно как для понимания их фундаментальной роли в онкогенезе, так и для разработки новых подходов противоопухолевой таргетной терапии.

Таким образом, диссертационная работа О.Ю. Шувалова посвящена изучению p53-независимых функций лизин-специфических ферментов - MDM2 и Set7/9. О.Ю. Шуваловым впервые были получены важные данные, свидетельствующие о новых p53-независимых механизмах участия MDM2 и Set7/9 в различных клеточных процессах. Было показано существование в клетках механизма отрицательной обратной связи метилтрансферазы SET7/9 и E3 убиквитин-лигазы MDM2. Описаны новые взаимодействия целого ряда белков с метилтрансферазой SET7/9 и различными изоформами E3 убиквитин-лигазы MDM2. Идентифицированные интерактанты участвуют в регуляции транскрипции, трансляции, процессинге РНК, метаболизме, образовании межклеточных контактов, что указывает на их важную роль в онкогенезе.

В данной работе было так же продемонстрировано, что только экспрессия основной изоформы MDM2 повышает восприимчивость раковых клеток к важнейшим химиотерапевтическим препаратам – цисплатину и метатрексату, в то же время повышает устойчивость к доксорубину. Впервые было обнаружено участие SET7/9 и MDM2 в контроле одноуглеродного метаболизма за счёт влияния на экспрессию ферментов SHMT2 и MTHFD2, которые являются ключевыми игроками цикла превращений фолата. Было также показано, что MDM2 является E3 убиквитин-лигазой для серингидроксиметилтрансферазы SHMT2 и приводит к её убиквитинилированию с последующей протеасомной деградацией.

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 в сочетании с жидкостной хроматографией и масс-спектрометрией. Все использованные в работе методы адекватны поставленным задачам.

Для решения поставленных целей в работе использованы адекватные методы, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, выводы являются обоснованными. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают суть работы. Основные результаты исследования описаны в 12 отечественных и зарубежных публикациях, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК.

Принимая во внимание вышеизложенное, можно резюмировать, что диссертация О.Ю. Шувалова «Лизин специфические ферменты, MDM2 и SET7/9, в регуляции клеточного ответа на генотоксический и метаболический стресс» выполнена на высоком научном и методическом уровне и заслуживает высокой оценки, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Руководитель Лаборатории Постгеномных исследований и
руководитель Центра коллективного пользования «Геном»
института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, с.н.с.,
кандидат биологических наук по
специальности 03.01.03 – молекулярная
биология

Кудрявцева Анна Викторовна

08 июня 2016 г.

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32
[http:// www.eimb.ru/](http://www.eimb.ru/)
e-mail: rhizamoeba@mail.ru

