

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Смирновой Виктории Владимировны на тему: «Изучение функции белка DAP5 в трансляции» по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология»

Биосинтез белка – трансляция – ключевой этап экспрессии генов, поскольку именно на этом этапе информация, заложенная в виде последовательности нуклеотидов, преобразуется в аминокислотную последовательность белков – основных участников жизнедеятельности клетки. Инициация трансляции – наиболее сложно регулируемая стадия биосинтеза белка. В настоящее время основной механизм кэп-зависимой инициации трансляции с участием каркасного фактора eIF4G1 является наиболее изученным, тогда как об альтернативных вариантах начальной стадии трансляции специфических мРНК с другим набором участников информации мало. Между тем, такая информация крайне востребована для получения целостной картины данного процесса, чтобы иметь представление о вариантах и путях клеточного ответа на различные внешние стимулы. Знания в этой области имеют ценность не только с точки зрения фундаментальной науки, но и расширяют возможности для поиска средств лечения различных заболеваний, прежде всего раковых, поскольку высокий уровень трансляции является характерным для раковых клеток. В этой связи работа Смирновой В.В., посвящённая детальному изучению функций неканонического фактора инициации трансляции DAP5, несомненно, имеет высокую актуальность.

Научную новизну работы составляют несколько достижений. В рамках работы выявлены новые мРНК-мишени фактора инициации трансляции DAP5 и доказано участие данного фактора в регуляции их трансляции. Впервые подробно исследован вопрос взаимодействия канонического фактора инициации eIF4G1 и фактора DAP5 в механизме кэп-зависимой

инициации трансляции и предложена его роль в этом процессе в противовес рассматриваемой в научном сообществе роли DAP5 в альтернативных механизмах. Показана неизвестная ранее взаимная регуляция трансляции фактора DAP5 и белка PCBP2, имеющего сродство к полицитидиновым последовательностям, и кроме того, исследована зависимость трансляции различных вариантов мРНК регулятора апоптоза BCL-2 от фактора DAP5. Последнее может иметь практическую значимость, учитывая, что нарушения экспрессии гена белка BCL-2 часто имеют онкогенные последствия.

Рамками работы очерчены шесть научных положений, выносимых на защиту, и доказательству которых посвящён основной материал диссертации. Диссертация Смирновой В.В. написана по традиционной схеме и содержит основные разделы: “Введение”, “Обзор литературы”, “Результаты и обсуждение”, “Заключение”, Выводы, а также главу “Материалы и методы” с описанием экспериментальной части исследования и список цитируемой литературы, включающий 127 библиографических источников. Текст изложен на 79 страницах, иллюстрирован 21 рисунком и содержит 5 таблиц.

Во введении автор кратко излагает актуальность темы исследования и степень ее разработанности, формулирует цель работы и поставленные задачи, описывает её научную новизну и практическую значимость, конкретизирует положения, выносимые на защиту, а также даёт описание методологии исследования, личного вклада автора и апробации результатов.

Обзор литературы посвящён описанию современного состояния научных знаний в области исследований инициации трансляции у эукариот. Он содержит необходимую для понимания проблемы и имеющуюся на момент собственных исследований автора информацию о структуре фактора DAP5, его функциях и механизмах его участия в инициации трансляции. Изложенный материал хорошо иллюстрирован, информативен, и, в целом, даёт исчерпывающее представление по теме работы. Обзор легко читается и свидетельствует как о широком научном кругозоре автора, так и об отличном владении научным материалом по исследуемой теме.

Следует, однако, упомянуть неправильное употребление терминологии в некоторых случаях, что искажает смысл фраз. Так, автор в ряде случаев использует выражения “трансляция DAP5” (стр. 15) и “трансляция полипептидов” (стр. 4). Строго говоря, транслироваться должны мРНК, а белки должны синтезироваться. А иначе из фразы “показано, что трансляция DAP5 и других мРНК...” (стр. 15) не понятно, что в данном случае есть DAP5, белок или мРНК? К недостаткам данной главы следует также отнести слишком краткие, тезисные подзаголовки некоторых разделов, например: “Апоптоз”, “Дифференцировка”, “Трансляция специфических мРНК”. В данном случае было необходимо всё же отразить, что речь идёт об участии белка DAP5 в этих процессах, а не о самих процессах, как таковых.

Глава “Результаты и обсуждение” посвящена непосредственно описанию результатов экспериментальной работы автора и сделанных на основе полученных данных заключений. Из материала данной главы видно, что автор мастерски владеет самыми передовыми методами исследований, например, такими как рибосомный профайлинг, нокдаун белков в клетках млекопитающих, получение рекомбинантных белков и др. Помимо того, что диссертант умело применяет эти методы на практике, следует отметить глубокое понимание принципов этих методов, их преимуществ и ограничений. Это помогает автору делать критическое осмысление полученных данных и выдвигать обоснованные предположения, объясняющие несоответствия и противоречия собственных результатов и данных работ других исследователей. Всё это в конечном итоге позволяет автору получить необходимые доказательства в пользу своих гипотез и сформулировать шесть выводов, которые в краткой форме выражают умозаключения автора, и обоснованы результатами работы. По результатам исследования опубликованы три работы в передовых научных изданиях, таких как *Nucleic Acids Research*, *RNA* и *Trends in Biochemical Sciences*, что не оставляет сомнений в высоком качестве результатов диссертационной работы и обоснованности сделанных в ней выводов.

По тексту этой главы также имеется несколько замечаний. На стр. 31 следовало бы привести полное название линии клеток НЕК293Т, а не 293Т. Обозначения генов человека, например, в Таблице 1, следует приводить курсивом, чтобы отличать их от обозначений соответствующих белков. На стр. 34 нарушен порядок упоминания рисунков, и отсылка к рис. 12 предшествует отсылке к рис. 10. Кроме того, в ряде мест присутствует жаргон, который недопустим в научных текстах, например: “их 5'UTRы совпадают”, “нами были заклонированы и экспрессированы в E.coli hnRNPK, PTBP1, SERBP1”, и т.д.

Указанные выше замечания не носят принципиального характера, не портят общего положительного впечатления от представленной научно-квалификационной работы и никоим образом не отражаются на её общей значимости и ценности.

Диссертация Смирновой В.В. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Смирнова Виктория Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, доцент

ведущий научный сотрудник Лаборатории структуры и функции рибосом
ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук»

Малыгин Алексей Аркадьевич

Контактные данные:

тел.: 7(913)7104041, e-mail: malygin@niboch.nsc.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.04 – биохимия

Адрес места работы:

630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, д. 8,
ИХБФМ СО РАН, Лаборатория структуры и функции рибосом
Тел.: +8(383)363-51-39; e-mail: malygin@niboch.nsc.ru

Подпись сотрудника ИХБФМ СО РАН Малыгина А.А.
удостоверяю: