

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дмитрия Дмитриевича Жданова
«РОЛЬ ЭНДОНУКЛЕАЗЫ ENDOG В РЕГУЛЯЦИИ АЛЬТЕРНАТИВНОГО
СПЛАЙСИНГА ПРЕ-МРНК АПОПТОТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ»,
представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по
специальности 03.01.04 – биохимия

Одним из перспективных направлений в создании новых эффективных противоопухолевых препаратов является разработка способов воздействия на механизмы апоптоза в опухолевых клетках. В этой связи диссертационная работа Дмитрия Дмитриевича Жданова представляется весьма актуальной, поскольку посвящена исследованию нового механизма индукции альтернативного сплайсинга апоптотической эндонуклеазой EndoG. Альтернативный сплайсинг пре-мРНК является одним из наиболее эффективных способов регуляции функциональной и ферментативной активности белков, поскольку в результате сплайсинга происходит включение в конечный мРНК функционального участка или целого домена (или их удаление).

Несомненной заслугой Жданова Д. Д. является установление самого феномена индукции альтернативного сплайсинга мРНК теломеразы в опухолевых клетках в результате сверхэкспрессии в них EndoG. Это открывает новые возможности в определении новых молекулярных мишеней для создания эффективных противоопухолевых лекарственных средств.

К наиболее существенным результатам, полученным соискателем, и отличающихся научной новизной и значимостью, на мой взгляд, следует отнести:

– доказательство способности EndoG генерировать нуклеотиды, блокирующие сайты доступа регулирующих сплайсинг белков на молекулах пре-мРНК;

– практическую демонстрацию способности продуцируемых EndoG нуклеотидов вызывать альтернативный сплайсинг целевых мРНК;

– доказательство того, что регуляторные Т-клетки способны супрессировать пролиферацию эффекторных лимфоцитов путем активации в них репликативного старения и апоптоза за счет индукции EndoG и альтернативного сплайсинга мРНК теломеразы.

По моему мнению, кроме описанных выше основных результатов работы, ещё одним важным ее итогом является установление того

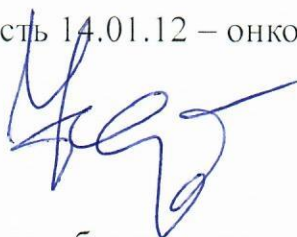
обстоятельства, что эндонуклеаза EndoG (которая до сих пор считавшаяся исключительно про-апоптотическим ферментом), обладает также анти-апоптотической активностью, поскольку при некоторых условиях она способна ингибировать активность основного нуклеолитического фермента ДНКазы 1.

Работа имеет высокую научно-практическую значимость, поскольку описанный механизм не является объектно-ориентированным, т.е. EndoG может регулировать альтернативный сплайсинг пре-мРНК множества генов и, тем самым, регулировать разнообразные клеточные процессы. Автором предпринята попытка идентифицировать мРНК генов-кандидатов, подвергающихся альтернативному сплайсингу в результате действия EndoG в лимфоцитах крысы, мыши и человека.

Построение автореферата диссертации Жданова Д. Д. логично, текст написан хорошим научным языком, отточенным в ходе подготовки публикаций. Тем не менее в тексте присутствуют несколько опечаток и стилистических погрешностей. В качестве замечания могу выделить лишь отсутствие в автореферате наглядных рисунков, демонстрирующих описываемые процессы индукции EndoG альтернативного сплайсинга, однако не сомневаюсь, что этот иллюстративный материал присутствует в тексте диссертации. Однако сказанное выше несколько не влияет на мою самую высокую оценку высокой научной значимости полученных автором результатов.

По моему мнению, выполненная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции Постановления от 01. 10. 2018 года). Уровень и качество исследований, а также объем полученных результатов, представленных в диссертации и автореферате Д. Д. Жданова, показывают, что автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий лабораторией количественной онкологии, доктор медицинских наук, профессор, специальность 14.01.12 – онкология.



Корман Давид Борисович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Почтовый адрес: 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

Телефон: +7 (495) 939-74-51

Адрес электронной почты: korman@sky.chph.ras.ru

Подпись зав. лабораторией количественной онкологии ИБХФ РАН, доктора
мед.наук, профессора Д.Б.Кормана заверяю

Ученый секретарь Института биохимической физики им.Н.М. Эмануэля РАН

Канд.биол.наук

05.03.2020 г.



С.И. Скалацкая