

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Лябина Дмитрия Николаевича
“Регуляция синтеза Y-бокс-связывающего белка 1 и его роль в экспрессии генов”,
представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Диссертационная работа Д.Н. Лябина посвящена исследованию различных аспектов регуляции трансляции Y-бокс-связывающего белка 1 (YB-1), а также определению эффекта уровня экспрессии, кодирующего его гена *YBX1*, на транскриптом и транслятом клетки.

Транскрипция и трансляция это фундаментальные процессы, протекающие в клетке. Исследуемый белок YB-1 является глобальным регулятором уровня экспрессии множества мРНК клетки как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции. Он вовлечен в такие процессы как пролиферация и дифференцировка клеток, клеточный ответ на стресс, клеточное старение, апоптоз, воспалительные реакции. А повышенное содержание этого белка в раковых клетках позволяет использовать его в качестве одного из маркеров злокачественного перерождения. Поэтому исследование разных аспектов функционирования этого белка крайне актуально и важно не только с фундаментальной, но и с практической точки зрения.

Для решения поставленной в работе задачи автор использовал как классические биохимические и молекулярно-биологические методы, так и новейшие подходы геномного редактирования, секвенирования нового поколения и биоинформатические методы.

Прежде всего автор обнаружил в культивируемых клетках авторегуляцию трансляции мРНК YB-1. Помимо этого в работе продемонстрировано, что в контроль трансляции мРНК YB-1 вовлечен белок гетерогенных ядерных мРНК Q (hnRNP Q), который влияет на связывание белка YB-1 с собственной мРНК и одновременно снижает эффективность взаимодействия с ней белка PABP. Кроме того, автору удалось выяснить, что синтез YB-1 зависит от способности клеток к делению и в этом принимает непосредственное участие mTOR-сигнальный каскад и мРНК YB-1. В работе подробно описано формирование альтернативных форм YB-1 (укороченной и удлиненной), образующихся в ходе транскрипции с альтернативных стартов, и проведен функциональный анализ этих белков. Методом редактирования генома CRISPR/Cas9 получены и подробно охарактеризованы клетки с нокаутом кодирующего белок YB-1 гена *YBX1*. Рибосомный профайлинг и высокопроизводительное секвенирование РНК из полученной линии клеток показали лишь незначительные изменения в ее транскриптом и транслятом, так как происходила компенсация функции YB-1 гомологичным белком YB-3. Автор выяснил, что эта

компенсация вызвана контролем трансляции и стабильности УВ-3 мРНК белком УВ-1, который связывается с ее нетранслируемыми областями. Таким образом, автором проведено масштабное исследование регуляции экспрессии белка УВ-1 на уровне трансляции и влияния изменения его экспрессии на жизнедеятельность клеток.

Необходимо отметить, что диссертационная работа глубоко продумана и выполнена на высочайшем экспериментальном уровне. Получен и проанализирован гигантский объем данных RNA-Seq и Ribo-Seq, выводы из этого анализа подтверждены оригинальными биохимическими экспериментами. Автореферат диссертации Д.Н. Лябина написан точным, грамотным и в то же время свободным и понятным языком, а представленные результаты прекрасно проиллюстрированы. Результаты работы адекватно интерпретированы, опубликованы в большом количестве ведущих международных и российских журналов и могут быть использованы в лабораториях, занимающихся исследованиями в области биохимии и молекулярной биологии.

Подводя итог можно заключить, что диссертация Д.Н. Лябина на тему “Регуляция синтеза У-бокс-связывающего белка 1 и его роль в экспрессии генов” представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальное значение, а выводы обоснованы. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.5.3 – молекулярная биология (по биологическим наукам), 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 Лябин Дмитрий Николаевич несомненно заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Алкалаева Елена Зиновьевна

к.б.н. по специальности 03.00.15 «Генетика»

в.н.с., заведующая лабораторией Механизмов и контроля трансляции

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта

Российской академии наук

119991, г. Москва, ул. Вавилова 32,

E-mail: alkalaeva@eimb.ru

Тел. +7 4991359977



Подпись Е.З. Алкалаевой удостоверяю

Ученый секретарь ИМБ РАН Бочаров А.А.