ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Каплун Дарьи Сергеевны «Поиск и характеристика новых механизмов влияния белка Kaiso на метилирование ДНК», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология

Диссертация Каплун Д.С, представляет собой целостную работу, покрывающую разные аспекты регуляции экспрессии при помощи белка Kaiso. Особый интерес представляет наблюдение об увеличении эффективности перепрограммирования при нокауте Kaiso, видимо за счет увеличения пролиферативной активности клеток. Также показано связывание Kaiso с de novo ДНК-метилтрансферазами и его участие в установлении репрессорной гистоновой модицикации H3K9me3, что вносит важный вклад в понимание процессов привлечения ДНК-метилтранфераз к различным геномным локусам с помощью других белков. Также показано, что в клетках с нокдауном Kaiso происходит изменение уровня метилирования сайтов связывания факторов инициации транскрипции (ТФ), в частности IFR3 и CTCF, для которых показано, что изменение уровня метилирования влияет на связывание данных ТФ. С учетом того, что CTCF играет важную роль в формировании хроматиновых петель, можно предположить, что Kaiso является «мастер-регулятором» экспрессии. Из плюсов работы стоит также отметить логичность и полноту изложения. При этом в связи со сложностью и множественностью регуляторных процессов, в которые вовлечен Kaiso, на мой взгляд работа бы существенно выиграла от графической модели (схемы) работы белка Kaiso.

Несмотря на отмеченные положительные моменты, у меня имеются ряд небольших замечаний к работе. На рис. 2 отражен анализ обогащенных онтологий среди целевых генов, однако значимость теста указана без поправки на множественность тестирования, хотя ее следовало бы сделать. Также следовало бы указать доверительные интервалы на рис. 3 в части, где показаны суммарные уровни метилирования. Не совсем понятно, как автор может объяснить три моды у распределения на рис. 9. Обычно, профиль распределения уровней метилирования является бимодальным с одной модой в районе 0 и другой в районе 1. Может ли наблюдаемая картина быть ошибкой нормализации?

Однако указанные недостатки не снижают общего положительного впечатления от работы. Работа Каплун Д.С. выполнена на высоком методическом и научном уровнях. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе две в журналах с высоким импакт-фактором. Содержание автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационное исследование «Поиск и характеристика новых механизмов влияния белка Kaiso на метилирование ДНК» является законченным научным исследованием, проливающим свет на роль белка Kaiso в эпигенетической и в целом транскрипционной регуляции, а его автор - Каплун Дарья Сергеевна — заслуживает присуждения искомой степени.

Медведева Юлия Анатольевна,
Кандидат биологических наук
Зав. группой регуляторной транскиптомики и эпигеномики
ФИЦ биотехнологий РАН

подпись к.б.н. Ю.А. Медведевой заверяю
Зам. ученого секретаря ФИЦ Биотехнологии РАН
к.б.н. Н.Л. Семенова

22.03.2023