

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Шубиной Марии Юрьевны на тему: «Механизмы накопления фибрилларина в ядре и ядрышке» по специальности 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Изучение механизмов внутриядерного накопления необходимых для функционирования клетки белков всегда привлекало внимание клеточных биологов. На сегодняшний день в этой области получен большой объем экспериментальных данных. Так, доказано, что селективный транспорт биологических макромолекул между ядром и цитоплазмой может обуславливаться наличием в таких молекулах сигналов ядерной локализации (NLS), а за накопление белков в ядрышке может отвечать наличие в их структуре сигналов ядрышковой локализации (NoLS). Однако, несмотря на все большое количество исследований в данной области, на сегодняшний день остается еще много нерешенных вопросов.

Вынесенная на защиту работа посвящена изучению механизмов накопления фибрилларина в ядре и ядрышке и роли в этих процессах приобретенного в ходе эволюции GAR-домена данного белка. Известно, что у такого консервативного белка как фибрилларин данный неструктурированный GAR-домен появляется при переходе от архей к эукариотам. Показано, что посттрансляционно происходит метилирование аргининов в составе GAR-домена. В своей диссертационной работе автор ставит перед собой задачи понять роль GAR-домена в накоплении фибрилларина в ядре и ядрышке, а также изучить необходимость метилирования для этого аргининов в составе GAR-домена. Имеющиеся данные, касающиеся необходимости наличия в структуре фибрилларина

GAR-домена для его специфической локализации в сайтах транскрипции сильно варьируют, поэтому, несомненно, выбранная тема диссертационного исследования является **актуальной**.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из: Введения, Обзора литературы, Материалов и методов, Результатов исследования и их обсуждения, Заключение, Выводов, Благодарностей и Списка литературы. Основные разделы подразделены на подразделы, отвечающие конкретным задачам. Материалы изложены на 132 страницах, содержат 43 рисунка и 9 таблиц. В диссертации процитировано 170 работ. По материалам диссертации опубликовано три статьи в журналах, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ имени М.В. Ломоносова. Результаты работы были представлены на семи отечественных и международных конференциях и опубликованы в виде семи тезисов докладов.

В разделе «Введении» автор раскрывает актуальность и новизну исследования, подводит читателя к пониманию необходимости изучения механизмов накопления фибрилларина в сайтах его функционирования, а также необходимости изучения его посттрансляционных модификаций.

В Обзоре литературы подробно рассмотрены современные данные о структуре фибрилларина, об особенностях его GAR-домена в сравнении с GAR-доменами других ядрышковых белков, о механизме метилирования пре-рРНК, а также описывается вовлеченность фибрилларина в процессы, не связанные с биогенезом рибосом (репродуктивное старение, развитие рака).

Раздел «Материалы и методы» написан достаточно подробно. Описаны материалы, реагенты, методы клеточной и молекулярной биологии, подходы, использованные в работе, что позволяет судить об адекватности их применения для решения поставленных задач. Количественные наблюдения

были проведены на достаточном количестве биологических повторностей, при статистической обработке данных использованы адекватные критерии.

Раздел «Результаты и обсуждения» содержит большое количество фотографий высокого качества, а также дополнен количественными данными, что, все всякого сомнения, говорит о **достоверности полученных данных**. Раздел состоит из четырех основных частей. В них последовательно представлены результаты основных экспериментов. Так, с использованием дрожжевой модели показана необходимость GAR-домена для функциональной активности фибрилларина. Впервые показано существование двух принципиально различных механизмов накопления фибрилларина в фокусах транскрипции. Также впервые исследована роль посттрансляционных модификаций фибрилларина. Раздел также содержит несколько наглядных схем, иллюстрирующих изучаемые автором внутриклеточные процессы.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, их достоверность и новизна

Все полученные автором результаты являются новыми и расширяют сложившиеся в научном сообществе представления о механизмах накопления белков в ядре и ядрышке, дополняют знания о механизмах эволюции белков. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Сделанные выводы являются аргументированными, логичными и соответствуют полученным результатам.

Общая оценка работы

Работа выполнена на высоком уровне. Выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы полученным М.Ю. Шубиной экспериментальным материалом и достоверны. Результаты работы полноценно изложены в автореферате, представлены на научных конференциях.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по данной работе у меня нет. В качестве пожеланий, относящихся большей частью к стилю языка и к оформлению работы, можно отметить следующее:

В тексте работы автор пишет «экспрессия всех экзогенных белков была подтверждена с помощью ОТ-ПЦР», что на мой взгляд нарушает терминологическую четкость изложения. Методом ОТ-ПЦР подтверждается экспрессия генов, для подтверждения синтеза белка необходим по меньшей мере вестерн блоттинг.

В тексте диссертации и автореферата часто встречаются английские слова, к оторые вполне могли бы быть заменены русскими, ла бораторный сленг, нестандартные словесные обороты, пунктуационные неточности и опечатки. Так, досадная опечатка присутствует даже в коротком тексте положений, выносимых на защиту. Автору следовало бы тщательнее вычитать финальный текст автореферата перед его публикацией.

Однако, данные замечания не влияют на общее положительное впечатление, которое производит представленная работа.

Заключение

Указанные замечания и заданные вопросы не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология» (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 Шубина Мария Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология».

Официальный оппонент:

кандидат биологических наук,
ведущий научный сотрудник кафедры молекулярной биологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Рубцов Михаил Александрович

06.12.2019г.

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:

03.00.03– Молекулярная биология

Адрес места работы:

119234, Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 12.
МГУ им. М.В.Ломоносова, биологический факультет
Тел.: 8 (495) 939-26-35; e-mail: ma_rubtsov@mail.ru

Подпись сотрудника биологического факультета
МГУ им.М.В.Ломоносова М.А. Рубцова удостоверяю:
ученый секретарь Ученого совета
биологического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
Петрова Е.В.

