

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации АЛЕМАСОВОЙ Елизаветы Эдуардовны  
**«Мультифункциональный Y-бокс-связывающий белок 1:  
Исследование его роли в репарации ДНК»**, представленной на соискание учёной  
степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Диссертационная работа Алемасовой Е. Э. посвящена изучению роли многофункционального белка YB-1 в регуляции репарации ДНК у эукариот. Онкобелок YB-1 активно исследуют уже более 20 лет как молекулярный маркер для диагностики и потенциальную мишень при терапии онкологических заболеваний. Повышенное содержание и / или ядерная локализация онкобелка YB-1 часто наблюдаются в опухолевых клетках (например, в 75% случаев рака молочной железы). Оба этих признака также коррелируют с устойчивостью опухолей к ДНК-повреждающей терапии, агрессивным течением болезни и плохим прогнозом. Однако к настоящему моменту возможное участие белка YB-1 в регуляции систем репарации ДНК было исследовано недостаточно.

Алемасовой Е. Э. было установлено взаимодействие белка YB-1 с рядом ферментов системы эксцизионной репарации оснований ДНК, а также способность этого белка регулировать активность некоторых из них. В работе было показано, что повышенное содержание YB-1 и / или его локализация в ядрах клеток может приводить к активации центрального регулятора процесса репарации ДНК – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP1). Фермент PARP1 является сенсором повреждений в ДНК. При детекции повреждения этот белок синтезирует «третью нуклеиновую кислоту клетки» - поли(АДФ-рибозу) (PAR), которая служит сигналом о повреждении ДНК и инициирует «расслоение» ядерной плазмы с организацией компартмента для репарации ДНК. Применение ингибиторов PARP1 в комбинации с ДНК-повреждающей терапией, существенно повышающее эффективность последней, является одной из наиболее перспективных стратегий лечения онкологических заболеваний. Алемасовой Е. Э. была обнаружена новая посттрансляционная модификация белка YB-1 – поли(АДФ-рибозил)ирование, а также впервые установлена способность YB-1 на различных уровнях регулировать синтез и дегградацию поли(АДФ-рибозы). Показано, что белок YB-1 выраженно стимулирует синтез PAR, тем самым, понижая эффективность действия ингибиторов PARP1 (включая олапариб – ингибитор PARP1, используемый в клинике).

Следует отметить стремление автора не только логично и последовательно изложить данные исследований, но и интерпретировать полученные результаты и выводы с привлечением существующих литературных данных, а также предложить возможные молекулярные механизмы исследуемых процессов. Так, Алемасовой Е. Э. впервые предложен альтернативный механизм развития химиорезистентности клеток с повышенным содержанием и / или ядерной локализацией онкобелка YB-1. В соответствии с этим механизмом, повреждение ДНК в ходе генотоксического стресса (в частности, при различных видах химиотерапии и радиотерапии) при сверхэкспрессии YB-1 может сопровождаться повышенной активностью центрального регулятора репарации ДНК – PARP1, что, в свою очередь, может повышать эффективность систем репарации ДНК и увеличивать выживаемость клеток. Таким образом, результаты, полученные Алемасовой

Е. Э., представляют интерес не только как фундаментальное исследование, но и имеют существенную практическую значимость для понимания механизмов химиорезистентности клеток опухолей, сверхэкспрессирующих YB-1. К недостаткам работы можно лишь отнести множественность выводов (9 выводов, 282 слова), которые занимают более одной страницы автореферата и во многом повторяют заключение (336 слов).

По результатам работы опубликованы шесть статей, входящих в базу данных WOS. Научно-квалификационная работа, представленная Алемасовой Е.Э., является завершённым исследованием, выполненном на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, и отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук (п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней»). Автор работы, Алемасова Е.Э., заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий лабораторией дизайна и синтеза  
биологически активных соединений ИМБ РАН  
доктор химических наук, профессор Михайлов Сергей Николаевич  
5 апреля 2018 года



Адрес: Ул. Вавилова, д.32, Москва, 119991, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (ИМБ РАН)

Тел.: (499)135-9733

E-mail: smikh@imb.ru

Подпись д.х.н., проф. Михайлова С.Н. заверяю  
Ученый секретарь ИМБ РАН  
к.в.н. Бочаров А.А.

