

В диссертационный совет
21.2.058.07 на базе ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дзрян Валентины Александровны «Ацетилирование и деацетилирование факторов транскрипции p53 и E2F1 клеток периферической нервной системы после аксотомии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Изучение сигнальных и эпигенетических процессов повреждения и защиты нейронов и глиальных клеток при аксотомии является актуальной проблемой биологии и медицины, что во многом связано с отсутствием эффективных нейропротекторных препаратов. Для поиска нейропротекторов с низкой цитотоксичностью необходимо более глубокое и всестороннее изучение молекулярных процессов внутриклеточной регуляции, лежащих в основе механизмов нейродегенерации и нейропротекции. Целью работы Дзрян В.А. было изучение процессов ацетилирования и деацетилирования факторов транскрипции E2F1 и p53 в нейронах и глиальных клетках периферической нервной системы беспозвоночных и млекопитающих в различные периоды после аксотомии седалищного нерва с целью выявления молекулярных мишеней, направленное воздействие на которые, обеспечит сохранность клеток аксотомированных ганглиев и повысит их регенеративные возможности.

Проведенные исследования позволили выявить два основных фактора транскрипции p53 и E2F1, которые подвергаются посттрансляционному ацетилированию в клетках периферической нервной системы беспозвоночных и млекопитающих в ранний период после аксотомии, что в значительной степени определяет судьбу клетки. В работе показаны сайты ацетилирования, клеточная и внутриклеточная локализация ацетилированных белков и определены изоформы ферментов деацетилирующих p53 и E2F1. Удалось оценить влияние ацетилирования на внутриклеточную локализацию p53 и E2F1 и апоптоз клеток аксотомированных ганглиев беспозвоночных и млекопитающих.

Следует подчеркнуть, что, кроме несомненной теоретической значимости, данная работа имеет и практическое значение. Эти знания лягут в основу теоретической базы, которая может быть далее использована для разработки новых селективных ингибиторов гистондеацетилаз (HDAC) в качестве потенциальных нейропротекторов, защищающих нейроны и глиальные клетки на ранних сроках после аксонального стресса.

Сфокусированность проекта на механизмах ацетилирования/деацетилирования негистоновых белков, позволит по-новому взглянуть на функции гистонацетилтрансфераз и деацетилаз гистонов, которые могут быть более обширными, чем регуляция транскрипции. Результаты работы оригинальны и научно значимы, поскольку процессы ацетилирования/деацетилирования регуляторных белков находятся в самом начале пути изучения.

Нужно отметить современный уровень исследований автора, сочетающий протеомные методы исследования, иммунофлуоресцентную микроскопию, иммуноблоттинг, коиммунопреципитацию, изучение апоптоза, анализ активности белков, анализ близкого лигирования. Для выполнения поставленных задач автором была использована одна из важных и популярных экспериментальных моделей нейротравмы - перерезка седалищного нерва на бедре у грызунов, которая ведет к хроматолизу, Валлеровой дегенерации и апоптозу нейронов и глии.

Важно отметить преимущество работы, которое заключается в моделировании нейротравмы (аксотомии) на экспериментальных объектах с разным уровнем организации: ганглиях брюшной нервной цепочки (БНЦ) речного рака и ганглиях корешков спинного мозга (DRG, dorsal root ganglia) крысы. Проведение экспериментов сразу нескольких экспериментальных моделей, как на позвоночных, так и на беспозвоночных животных с разным уровнем организации позволяет получить сравнительные данные, а полученные знания смогут послужить теоретической базы, что поможет лучше понять фундаментальные механизмы выживания и гибели нейронов и глиальных клеток при повреждении нервов.

По материалам диссертации опубликованы 40 работ, из них: 27 публикаций в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК, индексируемых в Web of Science и Scopus, и 13 публикаций в сборниках материалов научных конференций. Проведенные исследования поддержаны стипендией Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики, а также проектами Минобрнауки России.

Вместе с тем, следует отметить некоторые допущенные неточности и пожелания автору.

Страница 17 автореферата: «Вальпроат натрия оказывал значительное проапоптотическое действие. Он в 6,6 раз снижал уровень апоптоза в ипсилатеральных (правых) аксотомированных DRG ганглиях и в 4,4 раза в неповрежденных контралатеральных (левых) ганглиях ($p < 0.001$)». Однако в описании эффектов вальпроата натрия ошибка. По результатам работы вальпроата натрия оказывает анти-, а не проапоптотическое действие.

Есть ряд небольших замечаний в отношении орфографических ошибок, неточностей текста и небрежного оформления рукописи.

Важность посттрансляционных модификаций исследуемых регуляторных белков с участием гистондеацетилаз не вызывает сомнения, что отражено и в названии диссертации. Однако для подтверждения полученных выводов и исследования механизмов показанного влияния ацетилирования и деацетилирования регуляторных белков на их активность и, как следствие, роль в клетке требуются дополнительные эксперименты, связанные с использованием селективного ингибитора исследуемых деацетилаз гистонов, в особенности HDAC1, которая показала наиболее ранние и специфические изменения в аксономированных ганглиях. Поэтому представленные результаты можно рассматривать как начало большой работы.

Полученные Дзряян В.А. результаты вносят существенный вклад в понимание фундаментальных механизмов выживания и гибели клеток периферической нервной системы в условиях аксонального стресса, а также способствуют разработке эффективных нейропротекторных препаратов, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 и № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021г.), а ее автор, Дзряян Валентина Александровна, достойна присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Доцент, к.х.н., зав.каф.
общей и клинической биохимии № 2



Н.М. Добаева

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Тел: +7-9185010562
e-mail: bnm8@mail.ru
Адрес: 344022 Россия, г.Ростов-на-Дону,
пер.Нахичеванский, 29

Подпись Добаевой Н.М. заверяю:

Лично подписано и
удостоверено
Начальником управления по
работе с персоналом

Дзряян В.А.

«16» марта 2023 г.