

**на автореферат диссертационной работы Пустыльняка Владимира Олеговича
«Молекулярные механизмы активации конститутивного андростанового рецептора и
регуляции его генов-мишеней в печени лабораторных животных»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.01.04 – Биохимия**

Суперсемейство ядерных рецепторов представляет собой группу белков, которые в основном функционируют в качестве клеточных факторов транскрипции. Молекулярными мишенями этих факторов транскрипции являются различные гены, которые кодируют как белки, участвующие в разнообразных физиологических и патофизиологических клеточных процессах, так и различные классы регуляторных РНК. В связи с этим, в последнее время все большее число исследований направлены на выяснение всей совокупности процессов в клетке, находящихся под контролем ядерных рецепторов. Достаточно большое внимание в последние 20 лет научное сообщество уделяет одному из членов суперсемейства ядерных рецепторов - конститутивному рецептору андростанов (CAR). CAR обладает широкой специфичностью к лигандам, причем лигандами этого рецептора могут выступать многочисленные ксенобиотики. Поэтому передача сигнала через CAR является одним из основных механизмов клеточного ответа на воздействие ксенобиотиков. Активация CAR ксенобиотиками влияет на экспрессию генов, кодирующих ферменты метаболизма и мембранные транспортеры, что в конечном итоге приводит к элиминации ксенобиотиков. В тоже время, в последние годы увеличивается количество научных работ, в которых демонстрируются дополнительные функции CAR. Так, например, CAR может влиять на метаболизм эндогенных соединений, в том числе глюкозы, желчных кислот и гормонов. Особый интерес к CAR в настоящее время связан со способностью этого рецептора регулировать пролиферацию гепатоцитов. Данный факт позволяет рассматривать этот рецептор в качестве терапевтической мишени при проведении обширных резекций или при трансплантации печени. В связи с этим, понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции пролиферации гепатоцитов с участием CAR, является весьма актуальной научной задачей.

Автором диссертации был получен ряд важных фундаментальных результатов. Продолжительное время было известно, что при активации CAR в гепатоцитах значительно повышается уровень белка сМус. В работе Пустыльняка В.О. был детально изучен вклад CAR в регуляцию уровня сМус. Так, было продемонстрировано, что регуляция сМус, опосредованная CAR, осуществляется через регуляцию уровня микроРНК-122. Также было продемонстрировано, что CAR-опосредованная активация сМус в гепатоцитах вызывает активацию сигнального пути Akt, что, в конечном итоге, приводит к активации клеточного цикла через регуляцию уровней ключевых регуляторов p21 и CyclinD1. Кроме того, в диссертационной работе показано, что CAR-опосредованная активация сМус ведет не только к активации клеточного цикла, но и к перестройке метаболических процессов, необходимых для активной пролиферации гепатоцитов.

Работа, описанная в автореферате, хорошо структурирована, изложена доступно и последовательно. Задачи исследования, судя по автореферату, выполнены, выводы представляются обоснованными и сомнений не вызывают. Результаты, представленные в диссертационной работе прошли апробацию на ряде международных конференций, по материалам работы опубликовано достаточное для защиты количество статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК и цитируемых в базах Web of Science и Scopus.

По объему, уровню выполнения, актуальности, высокой научной и практической новизне полученных результатов диссертационная работа Пустыльняка В.О. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение

современной актуальной проблемы. Диссертационная работа Пустыльняка В.О. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановлений Правительства РФ от 01.10.2018 г №1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Пустыльняк В.О. заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Г.н.с., зав. отделом рекулярной генетики ИЦиГ СО РАН,
профессор, д.б. Меркулова Т.И.

«26» февраля 2021

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)

Адрес: 630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10

Телефон: +7(383)363-49-80

Факс: +7(383)333-12-78

E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru

коп
уче
Ор.

20 Т.И. Меркуловой заверено
сваго ИЦиГ СО РАН

