

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Серпионова Генриха Владимировича**
на тему: «Роль взаимодействий между амилоидогенными белками в возникновении и токсичности амилоидов гентингина человека у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности
03.01.04 – «Биохимия»

Актуальность темы. Амилоидозы – широко распространенные заболевания, связанные с нарушением белкового обмена у людей, сопровождающиеся образованием и отложением в тканях специфических белково-полисахаридных комплексов амилоидов. К их числу относятся болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, Крейцфельдта-Якоба, куру, амиотрофический латеральный склероз и другие, практически неизлечимые заболевания для современной медицины. Первопричиной патологии при амилоидозах является образование амилоидов, механизмы которого различаются при разных патологиях. Изучение молекулярных механизмов перехода нормальных белков в амилоидную форму является актуальной задачей, имеющей большое фундаментальное значение для науки, а также представляет большой практический интерес для клинической медицины.

Многочисленными исследованиями установлено, что в амилоидные агрегаты могут включаться различные функциональные белки клеток пораженного заболеванием организма, приобретая амилоидную конформацию и внося вклад в цитотоксический эффект. Для изучения молекулярных основ этих процессов у человека исследователи используют разнообразные модельные организмы, в том числе дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. Наиболее изученным объектом в таких исследованиях является белок гентингин, мутации в гене которого связаны с развитием болезни Гентингтона. В работах по моделированию болезни Гентингтона в дрожжевых клетках, продуцирующих белковый продукт первого экзона гена гентингина, показано, что токсический эффект этого белка также, как и в клетках млекопитающих, зависит от длины его глутаминового домена. Данный участок у мутантного гентингина содержит 103 остатка глутамина (Htt103Q), при этом мутантный белок агрегирует и вызывает цитотоксический эффект, тогда как гентингин дикого типа, содержащий 25 остатков глутамина (Htt25Q), в норме не агрегирует и не токсичен для клеток дрожжей. Как правило, при болезни Гентингтона одна из аллелей гентингина не является мутантной. В настоящее время нет ясных представлений о том, какую роль в патогенезе болезни Гентингтона играет эта аллель.

Изучение неясных аспектов в механизмах токсичности, которая возникает вследствие агрегации полиглутаминовых и глутамин-богатых белков; установление принципиальной возможности наличия сложных схем взаимодействия между

амилоидогенными белками, которые приводят к передаче амилоидной конформации от одних белков другим; установление роли немутантных аллей в патогенезе наследственных нейродегенеративных амилоидозов на примере болезни Гентингтона – являются актуальными научными задачами, поставленными перед автором в ходе выполнения диссертационного исследования.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации обусловлена тем, что автором впервые показано, что белок Htt25Q-GFP может быть токсичен для дрожжевых клеток как в агрегированной, так и в растворимой форме, выяснен механизм, лежащий в основе токсичности агрегированного белка Htt25Q-GFP для эукариотических клеток. В диссертационном исследовании показано, что ключевую роль в токсичности Htt25Q-GFP играет уменьшение количества растворимой формы жизненно важного для дрожжевой клетки белка терминации трансляции Sup35 в результате его полимеризации, а также снижение уровня белка терминации трансляции Sup45 в результате его включения в амилоидные агрегаты, образованные белком Sup35. Впервые обнаружен «эффект посредника» в передаче амилоидной конформации от одних амилоидов к другим, продемонстрирована асимметричность передачи амилоидной конформации. Установлено, что в основе токсичности мутантного гентингтина могут лежать механизмы, различающиеся для разных модельных систем - разных штаммов *S. cerevisiae*.

Достоверность результатов исследования, полученных автором, подтверждается апробацией работы на 4 международных и Всероссийских научных конференциях 2013-2015 гг.; наличием 4 научных работ, опубликованных в международных научных журналах, рецензируемых библиографическими и реферативными базами данных Web of Science и Scopus. Кроме того, работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (РФФИ) и Российского Научного Фонда (РНФ), а также поддержана премиальной стипендией имени В. Л. Кретьевича.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов заключается в том, что получены новые знания о механизмах образования амилоидных полимеров белков в эукариотических клетках, важных для понимания патогенеза полиглутаминовых заболеваний, что может способствовать разработке более совершенных методов диагностики этих заболеваний, а также выявлению новых факторов, влияющих на развитие этих заболеваний.

Автореферат хорошо оформлен, иллюстрирован 21 рисунком. Принципиальных замечаний по методике выполнения диссертации, статистической обработке результатов, обоснованию выводов и положений, выносимых на защиту, нет.

Заключение. На основании анализа содержания автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа Серпионова Генриха Владимировича «Роль взаимодействий между амилоидогенными белками в возникновении и токсичности амилоидов гентингина человека у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для углубленного изучения биохимических механизмов патогенеза полиглутаминовых заболеваний человека, что имеет существенное значение для развития современных научных направлений на стыке наук биологии, биохимии и медицины в Российской Федерации. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к кандидатским диссертациям, а автор работы достоин присуждения ему искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Главный научный сотрудник
лаборатории нанобиотехнологии
доктор биологических наук

Игнатов Сергей Георгиевич

Ведущий научный сотрудник отдела
молекулярной микробиологии
кандидат биологических наук

Фурсова Надежда Константиновна

Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,
Адрес: 142279, Московская область,
Серпуховский район,
п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
Тел. +7(4967) 36-00-03, 36-00-79,
E.mail: info@obolensk.org

Подпись руки д.б.н. Игнатова С.Г. и к.б.н. Фурсовой Н.К.
ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь ФБУН ГНЦ ПМБ, д.б.н.



Л.В. Коломбет