

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Епремяна Хорена Хачатуровича «Первые модели дрожжей *Yarrowia lipolytica*, экспрессирующие белок вируса гепатита В HBx и амилоид A $\beta$ 42: изменения в морфологии и функциях митохондрий», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.**

В работе Хорена Хачатуровича реализована интересная и новая идея – экспрессия белков, связанных с развитием онкологических (гепатоцеллюлярная карцинома) и нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера) заболеваний человека в клетках аэробных дрожжей с целью исследования влияния этих белков на биологию эукариотической клетки, в частности – на митохондрии и биоэнергетику.

Очевидно, что клетки дрожжей по целому ряду важных параметров отличаются от клеток человека, и к полученным на выбранной модели результатам следует относиться с осторожностью. Однако данный подход имеет и сильные стороны. В первую очередь, это относительная простота клеток дрожжей по сравнению с человеческими клетками. Использование дрожжей может позволить вычленить важные первичные эффекты изучаемых белков на митохондриальную биоэнергетику и отделить их от присутствующих в случае клеток человека дополнительных факторов (хроническое воспаление, иммунный ответ), вызывающих митохондриальный окислительный стресс. Кроме того, в дрожжевой модели гораздо легче и быстрее можно делать генно-инженерные модификации для дальнейшего исследования механизма действия изучаемых белков на клетку.

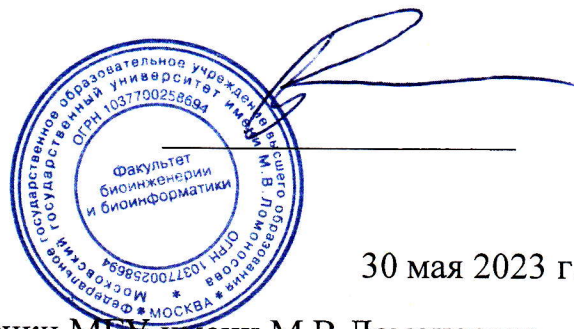
В ходе работы Х.Х.Епремян успешно создал валидную дрожжевую модель гетерологической экспрессии белков гепатита В HBx и амилоида A $\beta$ 42 на основе мутантов дрожжей *Y. lipolytica*. В ходе исследования было выявлено, что митохондрии подвергаются комплексным нарушениям морфологии и функций из-за воздействия белков HBx и A $\beta$ 42. Интересно, что эти нарушения проявлялись даже в простой дрожжевой модели, где отсутствуют сложные меж- и внутриклеточные взаимодействия, свойственные более сложным организмам. Это свидетельствует о прямом и специфическом воздействии на митохондрии белков HBx и A $\beta$ 42. Кроме того была показана локализация экспрессируемых белков вокруг митохондрий, что косвенно также подтверждает их связь с наблюдаемыми патологическими эффектами. Также примечательно, что использование митохондриально-направленного антиоксиданта SkQThy помогло предотвратить некоторые из этих эффектов,

что достаточно убедительно указывает на роль митохондриальных активных форм кислорода в наблюдаемых патологических процессах.

Подводя итог, можно сказать, что диссертационная работа Епремяна Х.Х. «Первые модели дрожжей *Yarrowia lipolytica*, экспрессирующие белок вируса гепатита В НВх и амилоид Аβ42: изменения в морфологии и функциях митохондрий» представляет собой интересную, актуальную и завершённую научно-квалификационную работу, выполненную с использованием современных методов на высоком экспериментальном уровне. На мой взгляд, работа полностью соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденным правительством РФ 24.09.2013 г. №842. Работа отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Хорен Хачатурович Епремян заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Борис Александрович Фенюк

Доктор биологических наук, доцент



30 мая 2023 г.

Факультет биотехнологии и биоинформатики МГУ имени М.В.Ломоносова

Москва, Ленинские горы 1, стр. 73