

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»
(МФТИ, Физтех)

Юридический адрес: 117303, г. Москва,
ул. Керченская, дом 1А, корпус 1
Почтовый адрес: 141700, Московская обл.,
г. Долгопрудный, Институтский переулок, дом 9
Тел.: +7 (495) 408-42-54, факс: +7 (495) 408-68-69
info@mipt.ru

19.05.2023 № 1.08-05/3620
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

Баган Виталий
Анатольевич

2023 г.



Отзыв

ведущей организации на диссертацию **Епремяна Хорена Хачатуровича** «Первые модели дрожжей *Yarrowia lipolytica*, экспрессирующие белок вируса гепатита В НВх и амилоид Аβ42: изменения в морфологии и функциях митохондрий», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Диссертация Епремяна Хорена Хачатуровича посвящена созданию дрожжевых моделей гетерологической экспрессии белка вируса гепатита В НВх и амилоида Аβ42 и изучению морфологических и функциональных изменений в митохондриях. В качестве модельного организма были выбраны дрожжи аэробного типа обмена *Yarrowia lipolytica*, а триггерами патофизиологических изменений белок вируса гепатита В НВх, вовлеченный в развитие гепатоцеллюлярной карциномы, и амилоид Аβ42, один из основных биомаркеров болезни Альцгеймера.

Основными направлениями исследования в диссертации являются создание упрощенной модели для изучения прямого влияния белка НВх и амилоида Аβ42 на морфологию и функции митохондрий, а также возможности предотвращения или обращения их патофизиологических эффектов с помощью митохондриально-направленного антиоксиданта SkQThy.

Диссертация имеет стандартную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, выводов, заключения и списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 113 страницах, содержит 29 изображений.

Обзор и анализ литературных источников по теме исследования разделен на три основные части, первая из которых посвящена описанию роли митохондрий и активных форм кислорода в норме и патологии, а также описанию и значимости митохондриально-направленных соединений. Во второй части обзора и анализа литературных источников по теме

исследования описываются гепатоцеллюлярная карцинома, роль белка HВх и митохондрий при ее развитии, существующие модели для изучения внутриклеточных эффектов HВх, а также необходимость упрощения моделей.

В третьей части обзора и анализа литературных источников по теме исследования описываются болезнь Альцгеймера, роль амилоида Аβ42, Тау-белка и митохондрий при ее развитии, существующих модельных систем для изучения болезни Альцгеймера.

Применяемые в работе материалы и методы изложены в соответствующем разделе на 8 страницах. В тексте детально описаны генно-инженерные, молекулярно-биологические и биохимические методы, а также методы клеточной биологии, использованные автором. Также приведены наименования реактивов и оборудования задействованных в ходе работы.

В разделе «Результаты и обсуждение» разбираются основные результаты, полученные в ходе работы. Данный раздел начинается с главы, посвященной созданию и первичной характеристике дрожжевых моделей гетерологической экспрессии белка HВх и амилоида Аβ42. Последующие главы посвящены определению морфологических изменений в митохондриях клеток, уровней окислительного стресса и клеточной смерти и функциональных свойств митохондрий клеток экспрессирующих белок HВх и амилоид Аβ42.

По материалам диссертации опубликовано 3 научные статьи в рецензируемых научных журналах, и полученные результаты представлены на 3 конференциях, что подтверждает научную значимость диссертационной работы.

Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 1.5.4. Биохимия.

Положительно оценивая работу в целом, можно отметить следующие **замечания:**

1. В разделе 3.1. Создание и первичная характеристика дрожжевых моделей, экспрессирующих HВх и Аβ42, главы 3 Результаты и обсуждение, несколько избыточно описание и процесс создания экспрессионных плазмид. Часть этой информации можно перенести в соответствующий раздел главы 2 Материалы и методы.

2. Соискателю имело смысл сделать обсуждение результатов более всесторонним, т.к. материал имеет более широкое значение. Возможно стоило попробовать проследить связь между фенотипом митохондрий в дрожжах экспрессирующих патологические маркеры гепатоцеллюлярной карциномы и болезни Альцгеймера с имеющимися в литературе данными о митохондриальной патологии при вышеуказанных заболеваниях.

3. Несмотря на завершенность данного диссертационного исследования, имеет смысл подтвердить полученные результаты на более сложных клеточных и животных моделях. Однако это замечание носит рекомендательный характер, не касается результатов работы и не снижает ее ценность.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Заключение. Диссертация отвечает требованиям, установленным ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденным правительством РФ 24.09.2013 г. №842, и профилю диссертационного совета 24.1.233.01 на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН. Работа отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На основании рассмотрения диссертации и автореферата ведущая организация считает, что диссертация Хорена Хачатуровича Епремяна представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную автором на высоком экспериментальном уровне. Таким образом, соискатель Хорен Хачатурович Епремян заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании семинара Центра исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний «16» мая 2023г., протокол № 15-0516.

доктор биол. наук,
профессор

Манухов Илья Владимирович

Специальность: Генетика 03.02.07

Почтовый адрес: 141700, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

Телефон: 8 (905) 5622924

Адрес электронной почты: manukhovi@mail.ru

Организация – место работы: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», кафедра вычислительной физики

Должность: главный научный сотрудник, зав. лабораторией молекулярной генетики

Web-сайт организации: <https://mipt.ru/>

19 мая 2023г.

Подпись руки
ЗАВЕРЯЮ:
АДМИНИСТРАТОР КАНЦЕЛЯРИИ
АДМИНИСТРАТИВНОГО ОТДЕЛА
С.А. КОРАБЛЕВА

