

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертационную работу Мелентьева Павла Алексеевича на тему «**Функциональные аспекты роли гена *swiss cheese* в организме *Drosophila melanogaster***», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика

**Актуальность** темы диссертационной работы обусловлена тем, что определенные нейропатологии человека, связанные с возрастом, зависят от дисфункции белка, кодируемого геном, ортологичным гену (*swiss cheese*) дрозофилы. Наличие в белках-ортологах эволюционно-консервативного домена, генетическая изученность плодовой мушки (*Drosophila melanogaster*) и некоторое сходство фенотипического проявления сделали данный объект удобной и адекватной моделью для детального изучения связи эволюционной консервативности гена *sws* с возрастной приспособленностью организма. Особый интерес связан с тем, что средний возраст популяции человека постепенной возрастает, что повышает вероятность проявления возрастных заболеваний. Поэтому моделирование гомологичных процессов на различных объектах становится очень актуально.

**Научная новизна** работы состоит в приоритетном получении данных о вкладе нормальной экспрессии гена *sws* в разных типах клеток нервной системы в контроль продолжительности жизни, локомоторной активности, морфологии мозга мух. Впервые показано, что патологическое увеличение экспрессии генов *CG8628* и *CG4716* в нейронах, наблюдаемое при подавлении экспрессии гена *sws*, связано с развитием нейродегенерации. Впервые получены данные о связи активности гена *sws* с репродуктивной функцией. С помощью селективного подавления активности *sws* в одном из типов клеток нервной системы у трансгенных особей выявлена специфика изменения некоторых функциональных показателей.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в расширении нашего понимания генетико-биохимических механизмов функционирования нервных клеток, особенно в патогенезе заболеваний человека, связанных с нарушением функции гена - ортолога *sws*. Полученные данные, в силу эволюционной консервативности изучаемого гена, открывают новые перспективы для поиска и тестирования лекарственных препаратов, нацеленных на профилактику и лечение нейродегенеративных заболеваний.

**Общая характеристика работы.** Работа Мелентьева П.А. представлена на 140 страницах текста и 30 страницах списка литературы из 404 названий. В обзоре литературы подробно рассмотрены свойства белка – продукта гена *SWS (PNPLA6)*, особенности регуляции и роль в клеточных процессах. Рассмотрены данные о роли генов-ортологов у различных животных. Кратко рассмотрена роль мутационных изменений в гене. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Достаточно полно охарактеризован материал – линии дрозофилы, на которых автор проводил исследования. Приведены генотипы линий, содержащих локализованные трансгенные вставки с тканеспецифичными промоторами. Подробно изложены условия содержания мух и постановки скрещиваний. При проведении экспериментов и анализе полученного материала автор использовал современные методы (конфокальную микроскопию, количественную ПЦР, транскриптомный и протеомный анализ, биоинформационный анализ, микрохирургические, биохимические, поведенческие и другие).

Данные были получены в нескольких повторностях, статистически корректно обработаны, убедительно представлены в виде качественных микрофотографий и рисунков (в работе – 53 рисунка, 6 таблиц). Это не дает оснований сомневаться в достоверности полученных результатов.

Обсуждение достаточно всесторонне рассматривает связь активности гена *sws* и его нарушений с функционально значимыми тканеспецифичными изменениями на разных уровнях фенотипического проявления у мух. Интерес представляет скоррелированное с *sws* увеличение экспрессии генов *CG8628* и *CG4716*. Уделено внимание расширению представления о механизмах развития нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с экспрессией гена-ортолога *sws* у человека.

Выводы соответствуют поставленным целям и задачам работы

К замечанию, на взгляд рецензента, можно отнести некоторую нестрогость в интерпретации данных по обучаемости и памяти у мух. Обучаемость, по мнению рецензента, это показатель **скорости** обучения, который нельзя оценивать по доле мух из тестируемой группы, давших положительный ответ в предлагаемых тестах. То же относится и к показателям памяти. Память должна оцениваться по сравнению индивидуальных характеристик. А групповые показатели («обучаемость» группы, «память» группы) должны интерпретироваться иначе. Ведь сама характеристика

обучаемости (или памяти) у тех мух, которые прошли тест, видимо не отличается от таковых у контрольной линии. Но высказанное замечание, вряд ли может быть отнесено непосредственно к соискателю, так как он пользовался общепринятыми в научном мире подходами к изучению поведения дрозофилы. Это не снижает высокой значимости проведенной работы.

Диссертация Мелентьева Павла Алексеевича на тему: «**Функциональные аспекты роли гена *swiss cheese* в организме *Drosophila melanogaster***» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Мелентьев Павел Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.5.7. – Генетика. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета

д. б. н., доцент, профессор



(Даев Евгений Владиславович)

15.04.2022