

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Барбитова Юрия Александровича на тему: «Механизмы дифференциальных эффектов шаперона Sis1 на прионы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика

Диссертация Юрия Александровича Барбитова выполненная в Санкт-Петербургском государственном университете под руководством Галины Анатольевны Журавлевой направлена на изучение механизмов воспроизводства и поддержания в клетках дрожжей сахаромикетов прионов в условиях регуляции компонентов челночной системы шаперонов Hsp70/Hsp40. Показано, что особенности метаболизма Sis1 в клетках эукариот в присутствии амилоидных агрегатов, могут оказывать непосредственное влияние на его трафик между цитозолем и кариоплазмой, что отражается в динамике протеасомной деградации белков с нарушенной конформацией. Исследование механизмов такого влияния имеет не только важное фундаментальное значение, но и может найти практическое применение при разработке подходов к терапии протеинопатий различной природы. Актуальность выбранной тематики обуславливается не только ее значением для понимания адаптационной роли дифференциальной регуляции белковой наследственности у исследуемого вида, но и потенциальным вкладом в развитие терапевтических и диагностических подходов для широкого круга заболеваний, связанных с нарушением укладки белков и их последующей агрегацией.

Русскоязычная версия Диссертации изложена на 111 страницах и построена по традиционному плану. Текст хорошо структурирован и состоит из следующих разделов: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение, Выводы, Список литературы и Благодарности. Все разделы качественно проиллюстрированы, в том числе цветными схемами и графиками, всего в работе 21 рисунок, а также 6 таблиц. Отдельного внимания заслуживает достаточно глубокое владение автором опубликованными результатами исследований, что позволило четко сформулировать цель работы и конкретные задачи. Кроме того, во введении вынесены все основные формальные характеристики Диссертации, включая актуальность и степень разработанности темы, а также научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описание методологии и методов исследования и степени разработанности проблемы. Однако, положения, выносимые на защиту, по какой-то причине, оформлены сплошным текстом, без выраженной структуры. При обосновании достоверности результатов автор апеллирует только к апробации работы на различных конференциях и публикациям в рецензируемых изданиях, что, строго говоря, не является полноценным обоснованием. Вместе с тем, необходимо отметить, что по теме диссертации автором опубликовано 5 статей в высокорейтинговых изданиях, а исследование всех публикаций автора показывает его высокую квалификацию как специалиста, что не позволяет усомниться в личном вкладе в получение представленных в Диссертации результатов. Отдельно необходимо отметить оформление англоязычной версии текста (изложенной на 105 страницах), которая демонстрирует свободное владение

автором этим языком и способность качественного изложения на нем результатов научных исследований.

Обзор литературы достаточно подробно освещает проблематику сопровождения фолдинга белков и роль в этом процессе шаперонов различных семейств. Отдельный раздел посвящен амилоидам и прионам с акцентом на прионах дрожжей. Заключительный раздел обзора литературы посвящен описанию различных семейств шаперонов и их роли в поддержании и наследовании прионов у дрожжей. Эта глава работы содержит значительное количество ссылок на различные источники, опубликованные в различных иностранных научных изданиях. К недостатку работы следует отнести отсутствие цитирования отечественных авторов на русском языке, стоявших у истоков исследования дрожжевых прионов. Из 209 источников в списке литературы только один русскоязычный – Диссертация на соискание степени кандидата биологических наук С.А. Бондарева 2014 года. Обзор литературы заканчивается заключением, которое вполне уместно было бы разместить в самом конце текста, т.к. в нем делается акцент на актуальности исследований взаимодействия шаперонов и амилоидных белков для развития биомедицины.

Экспериментальная часть исследования опирается на широкий спектр современных методов молекулярной, клеточной биологии, биохимии и генетики. Ю.А. Барбитовым разработан новый метод анализа взаимодействия молекулярных шаперонов с амилоидными агрегатами. Материалы и методы описаны достаточно подробно и содержат ссылки на источники. Описание методик не оставляет сомнений во владении автором работы ими, причем их разнообразие говорит о качестве подготовленного специалиста. Большой интерес представляют данные автора о характере внутриклеточного распределения Sis1 на фоне различных прионов, их значение приобретает особый смысл в связи с данными о перераспределении J-белков благодаря взаимодействию с поли-Q агрегатами в клетке. Автором установлены интересные различия в характере и силе взаимодействия шаперона Sis1 с различными дрожжевыми прионами. Могут ли эти различия определяться особенностями аминокислотных последовательностей прионизирующихся белков наряду с конформационными различиями? Как можно оценить влияние особенностей связывания прионов с шапероном Sis1 на его участие в деградации аномально-уложенных белков, возникших в результате стресса?

В ходе выполнения поставленных задач Ю.А. Барбитовым получены данные, показывающие отсутствие влияния различий во взаимодействии Sis1 с различными прионами на характер взаимодействия с шаперонами Hsp70 и Hsp104, это позволило предложить модель, объясняющую молекулярные механизмы такого взаимодействия. В соответствии с полученными данными, такая модель выглядит достаточно убедительной и проработанной, хотя она не исключает необходимости дальнейших исследований. Отдельно хочется отметить качество сделанных автором графических иллюстраций для объяснения сути предложенной модели.

Поставленная в работе цель и конкретные задачи достигнуты. Полученные результаты существенно дополнили знания о механизмах взаимодействия амилоидов с шаперонами и позволили предложить объяснение существующих различий на основе предложенной Ю.А. Барбитовым модели. Результаты не вызывают сомнения в достоверности, а выводы достаточно обоснованы.

Диссертация Юрия Александровича Барбитова на тему: «Механизмы дифференциальных эффектов шаперона Sis1 на прионы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7. Генетика. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружено. В тексте Ю.А. Барбитов ссылается на источники цитирования материалов или отдельных результатов, включая собственные работы, выполненные в соавторстве с коллегами. Диссертация Ю.А. Барбитова на соискание ученой степени кандидата биологических наук, несомненно, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития современной биологии и биомедицины, а также содержит конкретные результаты в области современной генетики.

Член диссертационного совета  
д.б.н., профессор кафедры анатомии  
и физиологии человека и животных  
РГПУ им А.И.Герцена



Алсу Фаритовна Сайфитдинова

РГПУ им. А.И. ГЕРЦЕНА

подпись А.Ф. Сайфитдинова

удостоверяю «18» 10 2021 г.

Отдел кадров управления по работе с кадрами  
и организационно-контрольному обеспечению

Ведущий документовед  
отдела кадров

В.В. Рубинчик