



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук
(ИМБ РАН)

Вавилова ул., д. 32, ГСП-1, В-334, Москва, 119991; Для телеграмм: Москва ИМБ РАН В-334,
тел. 8-499-135-23-11, 8-499-135-11-60; факс 8-499-135-14-05, E-mail: isinfo@eimb.ru
ОКПО 02699501, ОГРН 1037736018066, ИНН/КПП 7736055393/773601001

21.09.2022 № 12312-2171

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта Российской академии
наук доктор биологических наук
академик РАН
Георгиева София Георгиевна



« _____ » _____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу МАЛЬКЕЕВОЙ ДИНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ
«Влияние делеции гена малого белка теплового шока Hsp67Bc на
устойчивость *Drosophila melanogaster* к различным типам стресса»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.22. – «клеточная биология», 1.5.7. – «генетика».

Актуальность заявленной темы. Действие любых стрессовых факторов
(повышение температуры, гипоксия, оксидативный стресс, высокие
концентрации ионов тяжелых металлов, инфекции и др.) приводит к
повышению в клетках концентрации частично денатурированных белков и
вызывает активацию группы генов, получивших название генов теплового

шока (ТШ), или стрессовых генов. Кодируемые ими белки (белки теплового шока, сокращенно БТШ или Hsps от «heat shock proteins») выполняют в клетке разнообразные защитные функции, в основном заключающиеся в предотвращении агрегации частично денатурированных белков, а также утилизации необратимо поврежденных белков. Белки, способные таким образом контролировать гомеостаз других клеточных белков, получили название «молекулярные шапероны» (от французского *chaperone* – «компаньонка»). Молекулярные шапероны не только являются ключевым звеном защиты клетки от стресса, но и выполняют важные функции в процессах жизнедеятельности клетки при нормальных условиях. Мутации в ряде Hsps приводят к развитию различных заболеваний у человека: нейропатий, миопатий и заболеваний сетчатки и хрусталика глаза. В геноме высших животных присутствуют порядка 100 – 200 генов Hsps. Функции многих из них до сих пор исследованы очень поверхностно. Одним из мало изученных генов Hsps является ген, кодирующий один из группы «малых» Hsps – HspB8 или его ортолог у *Drosophila* – Hsp67Bc. Его белковый продукт задействован в предотвращении агрегации аберрантных белков и регуляции аутофагии. Другие функции этого белка оставались неизвестными. Работа Малькеевой Д.А. выявила новые функции белка Hsp67Bc, в частности, заключающиеся в контроле патологического эффекта накопления полиглутаминовых белков и образовании аутофагосом. Таким образом, расширяется наше понимание механизмов защитного действия низкомолекулярных Hsps.

Научная новизна. Впервые изучено значение белка Hsp67Bc *D. melanogaster* в ответе на стресс в виде как повышенной, так и пониженной температуры. Показано, что Hsp67Bc необходим для устойчивости взрослых мух к действию холодового шока. Обнаружено, что Hsp67Bc необходим для созревания аутофагосом.

Теоретическое и практическое значение. Впервые проведено подробное изучение молекулярных механизмов действия низкомолекулярного Hsp67Bc. На основе полученных данных аналогичные исследования могут быть проведены на культурах клеток для изучения функций аналогичного белка млекопитающих. Это может выявить неизвестные ранее возможные связи между дисфункциями системы низкомолекулярных Hsps и развитием некоторых заболеваний у человека.

Анализ обоснованности и достоверности полученных данных. Работа выполнена методологически грамотно. Дизайн экспериментов продуманный, применены современные методы молекулярно-генетических и цитологических исследований. Во всех экспериментах присутствуют адекватные контроли, грамотно проведен статистический анализ полученных данных.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям ВАК РФ. Результаты работы опубликованы в нескольких рецензируемых журналах и были представлены на конференциях: VIII Всероссийский с международным участием конгресс молодых учёных-биологов «Симбиоз – Россия 2015» (Новосибирск, Россия, 2015), The Tenth International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology (Новосибирск, Россия, 2016), Международная конференция Хромосома 2018 (Новосибирск, Россия, 2018), 3rd International Conference “Smart Bio” (Каунас, Литва, 2019), Stress Signalling, Quality Control, Phase Separation, Aging and Disease in Proteostasis (Gordon Research Conference) (Барга, Италия, 2019). По актуальности, новизне, практической ценности, объему, методическому уровню проведенных исследований работа Малькеевой Д.А. полностью соответствует требованиям ВАК и Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Характеристика работы. Настоящая работа включает оглавление, список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы и список литературы из 180 источников. Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 31 рисунок и 5 таблиц. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения. Поставленные цель и задачи полностью выполнены. Результаты и выводы соответствуют теме диссертации и заявленному плану работы и положениям, выносимым на защиту диссертации. Автором показано влияние белка Hsp67Bc на устойчивость *D. melanogaster* к холодовому шоку и участие белка Hsp67Bc в контроле прогрессии деградации фасеток глаза при повышенной экспрессии полиглутаминовых белков, а также в контроле инфекционного процесса. Эти данные представляют несомненный интерес для современной биологии.

Вопросы и замечания. Принципиальных замечаний, снижающих значимость работы, не имеется. Работа выполнена очень скрупулезно, аккуратно, как в плане постановки экспериментов и изложения результатов, так и в плане оформления. Но, наверное, публикации в российских журналах в списке основных работ, опубликованных по теме диссертации, стоит приводить на русском языке.

Заключение. Диссертационная работа Малькеевой Дины Александровны «Влияние делеции гена малого белка теплового шока Hsp67Bc на устойчивость *Drosophila melanogaster* к различным типам стресса», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.22. – «клеточная биология», 1.5.7. – «генетика», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения.

В диссертации соблюдены требования, установленные п. 14 (об отсутствии заимствований без ссылок на источник и авторов) "Положения о

присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта 2021 г.).

Диссертация полностью соответствует специальностям 1.5.22. – «клеточная биология», 1.5.7. – «генетика». Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени, соответствует требованиям пп. 11, 13 "Положения о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта 2021 г.).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании лаборатории Молекулярных механизмов биологической адаптации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгарта Российской академии наук, протокол № 12 от 20 сентября 2022 г.

д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации  / Д.Г. Гарбуз/

Сведения о составителе отзыва:

Гарбуз Давид Григорьевич

доктор биологических наук по специальности 03.01.03 – «молекулярная биология», Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации ИМБ РАН.

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

Тел.: +7 (499) 135-97-68, +7 (926) 166-87-66

E-mail: misha672011@yahoo.com