

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Дерябина Александра Сергеевича на тему: «Роль белков RPF1 и ESF1 в процессинге пре-рРНК человека» по специальности 1.5.3 – «молекулярная биология»

Тема диссертации Дерябина А.С. связана с биогенезом рибосом – сложным и упорядоченным во времени энергоемким процессом, который оказывает решающее влияние на способность клеток к росту и пролиферации. Исследования на дрожжах *S. cerevisiae* позволили получить много данных о фундаментальных принципах сборки рибосом. Однако, механизмы сборки рибосомных субчастиц у высших эукариот могут отличаться. Прерибосомные частицы в клетках человека имеют больший размер, а их формирование и созревание характеризуется наличием двух альтернативных путей. Помимо этого, многие факторы биогенеза рибосом, имеющие дрожжевых гомологов, по-видимому, обладают слегка отличными или дополнительными функциями в клетках человека. Более того, роль многих факторов биогенеза рибосом человека, имеющих дрожжевых гомологов, не описана, и их связь с прерибосомными комплексами не подтверждена экспериментально.

Выявления особенностей биогенеза рибосом в клетках человека, а также расширение понимания деталей этого процесса также необходимо для описания молекулярных основ наследственных заболеваний, сопряженных с дефектами в сборке рибосом (рибосомопатий). К таким патологиям относятся анемия Даймонда-Блэкфана (DBA), синдромы Швахмана-Даймонда и Тричера-Коллинза, X-сцепленный врожденный дискератоз (X-DC), изолированная врожденная аспления.

В связи с этим, изучение биогенеза рибосом в клетках человека представляет существенный интерес как для фундаментальной, так и для прикладной биологической науки.

В ходе своего исследования диссертантом были получены новые данные о роли белков RPF1 и ESF1 в созревании рибосомных субчастиц человека. С использованием современных методов автор показал количественные изменения в составе различных форм пре-рРНК и различия в поведении некоторых ядрышковых белков при дефиците белков RPF1 и ESF1, обнаружил накопление 5'-транскрибируемого спейсера рРНК при нокдауне белка RPF1, а также установил локализацию белков RPF1 и ESF1 в составе пре-60S и пре-40S субчастиц, соответственно. Эти данные дополняют и расширяют современные знания и понимание биогенеза рибосом в клетках высших эукариот.

Как и всякая интересная работа, диссертационная работа Александра Сергеевича Дерябина имеет некоторые недостатки, а также побуждает выразить пожелания к ее возможному продолжению. Начнем с мелких придирок. На странице 7 количество использованных siRNA указано в пикомолях. Абсолютные значения малоинформативны, если не указано количество клеток или объем среды. На рисунках 4-7 не указан масштаб, хотя линии для указания масштаба на некоторых панелях имеются. На странице 19 приведен анализ градиентов концентрации сахарозы, с помощью которого делается вывод о соосаждении факторов RPF1 и ESF1 с предшественниками рибосомных субчастиц. Для усиления этого вывода было бы хорошо в качестве отрицательного контроля показать аналогичный анализ для цитоплазматической фракции (функциональных рибосом). На рисунке 15 показана схема биогенеза рибосом человека и это суммирующий рисунок, подводящий итог всей работы. Вот бы сюда вставить Вашу модель того, где работают факторы RPF1 и ESF1!

Теперь более серьезное замечание. Несколько обскураживает то, что относительные количества различных интермедиатов процессинга рРНК отличаются, причем иногда в разные стороны, в зависимости от используемого метода подавления экспрессии *RPF1*. Это поднимает вопрос о том, какому же

из этих наборов данных верить? И не являются ли данные отклонения случайностью?

Позволю себе закончить пожеланием для дальнейшей работы. В подобных исследованиях самым правильным методом была бы иммунопреципитация комплексов изучаемых факторов. В выделяемых комплексах было бы славно определить белковый состав и состав фрагментов пре-рРНК. Это выделение также могло бы дать возможность в рамках сотрудничества с другими лабораториями определить пространственную структуру интермедиатов сборки.

Отмеченные недостатки, конечно же, не имеют принципиального характера, никоим образом не отражаются на значимости и ценности диссертационной работы и не влияют на её основные результаты и выводы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, а результаты работы опубликованы в научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Минобрнауки России. В целом, диссертационная работа Дерябина Александра Сергеевича соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539), а сам диссертант, Дерябин А.С., несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология.

д.х.н., член-корр. РАН Сергиев Петр Владимирович

