

**ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук Кихай Татьяны Федоровны
на тему: «Влияние клеточного белка SFPQ на репликацию вируса
иммунодефицита человека типа 1»
по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), остается одним из самых опасных вирусов, который делает организм человека уязвимым для различных инфекций, включая и оппортунистические. Жизненный цикл ВИЧ детально изучен, что позволило создать большое количество разнообразных препаратов для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Современная антиретровирусная терапия использует, в основном, коктейли из ингибиторов вирусных ферментов, что позволяет трансформировать высоколетальный синдром в хроническое заболевание. Однако возникновение штаммов ВИЧ, устойчивых к действию ингибиторов, приводит к необходимости изменять схемы лечения и использовать новые препараты.

В связи с этим поиск новых мишеней и механизмов, обеспечивающих продуктивное взаимодействие вируса с клетками человека, представляется актуальным и важным, так как открывает спектр новых возможностей воздействия на вирус и процессы инфицирования клетки, что зачастую имеет намного большую научно-практическую ценность нежели один, даже очень эффективный, препарат.

Диссертационная работа Татьяны Федоровны Кихай «Влияние клеточного белка SFPQ на репликацию вируса иммунодефицита человека типа 1» посвящена поиску новых потенциальных мишеней для противовирусных препаратов, что может способствовать возникновению новых подходов к борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Известно, что клеточные белки SFPQ и NONO, являющиеся важными компонентами ядерных белково-нуклеиновых комплексов, обнаружены и в составе прединтеграционного комплекса ВИЧ. Однако их влияние на репликацию ВИЧ и взаимодействие с компонентами вируса практически не исследовано. Т.Ф. Кихай логично предположила, что белки SFPQ и NONO могли бы быть важны для ранних стадий жизненного цикла вируса. Подобное предположение подразумевает необходимость исследования влияния этих белков на обратную транскрипцию, интеграцию и постинтеграционную репарацию, что определяет научную новизну и оригинальность диссертационной работы Т.Ф. Кихай и делает положения, выносимые ей на защиту, совершенно обоснованными.

Диссертационная работа Т.Ф. Кихай построена по традиционной схеме и включает в себя: введение, литературный обзор, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список литературы, состоящий из 179 статей и обзоров, а также и приложение. Диссертационная работа изложена на 117 страницах, содержит 24 рисунка и 6 таблиц.

Литературный обзор логично построен, органично связан с темой диссертационной работы, интересно написан и состоит из трех больших частей (характеристика ВИЧ-1, ранние стадии репликации ВИЧ-1 и участвующие в них клеточные белки, роль белков SFPQ и NONO в жизненном цикле ВИЧ-1). Т.Ф. Кихай творчески проанализировала литературные данные, что позволило ей не только сформулировать направления работы, но и наметить перспективные векторы дальнейших исследований в области. Хочется отдельно отметить эту часть диссертационной работы, которая имеет не только самостоятельное значение, но и позволяет оценить новизну проделанных автором исследований.

Этот раздел содержит и единственный Рис.6, на котором присутствуют химические формулы. Следует заметить, что термин «полифенильное ядро», по-видимому, не вполне корректен. Соединение RF74 содержит два фенильных заместителя, а выделение фенильного фрагмента из бензпиразольных групп соединений GS-CA1 и GS-6207 и его объединение с дифторфенильным заместителем в «полифенильное ядро» представляется достаточно странным.

Диссертационную работу Т.Ф. Кихай отличает четко выдержанное движение от описания интегральных эффектов белков SFPQ и NONO в направлении конкретных функций этих белков и их взаимодействий с интегразой ВИЧ. Уже на первом этапе исследования Т.Ф. Кихай удалось дискриминировать эффекты белков SFPQ и NONO и показать, что SFPQ не влияет на процесс обратной транскрипции, но повышает эффективность интеграции вирусной кДНК и последующей постинтеграционной репарации, в то время как NONO не обладает подобным комплексом свойств. Эти данные позволили Т.Ф. Кихай в дальнейшем сконцентрироваться лишь на изучении эффектов белка SFPQ. Оказалось, что SFPQ образует комплекс с интегразой ВИЧ (к сожалению в диссертации не удалось найти данных о стабильности этого комплекса, по-видимому, эта задача весьма трудоемкая). На следующем этапе исследования Т.Ф. Кихай, используя набор полученных ею делеционных и точечных мутантов SFPQ и интегразы ВИЧ, выполнила огромную по объему работу и определила аминокислотные остатки, участвующие в связывании этих белков. Важным результатом исследования следует считать обнаруженные автором позитивные эффекты белка SFPQ на стадию интеграции, которые определяются его связыванием с интегразой ВИЧ. Напротив, постинтеграционная репарация не зависит от связывания интегразы с SFPQ.

Данные, полученные в ходе выполнения настоящего диссертационного исследования, позволяют по-новому взглянуть на

взаимодействие интегразы ВИЧ с белком SFPQ, а также оценить его влияние на эффективность репликации ВИЧ. Эти результаты будут полезны для формирования новых подходов, позволяющих регулировать взаимодействие вирусных белков и клеточных «белков-помощников».

Диссертационная работа Т.Ф. Кихай представляет собой оригинальное исследование, в ходе которого автор освоила и успешно использовала широкий спектр методов современной биохимии, а также молекулярной и клеточной биологии. Статистические критерии применены корректно. Эксперименты выполнены на самом высоком уровне, их объем впечатляет, а полученные результаты оригинальны и не вызывают сомнений.

Диссертация и автореферат написаны хорошим научным языком и прекрасно иллюстрированы. Выводы полностью соответствуют целям и задачам исследования, совершенно обоснованы и отражают новизну проделанной Т.Ф. Кихай работы. При этом, первый глобальный вывод, как это и требуется, соответствует цели работы, а остальные выводы – задачам исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Вызывает удивление некоторая скромность диссертанта: в работе исследовано два клеточных белка – SFPQ и NONO, а в названии работы упомянут только SFPQ. По-видимому, было бы целесообразно включить в название работы оба белка. Точечные мутанты интегразы ВИЧ и белка SFPQ занимают важное место в диссертационной работе и представляют собой инструменты исследования. Однако из текста диссертации неясно как произведенные замены могут повлиять на структуру и функции белка SFPQ, не связанные с взаимодействием с интегразой ВИЧ – м.б. в литературе есть данные, описывающие эффекты подобных замен и делеции ? Для интегразы ВИЧ автор приводит функциональные характеристики трех мутантных форм.

Комментарии и небольшие замечания, содержащиеся в отзыве, никак не умаляют значимости диссертационного исследования Т.Ф. Кихай. Ее диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертационная работа Т.Ф. Кихай оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Татьяна Фёдоровна Кихай безусловно заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически-активных соединений
ФГБУН Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

Хомутов Алексей Радиевич

17 ноября 2025 г.