

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.088.01
(Д 002.214.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОБЩЕЙ
ГЕНЕТИКИ ИМ. Н.И. ВАВИЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29.06.2023 г. протокол № 13

О присуждении Алексеевой Елене Анатольевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Роль гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*» по специальности 1.5.7. – генетика принята к защите «9» марта 2023 г., протокол № 6, диссертационным советом 24.1.088.01 (Д 002.214.01) на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова российской академии наук (ИОГен РАН), 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3, приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Алексеева Елена Анатольевна, 1992 года рождения, в 2016 г. окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, кафедру медицинской физики, по направлению подготовки 03.04.01 «Прикладные математика и физика», профиль подготовки «физико-химическая биология и биотехнология». В 2021 г. окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ) по направлению

подготовки 06.06.01. Биологические науки по специальности 1.5.7 «Генетика».

Диссертационная работа Алексеевой Елены Анатольевны выполнена в группе генетических исследований хроматина и репарации (ранее лаборатория генетики эукариот) лаборатории экспериментальной генетики, отделения молекулярной и радиационной биофизики, Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ).

В период подготовки диссертации Алексеева Е.А. работала в должности лаборанта-исследователя НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 13 декабря 2022 года НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ.

Научный руководитель – Королев Владимир Геннадиевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник группы генетических исследований хроматина и репарации лаборатории экспериментальной генетики отделения молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ), Гатчина

Официальные оппоненты:

Журавлева Галина Анатольевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург.

Манухов Илья Владимирович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующий лаборатории молекулярной генетики,

заместитель заведующего кафедры биофизики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», г. Москва.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы. Заданы вопросы, высказаны незначительные замечания и комментарии, в основном, носящие дискуссионный характер. Высказанные замечания не являются принципиальными и не снижают научной и практической значимости представленных в диссертации результатов.

Ведущая организация: дала положительное заключение, подписанное Колтовой Наталией Алексеевной, доктором биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика, руководителем группы радиационной генетики низших эукариот, ведущим научным сотрудником лаборатории радиационной биологии Международной межправительственной организации Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, и утвержденное директором ОИЯИ Трубниковым Григорием Владимировичем, доктором физико-математических наук, академиком Российской академии наук. В заключении указано, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему и достоверности выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. Достоверность результатов не вызывает сомнений, выводы и заключения обоснованы. Диссертация не вызывает серьезных замечаний. Ответ на отзыв представлен в стенограмме заседания.

Выбор официальных оппонентов определялся их большим опытом в области генетики и молекулярной биологии, наличием публикаций в ведущих рецензируемых журналах. Выбор ведущей организации обусловлен ее фундаментальными и прикладными достижениями в сфере исследования соискателя, а также высоким профессиональным уровнем сотрудников.

Публикации в научных журналах:

Соискатель имеет 3 публикации в рецензируемых научных журналах, индексируются в международных базах Scopus и Web of science (квартиль Q1) и рекомендованных ВАК, а также 13 публикаций тезисов докладов, представленных на международных и российских конференциях.

Публикации в рецензируемых научных журналах:

1. **Алексеева Е.А.** Взаимодействие продукта гена *HIM1* с геликазами Srs2 (RadH) и Mph1 дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Алексеева Е.А., Евстюхина Т.А., Пешехонов В.Т., [и др] // Цитология, 2018. -Т. 60. -№ 7. -С. 555-557. doi: 10.31116/tsitol.2018.07.13
2. **Алексеева Е.А.**, Королев В.Г. Толерантность к повреждению ДНК у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Алексеева Е.А., Королев В.Г. // Генетика, 2021. -Т.57. -№4. -С.371-383. doi: 10.31857/S0016675821040020
3. **Alekseeva E.A.** Participation of the *HIM1* gene of yeast *Saccharomyces cerevisiae* in the error-free branch of post-replicative repair and role Polη in *him1*-dependent mutagenesis / Alekseeva E.A., Evstyukhina T.A., Peshekhonov V.T., [et al] // Curr Genet., 2021. -V.67. -№1. -P.141-151. doi: 10.1007/s00294-020-01115-6

Публикации тезисов докладов, представленных на международных и российских конференциях:

1. **Алексеева Е.А., Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Кожина Т.Н., Пешехонов В.Т., Королев В.Г.** Роль гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / XVIII Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии // 2017. -С.64-65. *Стендовый доклад*
2. **Алексеева Е.А., Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Кожина Т.Н., Пешехонов В.Т., Королев В.Г.** Роль гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / 21-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология-наука XXI века» // 2017. С.85-86. *Стендовый доклад*
3. **Алексеева Е.А., Евстюхина Т.А., Кожина Т.Н., Пешехонов В.Т.** Роль гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / X Всероссийский конгресс молодых ученых-биологов «Симбиоз–России 2017» // 2017. С.156-157.
4. **Алексеева Е.А., Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Кожина Т.Н., Пешехонов В.Т., Королев В.Г.** Роль гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / IV ежегодный Молодежный научный форум «OpenScience - 2017» // 2017. С.63. *Стендовый доклад*
5. **Алексеева Е.А., Евстюхина Т.А., Пешехонов В.Т., Королев В.Г.** Взаимодействие продукта гена *HIM1* с геликазами Srs2 и Mph1 дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / XIX Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии // 2018. С.60. *Устный доклад*
6. **Алексеева Е.А., Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Пешехонов В.Т., Королев В.Г.** Взаимодействие мутаций в генах *DUN1*, *SML1*, *PPH3* и *PSY4* с мутацией по гену *HIM1* дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / V ежегодный Молодежный научный форум «OpenScience - 2018» // 2018. С. 30-31. *Стендовый доклад*
7. **Алексеева Е.А., Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Пешехонов В.Т., Королев В.Г.** Влияние мутации в гене *RAD30* на *him1*-зависимый УФ-

- индуцированный мутагенез дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / XX Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии-2019 // 2019. С.77-78. *Стендовый доклад*
8. **Алексеева Е.А.**, Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Пешехонов В.Т., Королев В.Г. Влияние мутации в гене *HIM1* на переключение полимераз в процессе пострепликативной репарации у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Международный конгресс «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ» // 2019. С.933.
 9. **Е.А. Алексеева**, Д.В. Федоров, Ю.А. Ильина, Т.А. Евстюхина, В.Т. Пешехонов, В.Г. Королев. Влияние УФ-света на экспрессию гена *RNR3* дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / VI ежегодный Молодежный научный форум «OpenScience-2019 // 2019. С.210.
 10. **Алексеева Е.А.**, Федоров Д.В., Евстюхина Т.А., Пешехонов В.Т., Королев В.Г. Влияние мутации в С-концевом домене киназы Rad53 на *him1*-зависимый УФ-индуцированный мутагенез дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / XXI Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии // 2020. -С.7-8. *Устный доклад*
 11. В.Г. Королев, **Е.А. Алексеева**, Т.А. Евстюхина, В.Т. Пешехонов. Толерантность к повреждениям ДНК у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / IV Международная научная конференция "Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы" // 2020. С.23.
 12. **Alekseeva E.A.**, Evstyukhina T.A., Peshekhonov V.T., Korolev V.G. ROLE OF POL ETA IN *HIM1*-DEPENDENT MUTAGENESIS. / Meeting in Nor Amberd: Fifth International Conference, Dedicated to N. W. Timofeeff-Ressovsky and His Scientific School "Modern Problems of Genetics, Radiobiology, Radioecology, and Evolution" // 2021. -P.14.
 13. **Е.А. Алексеева**, Т.А. Евстюхина, Д.В. Федоров, В.Т. Пешехонов, В.Г. Королев. Гены *HIM1* и *HSM3* контролируют активность TLS ДНК-

полимеразы η дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Молодежный научный форум «Open Science 2021» // 2021. -С.217-218. *Стендовый доклад*

На автореферат диссертации отзывы прислали:

1. Мироненко Нина Васильевна – доктор биологических наук по специальностям 03.00.15 – генетика и 03.02.12 – микология, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунитета растений к болезням Всероссийского научно-исследовательского института защиты растений, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, без замечаний.
2. Кольтовер Виталий Кимович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка. Отзыв положительный, без замечаний.
3. Латыпов Виталий Феликсович – кандидат биологических наук по специальности 03.05.07 – генетика, руководитель отдела клеточных технологий ЗАО «Герофарм», Санкт-Петербург. Отзыв положительный, с вопросом.
4. Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, без замечаний.
5. Лобачевский Павел Николаевич – кандидат биологических наук, начальник отдела радиационной биологии и физиологии Лаборатории

радиационной биологии Объединенного института ядерных исследований, г. Дубна. Отзыв положительный, с комментарием.

- б. Виноходов Дмитрий Олегович – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой молекулярной биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет)», г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, с комментарием.

Диссертационный совет отмечает, что соискателем проведено масштабное генетическое исследование роли гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и получены важные результаты, имеющие научно-фундаментальную значимость.

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении фундаментальных знаний в области изучения мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, а именно состоящую в понимании механизмов толерантности к повреждению ДНК, и могут быть использованы при чтении лекций по курсам Мутационный процесс и Радиобиология. В работе впервые были получены двойные мутанты, несущие как мутацию *him1Δ*, так и мутации нарушающие первые этапы безошибочной ветви пострепликативной репарации (*mms2Δ*, *xrs2Δ*), нарушающие деградацию D-петель (*mph1Δ*, *srs2Δ*, *mms4Δ*), нарушающие скорость синтеза ДНК (*sml1Δ*, *dun1Δ*), нарушающие активность киназы Rad53 (*pph3Δ*, *psy4Δ*, *rad53+HA-F*) и мутацию инактивирующую активность ДНК-полимеразы η (*rad30Δ*). Впервые было показано влияние мутации *him1Δ* на экспрессию гена *RNR3*. Впервые была предложена схема участия полимеразы η в возникновении мутаторного фенотипа мутанта *him1Δ*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики. Полученные соискателем результаты исследования дают возможность для создания чувствительных тест-систем на основе дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, для определения минимальных концентраций

генотоксикантов в окружающей среде. Данные тест-системы могут применяться для определения наличия химических веществ, приводящих к повреждению ДНК живых организмов в воде и почве, а также для выявления генотоксичности пестицидов (других химических веществ, используемых в сельском хозяйстве) при обработке сельскохозяйственных культур. В НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ ведутся работы по созданию таких тест-систем.

Оценка достоверности результатов исследования: достоверность результатов обеспечена использованием современных молекулярно-генетических и математико-статистических методов при выполнении исследования. Все методы, использованные в работе, подробно описаны в тексте диссертации. Основные результаты представлены в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях.

Личный вклад соискателя. Все исследования в ходе данной работы проводились лично автором, за исключением: получения некоторых штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (представлены в таблице 1 в Главе «Материалы и методы») – совместно с н.с. ЛГЭ ОМРБ Т.А. Евстюхиной и м.н.с. ЛГЭ ПИЯФ ОМРБ Д.В. Федоровым; получение ПЦР-кассет – совместно с с.н.с. ЛГЭ ОМРБ В.Т. Пешехоновым. Анализ и интерпретация полученных результатов проводились автором лично. Выводы были сформулированы автором лично.

Диссертация Алексеевой Елены Анатольевны «Роль гена *HIM1* в регуляции мутационного процесса у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*» полностью соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года.

На заседании 29 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Алексеевой Елене Анатольевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук по специальности 1.5.7. –

генетика, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15 человек, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета

«29» июня 2023 года


Захаров-Гезехус И.А.


Горячева И.И.

Подписи Захарова-Гезехуса И.А. и Горячевой И.И. удостоверяю

Директор ИОГен РАН




Кудрявцев А.М.