

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Андрейчук Юлии Вячеславовны «Исследование влияния амилоидизации белков на стабильность генетического материала у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – Генетика

Актуальность

Актуальность темы диссертации Ю.В. Андрейчук не вызывает сомнений. В клетках живых организмов осуществляются матричные процессы двух типов: с одной стороны, репликация, транскрипция, трансляция, с другой – амилоидогенез и прионогенез, в ходе которых происходит передача информации о пространственной структуре белковой молекулы. В результате процессов второго рода формируются амилоидные агрегаты – нерастворимые полимеры с особой упорядоченной структурой. В настоящее время известен ряд неизлечимых заболеваний у человека и животных, вызванных амилоидами и прионами. Несомненно, матричные процессы взаимодействуют друг с другом, а также влияют на процессы обеспечения стабильности генома. Такое взаимодействие имеет последствия в виде увеличенных частот генерации повреждений ДНК, нарушений сегрегации хромосом в клеточных делениях, провоцирования онкологических заболеваний. Все это обуславливает несомненный академический и прикладной интерес к теме диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Целью работы является изучение взаимодействия амилоидогенеза белка Sup35 и механизмов, участвующих в поддержании стабильности генетического материала у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Для ее достижения были поставлены адекватно сформулированные задачи. Их последовательное решение позволило осуществлено с применением

современных методов, включающих такие, как индукция прионогенеза, изгнание приона, флуоресцентная микроскопия, белковая трансформация дрожжевых клеток, альфа-тест в вариации «незаконной» гибридизации, учет частоты прямых мутаций, а также разработанный в рамках представленной работы метод учета частоты появления полиплоидов. Это позволило получить новые оригинальные результаты и исследовать новые варианты взаимодействия процессов амилоидогенеза и мутагенеза, а также причинно-следственной связи между прионизацией и возникновением генетических изменений в геноме дрожжей *S. cerevisiae*.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, были представлены на 5 всероссийских и международных конференциях, где получили положительные отзывы и высокую оценку.

Все вышеизложенное обеспечивает обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизну.

Публикация результатов исследований

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ. Из них статей, опубликованных в рецензируемых изданиях из списка ВАК – 4, в иностранных изданиях – 1, тезисов докладов и материалов конференций – 4.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты работы имеют как фундаментальное, так и прикладное значение. Диссертационное исследование проливает свет на механизмы наследственной и модификационной изменчивости, а также механизмы развития целого ряда социально-значимых заболеваний. Наиболее важными являются вопросы взаимовлияния мутагенеза, анеуплоидии и амилоидогенеза в опухолевых клетках и их роли в развитии злокачественного перерождения

клеток, а также влияние амилоидогенеза на дестабилизацию генома у пациентов с болезнью Альгеймера.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты работы могут использоваться в рамках учебных курсов образовательных программ высшего образования по направлению подготовки «Биология» уровней бакалавриата, магистратуры и специалитета по фундаментальной и прикладной биологии и лечебному делу, а также могут служить основанием для проведения доклинических исследований для изучения взаимосвязи мутагенеза, полиплоидизации и диагностики прионных и амилоидных заболеваний.

Содержание диссертации, внутреннее единство структуры работы и ее завершенность

Диссертация Ю.В. Андрейчук изложена на 113 страницах и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». В тексте представлено 17 таблиц и 15 рисунков. Список литературы содержит 261 источника.

Разделы диссертации имеют логичное построение, характеризуются четкостью и последовательностью изложения, корректностью суждений и логичностью выводов.

Текст диссертации сбалансирован, иллюстрирован рисунками, таблицами и формулами, хорошо структурирован и удобно расположен на страницах рукописи. Список использованной литературы оформлен в соответствии с действующим стандартом.

Во введении диссертации автор дает обоснование актуальности темы исследований, научной новизны, теоретической и практической значимости исследования, формулирует цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» представлен обзор литературных источников по амилоидам и прионам, амилоидизации, корреляции

амилоидогенеза и мутаций, объектам и моделям изучения взаимодействия амилоидогенеза и стабильности генома.

Глава «Материалы и методы» включает подробное описание штаммов дрожжей, сред и условий культивирования, тестов по учету прямых мутаций, для определения частот полиплоидизации, измерения частоты появления клонов с измененными параметрами мутагенеза, определения частоты совместного возникновения приона и прямых мутаций, проточной цитометрии, флуоресцентной микроскопии, тетрадного анализа, полногеномного секвенирования и статистического анализа.

В последующих главах («Результаты», «Обсуждение», «Заключение») представлены результаты проведенных исследований и их обсуждение.

Основные результаты сформулированы в положениях, выносимых на защиту:

1. Частота одновременного возникновения приона [*PSI+*] и генетических изменений в клетке дрожжей *S. cerevisiae* превышает теоретически ожидаемую частоту в случае их независимого появления.
2. Генетические изменения, возникающие в клетке дрожжей *S. cerevisiae* одновременно с прионом [*PSI+*], представляют собой мутации разных типов: генные, хромосомные и геномные мутации.
3. Наличие в клетке дрожжей *S. cerevisiae* стабильных вариантов приона [*PSI+*], наследуемых в ходе митотических делений, не влияет на стабильность генома.
4. Дестабилизация генома, вызванная нарушением рекомбинационной репарации посредством инактивации гена *RAD52* или воздействием на клетки гидроксимочевинной, не приводит к возрастанию частоты прионизации Sup35.
5. Совместное появление приона [*PSI+*] и изменений генома в клетке, вероятно, опосредовано действием неизвестного фактора (предположительно окислительного стресса), оказывающего влияние одновременно на геном и протеом клетки и стимулирующего таким образом мутагенез и амилоидогенез.

Результаты хорошо и подробно осуждены. Для трактовки полученных данных выдвинута оригинальная гипотеза о возможном механизме индукции амилоидогенеза и существовании «предамилоидных» повреждений в структуре белка.

Текст диссертации хорошо выверен, в нем мало опечаток.

К достоинствам диссертации следует отнести лаконичный стиль написания и изложение материалов преимущественно в виде таблиц и рисунков.

Принципиальных замечаний диссертация Ю.В. Андрейчук не вызывает.

В то же время следует отметить, что диссертация бы выиграла, если бы главы «Результаты» и «Обсуждение» были объединены в единый раздел.

Глава «Заключение» кажется излишней, она не нужна, так как все, что в ней написано, изложено в предыдущих главах. И в любом случае она должна предшествовать выводам.

Выводы можно было бы сформулировать иначе. В редакции диссертанта они выглядят скорее как краткое изложение результатов.

Общее заключение по диссертационной работе

Несмотря на отмеченные небольшие недостатки, диссертация Андрейчук Юлии Вячеславовны является серьезным оригинальным научным исследованием и завершённой научно-квалификационной работой.

Автореферат выполнен с соблюдением установленных требований и полно отражает содержание диссертации, даёт всестороннее представление о результатах исследования, основных положениях и выводах.

Основные положения проведенных исследований в достаточной мере нашли отражение в 5 опубликованных статьях и 4 тезисах и материалах докладов.

Таким образом, диссертационная работа Андрейчук Юлии Вячеславовны «Исследование влияния амилоидизации белков на стабильность генетического материала у дрожжей *saccharomyces*

cerevisiae» представляет собой завершенное самостоятельное исследование; содержание диссертации полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 с изменениями, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание степени кандидата биологических наук, а ее автор Андрейчук Юлия Вячеславовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика биологической отрасли науки.

04 апреля 2024 г.

Официальный оппонент,
Ким Александр Иннокентьевич,
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры генетики
биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»
Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, строение 12
Телефон: +7(495) 939-59-43, e-mail: aikim57@mail.ru

Подпись руки Кима Александра Иннокентьевича заверяю
Заместитель декана биологического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова, профессор
А.М. Рубцов

