

## Отзыв на автореферат

Андрейчук Юлии Вячеславовны по теме диссертации  
«ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АМИЛОИДИЗАЦИИ БЕЛКОВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ  
ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА У ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*»  
на соискание степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.7 – «генетика»

Прионы и амилоиды являются причиной неизлечимых заболеваний человека. В основе образования амилоидных агрегатов лежит изменение пространственной структуры белков, которое передается другим молекулам белка. Такая передача информации о пространственной структуре белковой молекулы не связана с ДНК. В последние годы появились данные о том, что прионы могут оказывать влияние на передачу и стабильность генетической информации. Например, амилоидные свойства показаны для ключевого белка репарации RAD51 и онкосупрессора p53. Однако в целом механизмы влияния прионизации и амилоидизации на стабильность генома не исследованы, что указывает на очень высокую актуальность и новизну диссертационной работы.

Работа Андрейчук Ю.В. посвящена изучению механизмов влияния амилоидизации на стабильность генома с использованием дрожжей *S. cerevisiae* – модельного объекта эукариот, для которого процессы поддержания генетической стабильности и амилоидизации охарактеризованы очень подробно. Целью работы является изучение взаимодействия нарушений стабильности генетического материала и амилоидогенеза на примере белка Sup35. В ходе исследования Андрейчук Ю.В. был проведен анализ влияния прионов [PSI+] и [PIN+] на частоту возникновения разных генетических нарушений, с одной стороны, и анализ влияния нарушений стабильности генома, индуцированных ингибиторами репликации или вызванными дефектами репарации, на частоту прионизации Sup35, с другой. Автореферат аккуратно оформлен, хорошо проиллюстрирован, легко читается и содержит всю необходимую теоретическую информацию, раскрывающую тему исследования. Цель, задачи и выводы работы четко сформулированы.

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Исследование выполнено на очень высоком научно-методическом уровне с использованием классических и современных молекулярно-генетических методов анализа генетических нарушений: методы индукции генотоксического стресса с помощью ультрафиолетового излучения, гидроксимочевины и деплеции пула нуклеотидов, методы тетрадного анализа, методы учета мутаций с помощью альфа-теста на «незаконную гибридизацию» и учета прямых мутаций в гене *CANI*, методы полногеномного секвенирования. В ходе диссертационной работы был разработан новый метод учета частоты появления полиплоидов в клетках дрожжей. В работе также широко использовались методы цитологии (проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии) и прионогенеза (индукции прионогенеза, белковой трансформаций клеток дрожжей, «изгнание» и перенос приона).

Полученные результаты обладают высокой новизной и научной значимостью. В работе впервые в мире были детально исследованы генетические изменения *S. cerevisiae*, возникающие при прионизации. Было показано, что данные нарушения представляют собой мутации разных типов (генные, хромосомные и геномные мутации), а частота одновременного возникновения приона [PSI+] и генетических изменений превышает теоретически ожидаемую частоту в случае их независимого появления. Однако наследование стабильных вариантов приона [PSI+] не влияло на стабильность генома, а нарушения гомологичной репарации и остановка репликации не влияли на частоту возникновения [PSI+]. Полученные данные говорят об отсутствии прямого влияния генетических изменений и прионов друг на друга. Высказано предположение об

окислительном стрессе в качестве важного фактора, участвующего одновременно в процессах мутагенеза и амилоидогенеза. Полученные данные имеют не только фундаментальную научную значимость, но и важны для понимания патогенетических процессов прионных заболеваний (например, болезни Альцгеймера), а также вклада амилоидогенеза в эволюцию раковых опухолей.

В качестве замечания можно отметить, что в автореферате не раскрывается вопрос о связи УФ-индуцированного мутагенеза, выполненного в работе, с возникновением окислительного стресса, при котором разница в мутагенезе в зависимости от статуса прионизации была наиболее значимой (в 62 раза, Таблица 7).

В целом работа является целостным законченным научным исследованием, в котором были получены принципиально новые результаты на стыке областей исследования прионов и мутагенеза. Выводы и представленные в работе гипотезы хорошо обоснованы. Высокий научный уровень, новизна и значимость полученных результатов подтверждаются пятью статьями в ведущих российских и мировых журналах. Результаты диссертации были также представлены автором на пяти российских и международных конференциях.

Представленная к защите работа и автореферат полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук в соответствии с п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Андрейчук Юлия Вячеславовна заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – «генетика».

Я, Макарова Алена Владимировна, согласна на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Андрейчук Ю.В. «Исследование влияния амилоидизации белков на стабильность генетического материала у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*», исходя из нормативных документов Правительства РФ, Минобрнауки РФ и ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте ИОГен РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Макарова Алена Владимировна  
к.б.н. (специальность «молекулярная биология» 1.5.3.),  
Старший научный сотрудник лаборатории механизмов ответа на повреждения ДНК  
Института биологии гена РАН  
<https://genebiology.ru/>, ул. Вавилова, 34/5, Москва, Россия, 119334  
+7-916-513-54-54; e-mail amakarova-img@yandex.ru

«13» апреля 2024 г.

Подпись Макаровой А.В. заверяю

Ученый секретарь Института биологии гена РАН

д.б.н. Набировкина Елена Николаевна

