

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский
государственный университет»

С. В. Микушев

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертацию **Миляевой Полины Андреевны «РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В СОМАТИЧЕСКИХ И ГЕНЕРАТИВНЫХ ТКАНЯХ У DROSOPHILA MELANOGASTER»**, представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика о диссертации

Актуальность работы

Мобильные элементы занимают большую долю генома у эукариот, например, у дрозофилы около 14% генома, и большая их часть представлена ретротранспозонами. Поскольку ретротранспозоны занимают значительное место в геноме, их транскрипция может оказывать влияние на общую архитектуру транскриптома. С одной стороны, транскрипция ретротранспозонов это этап их перемещения и может приводить к геномным перестройкам, с другой стороны, может влиять на изменение экспрессии близлежащих генов. Таким образом, чрезмерная активация транскрипции ретротранспозонов может быть опасной для организма, а потому строго контролируется со стороны хозяйского генома. Один из наиболее изученных механизмов регуляции транскрипции ретротранспозонов – система piРНК-интерференции, но несмотря на большое количество информации о системе piРНК-интерференции, полностью этот процесс до конца не изучен, и

остаётся ещё много нерешённых вопросов. Известно, что помимо зависимости от системы рiРНК-интерференции, экспрессия ретротранспозонов может зависеть и от средовых условий, в частности, стресса, вызываемого абиотическими факторами. Механизмы ответа на стресс и транскрипция ретротранспозонов являются взаимозависимыми процессами, однако точные причины связи между ними до сих пор не установлены. Этим определяется актуальность данной работы, посвящённой исследованию влияния экзогенных факторов и мутаций в ключевых генах рiРНК-интерференции на экспрессию ретротранспозонов у модельного объекта *Drosophila melanogaster*.

Характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа П.А. Миляевой представлена на 152 страницах по традиционному плану, включает 35 рисунков и 5 таблиц. Кроме того, работа содержит обширное приложение, представленное на 33 страницах. Список литературы включает 186 источников.

Обзор литературы отражает современные представления о классификации мобильных генетических элементов, о строении ретротранспозонов и их влиянии на геном, о компонентах системы рiРНК-интерференции, а также об активации ретротранспозонов во время стресса, в частности, рассмотрены клеточные механизмы ответа на окислительный стресс и их связь с регуляцией активности мобильных генетических элементов.

Методы, использованные в работе, современны и адекватны.

Поставленные задачи решены и выводы соответствуют полученным результатам.

Новизна исследования и наиболее существенные результаты

В результате исследования **впервые** было проанализировано геномное окружение мобильных элементов у дрозофилы по результатам

полногеномного нанопорового секвенирования, и была произведена проверка влияния геномного окружения на экспрессию ретротранспозона *Tirant* в условиях стресса. Также **впервые** было продемонстрировано влияние мутации гена *piwi* на экспрессию ретротранспозонов в соматических тканях. Кроме того, было показано, что экспрессия некоторых ретротранспозонов зависит от гена *rhino* (основного участника комплекса RDC, лицензирующего двухцепочечную транскрипцию локусов piPK), не только в тканях яичников, но и в соматических тканях. Также было показано, что сплайсинг и транскрипция некоторых кластеров piPK также зависит от *rhino* в соматических тканях, в частности, в нервной системе.

Впервые была охарактеризована экспрессия ретротранспозонов и кластеров в линии с нарушением контроля транспозиции SS в соматических тканях самок, а также в центральной нервной системе личинок третьего возраста, и проанализировано влияние эндогенных факторов на тканеспецифичную экспрессию ретротранспозонов.

Интересно, что тканеспецифичная и стресс-индуцируемая экспрессия ретротранспозонов имеют единые механизмы.

Рекомендации к использованию результатов диссертационной работы

Теоретическая значимость работы заключается в исследовании на модели *D.melanogaster* механизмов контроля транспозиции при геномном стрессе и стрессе, вызванном абиотическими факторами. Результаты, полученные в ходе исследования, дополняют представления о механизмах регуляции ретротранспозонов и могут быть применены как для исследований в области способов репрессии онкологических процессов, генотоксикологии, так и в дальнейших исследованиях ретротранспозонов с последующим созданием новых систем генно-инженерных конструкций, индуцируемых внешними условиями.

Полученные автором результаты могут быть использованы в курсах лекций по генетике на биологических факультетах высших учебных заведений.

Замечания:

1. В качестве замечания приходится отметить некоторое количество опечаток и стилистических огрех. Например, для слова гидовая (РНК) есть вполне подходящее русское слово – направляющая.
2. В тексте есть следующее утверждение: «Питающие же клетки формируются в результате мейоза и митоза». Если фраза построена таким образом, то получается, что питающие клетки получают после мейоза. Это не так. Шестнадцати-клеточная циста, возникает в результате четырех последовательных митотических делений цистобласта. Все клетки цисты связаны кольцевыми каналами. Одна из клеток, имеющая четыре канала связи, становится ооцитом, остальные 15 клеток – питающими, и они претерпевают эндомитозы, в них политенные хромосомы. Только в ооците происходит мейоз.
3. Хотелось бы порекомендовать автору избегать использования термина экспрессия по отношению к белкам, что встречалось в некоторых местах работы, экспрессия генов, но не белков.
4. На странице 38 встречается предложение: «Если говорить о конкретном примере, то SINE *Alu* у человека, наоборот, снижается в ответ на стрессовое воздействие». Что имеется в виду – число копий, транскрипция с *Alu* последовательностей? Насколько я понимаю, есть данные, что окислительный стресс вызывает накопление *Alu* РНК в цитоплазматических стрессовых гранулах. Как с этими данными соотносится вышеуказанное утверждение.
5. Встретилась туманная фраза – ретротранспозоны регулируют геном хозяина благодаря наличию регуляторных областей – хотелось бы расшифровки. Результаты анализа количества и положения отдельных

копий МГЭ в геноме, характерных для разных линий, не позволяют выявить корреляцию уровня экспрессии ретротранспозона и положения его инсерций в геноме. Активация мобильных элементов в ответ на стрессовое воздействие зависит преимущественно от организации их регуляторных областей и процессинга транскриптов кластеров системы рiРНК. Каким образом эти данные связаны с регуляцией генома хозяина.

Автореферат П.А. Миляевой соответствует основным положениям диссертации и адекватно отражает ее содержание. По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, соответствующих перечню ВАК. Результаты, полученные в работе, были представлены на российских и международных конференциях.

Заключение

Диссертационная работа П.А. Миляевой «РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В СОМАТИЧЕСКИХ И ГЕНЕРАТИВНЫХ ТКАНЯХ У *DROSOPHILA MELANOGASTER*», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика, является законченным научным исследованием в рамках поставленных задач. В работе представлены **новые результаты**, имеющие значимость для понимания генетических механизмов регуляции экспрессии ретротранспозонов.

Результаты соответствуют поставленным задачам, получены с помощью современных методов исследования и хорошо проиллюстрированы. Выводы работы обоснованы и соответствуют полученным результатам.

Все это позволяет заключить, что по актуальности проблемы, методическому уровню, объему представленного материала и научной новизне полученных результатов исследование Полины Андреевны

Миляевой соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, выдвигаемым на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 1.5.7 – генетика.

Отзыв составлен Голубковой Еленой Валерьевной, кандидатом биологических наук, доцентом кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (e.golubkova@spbu.ru).

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета» протокол № 8 от 27 июня 2024 г.

И.о. зав. кафедрой генетики и биотехнологии,
профессор, д.б.н. Нижников Антон Александрович

Кандидат биологических наук
Голубкова Елена Валерьевна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
Телефон (812) 328-97-01
E-mail: spbu@spbu.ru

