

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Королева Владимира Геннадиевича на тему: «Изучение механизмов влияния нонсенс-мутаций в гене SUP35 на свойства приона [PSI*] у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.7-Генетика

Актуальность темы исследования

Одним из важных направлений современной генетики является изучение причин и механизмов наследственных заболеваний человека. На сегодняшний день известно, что около трети наследственных болезней обусловлены возникновением стоп-кодонов в кодирующих последовательностях различных генов. Тем не менее существование такого универсального механизма, как нонсенс-супрессия, позволяет нивелировать негативные последствия наличия преждевременных стоп-кодонов за счет прочитывания их как смысловых. Одним из самых популярных модельных объектов современной биологии для изучения терминации трансляции и нонсенс-супрессии являются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. Показано, что у эукариот существует два фактора терминации трансляции, eRF1 и eRF3. Гены *SUP45* и *SUP35*, кодирующие факторы у дрожжей, являются жизненно необходимыми: делеция любого из них приводит к гибели клеток дрожжей. Мутации в этих генах приводят к образованию укороченных белков и снижению уровня полноразмерных eRF1 и eRF3 соответственно. В случае всех перечисленных мутаций клетки остаются жизнеспособными благодаря нонсенс-супрессии. Предполагается, что существуют дополнительные адаптивные механизмы, способствующие выживанию при нарушениях терминации трансляции. Также остается актуальным вопрос о роли прионов в эукариотической клетке.

Основные научные результаты и их новизна

Целью работы явилось изучение механизмов адаптации к нарушениям процесса терминации трансляции у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Трубицина Нина Павловна проделала большой объем работы по анализу процессов, происходящих в клетках дрожжей, в присутствии мутантных аллелей *sup35-n*, на фоне приона PSI⁺. Автор показала, что гаплоидные и диплоидные штаммы сохраняют агрегаты приона [PSI⁺] в присутствии мутаций *sup35-n* и гена SUP35 дикого типа. Нонсенс-мутации *sup35-21*, *-74* и *-218* приводят к летальности у гаплоидных штаммов [PSI⁺] и изменяют свойства приона [PSI⁺] в диплоидных штаммах. В тоже время мутация *sup35-240* предотвращает поддержание приона [PSI⁺] в клетке. Для решения задач применялись адекватные методы генетического анализа, биохимии и молекулярной биологии. Достоверность результатов обеспечивается соответствующим статистическим анализом.

Научная и практическая значимость работы.

Данное исследование предоставляет дополнительный теоретический материал о модельном объекте современной генетики, дрожжах *S.cerevisiae*. Изучение парадокса жизнеспособных нонсенс-мутантов имеет существенное значение для фундаментальных исследований в области взаимосвязи эукариотической терминации трансляции, контроля белкового синтеза и клеточного цикла. Полученная информация в дальнейшем может быть использована при исследованиях антибиотиков,

аминогликозидов и различных синтетических молекул, способных модулировать эффективность терминации трансляции.

Оценка работы

Представленная к защите диссертация Трубициной Н. П. является завершенным научным исследованием, содержащим решение задачи, имеющей научное и практическое значение. Диссертация написана понятным языком, хорошо структурирована и иллюстрирована многочисленными рисунками. Тема работы является актуальной, исследование обладает внутренней логикой и завершено. Результаты исследования опубликованы в авторитетных зарубежных и отечественных рецензируемых журналах и докладывались на ряде конференций.

Замечания по работе.

Замечаний по существу работы у рецензента нет. В тексте работы присутствуют некоторые описки, например на стр. 48 в подписи к рис. 10 пропущен предлог на (на средах), стр.5 – Задача 2 лишнее первое слово мутация. По тексту термин аллель используется в мужском и женском роде, на стр. 84 оба рода используются через несколько строк. Стр. 71 слово «докипячиванием» неудачно, лучше докипачением. В качестве вопроса: на стр.47 на рис. 10 какой кодон в сайте 218 приводит к нонсенс мутации в результате замены G→T?

Сделанные замечания не затрагивают защищаемых положений и не оказывают заметного влияния на общую положительную оценку работы.

С учетом всего вышесказанного полагаю:

Содержание диссертации Трубициной Ниной Павловны на тему: «Изучение механизмов влияния нонсенс-мутаций в гене SUP35 на свойства приона [PSI*] у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*» соответствует специальности 1.5.7-Генетика.

Диссертация является: научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний.

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Диссертация соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите в СПбГУ.

Член диссертационного совета

Док. биол. наук., внс

Дата 2.11.2024



В.Г. Королев
Подпись *В.Г. Королев*
ЗАВЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ *Зинтвеева А.В.*

Королев В.Г.

02. 11. 2024