

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Трубициной Нины Павловны 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.

Диссертация Нины Павловны Трубициной, выполненная в Санкт-Петербургском государственном университете под руководством Галины Анатольевны Журавлевой, направлена на изучение механизмов косвенной регуляции эффективности терминации трансляции при наличии мутаций гена *SUP35* на жизнеспособность клеток дрожжей сахаромисетов, несущих различные варианты приона [PSI⁺]. В работе было показано, что происходило не только вовлечение в агрегаты измененных факторов терминации трансляции и их участие в компенсации влияния мутации, но и на фоне некоторых нонсенс-мутаций в гене *SUP35* могли изменяться свойства приона. При этом, для поддержания приона, оказался существенным этап присутствия в клетке как исходной аллели, так и мутантной копии генов с последующей утратой варианта дикого типа. В то же время, присутствие нонсенс-мутаций в гене *SUP35* может приводить и к потере приона [PSI⁺], а также может оказывать влияние на его свойства. Работа дополняет результаты предыдущих исследований сотрудников лаборатории и способствует уточнению представлений о механизмах влияния нонсенс-мутаций в одном из ключевых факторах терминации трансляции на выживание клеток в присутствии его приона, тем самым она вносит вклад в развитие фундаментальных представлений о механизмах регуляции терминации трансляции у дрожжей сахаромисет. Актуальность выбранной тематики обуславливается ее значением для понимания адаптационной роли дифференциальной регуляции ключевых систем реализации наследственной информации с участием элементов белковой наследственности у исследуемого вида.

Русскоязычная версия Диссертации изложена на 116 страницах и построена по традиционному плану. Текст состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы. Все разделы качественно проиллюстрированы 25 цветными схемами и рисунками, а также 5 таблицами. Детальные схемы, сопровождающие изложение результатов, значительно облегчают понимание работы, что следует отметить как положительную сторону оформления работы. Вместе с тем, формулировку цели нельзя назвать удачной, она заметно сужает как вынесенную в название проблему, так и спектр реально выполненных работ. Именно этим может объясняться наличие всего двух задач, что не кажется достаточным для диссертации на присвоение степени кандидата наук. Достаточно скупо описана актуальность и степень разработанности проблемы, теоретическая и практическая значимость работы, а также методология и методы исследования. Для обоснования достоверности автор оперирует исключительно перечислением научных мероприятий, на которых работа проходила апробацию, однако не отмечает форму докладов (делались ли автором лично устные доклады по теме исследования). По теме диссертации опубликовано три статьи (два обзора и одна экспериментальная работа) в международных рецензируемых и реферируемых изданиях, причем автор подробно описывает свою роль в их подготовке.

На защиту автор выносит три основных положения, однако они не в полной мере соответствуют сделанным в работе выводам, так в них автор полностью игнорирует роль более длинных белковых продуктов, тогда как это вынесено в первый вывод из работы. В целом сложилось впечатление, что автор недостаточно внимательно отнеслась к оформлению и подготовке столь важного раздела, как «Введение».

«Обзор литературы» достаточно подробно освещает биохимию процессов трансляции белка. Отдельный раздел посвящен эффективности терминации трансляции и мутациям в факторах терминации трансляции. Автор дает подробную характеристику мутантов, имеющихся в коллекции лаборатории. Завершающая часть обзора посвящена прионизации белка Sup35, а также его способности к формированию различных типов агрегатов под влиянием факторов внешнего воздействия.

Раздел «Материалы и методы» составлен не очень удачно, т.к. при чтении постоянно приходится искать фактический материал, на который в тексте сделана ссылка. Например, таблица 3 появляется только через две страницы после упоминания ее в тексте, а таблица 4 находится через 4 страницы после ее первого упоминания. Неуважительное отношение к читателю проявляется и в «сползших» на следующую страницу сноске и подписях к таблице 1. Хотя язык изложения этого раздела не всегда соответствует академическому стилю, подробное описание последовательности действий при изложении методов свидетельствует о достаточном овладении ими автором и не позволяют усомниться в ее личном вкладе в получении экспериментальных результатов.

Результаты описаны достаточно подробно, сопровождаются фотографиями и схемами, а стиль изложения этого раздела работы значительно ближе к академическому. Наиболее интересные результаты получены для мутации *sup35-240*, в результате которой образуется самая короткая форма белка. К сожалению, в обсуждении автор уделяет мало внимания результатам совместной сверхэкспрессии мутантного гена и дикого типа, описывая только результаты, а хотелось бы увидеть более подробное обсуждение обнаруженного явления с предположением конкретных механизмов взаимного влияния.

Кроме того, при знакомстве с работой возник вопрос в связи с тем, что влияние конкретных аминокислотных замен было проверено только для мутации *sup35-240*. Что позволяет сделать заключение (стр. 51) о том, что в других позициях влияние на функционирование и способность к вовлечению в агрегаты будет аналогичной?

Полученные результаты соответствуют тематике работы, сформулированной в ее названии, они дополнили знания о влиянии конкретных мутаций в гене *SUP35* на эффективность терминации трансляции и потенциал к выживанию клеток дрожжей сахаромисетов в присутствии приона $[PSI^+]$. Практическое значение работы состоит в характеристике укороченного белка, присутствие которого в клетках способствует изгнанию приона.

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, расширяющей понимание молекулярных процессов, лежащих в основе адаптации клеток к внешним факторам, что имеет значение для развития современной молекулярной генетики и эпигенетики.

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 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

д.б.н., доцент, профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им А.И.Герцена

А.Ф.Сайфитдинова

РГПУ им. А.И. ГЕРЦЕНА

подпись А.Ф. Сайфитдинова

удостоверяю «08» 10 2024 г.

Отдел кадров управления по работе с кадрами и организационно-контрольному обеспечению



Ведущий документовед
отдела кадров

Ю.В. Пасечник