

АННОТАЦИЯ

научно-квалификационной работы Бидюк Виктории Александровны на тему:

«Исследование механизмов гибели клеток дрожжей в результате генетических нарушений и внешних воздействий»

(06.06.01 Биологические науки, 1.5.3 Молекулярная биология)

В настоящей работе было проведено исследование особенностей клеточной гибели в результате инактивации отдельных генов на модели дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

В рамках данного исследования было проанализировано влияние инактивации отдельных генов на эффективность воздействия нового вещества с противогрибковой активностью – алкилированных нуклеозидов (АН). При анализе изменений клеточного протеома, вызванных воздействием АН, было обнаружено необычное возрастание уровня продукции белков, ответственных за биосинтез аминокислот. При последующем анализе этого явления оказалось, что нарушение функции генов, ответственных за биосинтез тирозина и триптофана приводит к чувствительности к воздействию АН. Обеспечение внешним источником ароматических аминокислот снимает чувствительность штаммов с нарушенным биосинтезом тирозина и триптофана только в присутствии антиоксидантов в среде инкубации, что указывает на значимую роль окислительного стресса в повышении уровня клеточной гибели в результате воздействия АН у штаммов с нарушенным биосинтезом ароматических аминокислот. Эффективность воздействия АН на штамм дикого типа также существенно снижается при совместной инкубации с антиоксидантами. С целью поиска клеточных систем, участвующих в механизме устойчивости к АН, был проведен полногеномный скрининг. В результате было обнаружено, что делеция гена *СКА2*, ответственного за активацию клеточного ответа на стресс, приводит к повышению устойчивости к воздействию АН.

При нарушении функции ряда жизненно важных генов, наблюдается повышенная вероятность гибели клетки в результате потери клеточной целостности. Было показано, что штаммы, в которых понижена экспрессия этих генов, обладают повышенной чувствительностью к воздействию стрессоров, чье действие направлено на клеточную мембрану. При этом, нормализация способности к поддержанию трансмембранного потенциала путем повышения концентрации ионов калия повышает выживаемость этих штаммов. Однако, обработка антиоксидантами, не смотря на снижение наблюдаемого окислительного стресса, вызванного нарушением жизненно важных генов, никак не влияет на общий уровень выживаемости.

В ходе исследования роли окислительного стресса в клеточной гибели, было обнаружено явление фотоконверсии GFP в условиях стандартной микроскопии. Показано, что причиной этого явления выступает клеточная гипоксия, развивающаяся в условиях ограниченного пространства в препарате для микроскопии, и повышенный внутриклеточный уровень АФК, вызванный ею.

В ходе данной работы также был впервые проведен скрининг жизненно важных генов с целью анализа роли инактивации отдельных жизненно-важных белков в быстрой гибели клеток дрожжей, с учетом контекста благоприятности условий для клеточного деления. Полученные в результате проведенного скрининга данные, и последующее более подробное изучение нарушений, вызывающие наиболее эффективную гибель дрожжей, могут быть полезны для создания новых противогрибковых препаратов.