

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алексеевой Ирины Владимировны «Полиморфизмы белков-участников эксцизионной репарации оснований: влияние на активность отдельных ферментов и их взаимную регуляцию», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.4 – «биохимия»

Диссертационная работа Алексеевой И.В. посвящена исследованию влияния аминокислотных замен, вызванных природными полиморфизмами (SNPs), на функциональную активность трех ферментов, участвующих в эксцизионной репарации оснований ДНК, а также на эффективность белок-белковых взаимодействий между участниками системы репарации. Научные исследования в этой области имеют большое значение, поскольку нарушения в активности ферментов репарации и регуляции взаимодействия между ними, вызванные накоплением мутаций в геноме, потенциально могут приводить к развитию различных заболеваний, в том числе онкологических. Своевременная диагностика подобных изменений и возможность коррекции повреждений в системе репарации ДНК напрямую зависят от глубокого понимания структурных и функциональных особенностей ферментов и кинетических механизмов реакций, катализируемых ими.

В представленной работе сформулированы четкие цели и задачи по исследованию влияния индивидуальных аминокислотных замен в ферментах системы репарации SMUG1, MBD4 и APE1 на особенности постадийного протекания соответствующих реакций. Был детально изучен вклад пяти наиболее важных аминокислот, находящихся в активном центре APE1, а также влияние аминокислотных замен, ассоциированных с природными SNPs, для всех трех ферментов. Помимо исследования индивидуальной активности ферментов также проводилось изучение модуляции активности модифицированных ферментов другими белками, ассоциированными с ДНК, что способствует более глубокому пониманию фундаментальных механизмов согласованного функционирования всей системы репарации клетки. В ходе работы была разработана и запатентована методика определения активности ключевых ферментов эксцизионной репарации оснований с помощью флуоресцентно-меченых ДНК-зондов, и на примере нескольких клеточных линий рака яичника человека показана возможность ее использования в качестве маркера репарационного потенциала раковых клеток.

Данная диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с помощью современных физико-химических методов и исчерпывающей математической обработки полученных данных. На основании полученных результатов сформулированы логичные и убедительные выводы, позволяющие пролить свет на молекулярные механизмы реакций репарации ДНК, катализируемых определенными ферментами. Разработанная методика и полученные данные открывают потенциальные возможности для развития новых подходов к диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Автореферат Алексеевой И.В. содержит все необходимые разделы, включая актуальность темы исследований и практическую значимость, краткое описание проделанной работы и полученные результаты с их обсуждением. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы и полностью соответствуют тем результатам, которые были получены в ходе работы. Выводы корректны и дают исчерпывающее представление о ценности и оригинальности научных результатов, полученных в ходе исследования. Показателем

высокого уровня работы также является наличие 6 публикаций, 1 патента и представление результатов на многочисленных российских и международных конференциях.

В качестве небольших замечаний к изложению материала в автореферате хотелось бы отметить, что не хватает небольшой схемы, описывающей принципы работы и взаимодействий между теми участниками эксцизионной репарации, которые являются предметом исследования, а также информации о том, что было известно в литературе к моменту начала работы, чтобы более ясно понимать степень новизны полученных данных. На рисунке 3 изображено три графика, на которых кинетики для одних и тех же мутантов APE1 показаны разными цветами, что затрудняет анализ приведенных данных. Также хотелось бы услышать обоснование, насколько данные, полученные в экспериментах с модельными субстратами преимущественно *in vitro* в строго определенной среде, можно экстраполировать на кинетику взаимодействия ферментов с полноразмерной ДНК *in vivo*. И еще один вопрос, который стоило бы осветить хотя бы кратко - достаточно ли на сегодняшний день накоплено знаний, чтобы по состоянию ферментов репарации можно было бы судить о функциональном самочувствии клетки, свидетельствующем о ее благополучии или, наоборот, развитии патологического процесса?

Однако, все эти замечания незначительны и не умаляют общего положительного впечатления о представленной работе.

Диссертационная работа Алексеевой Ирины Владимировны «Полиморфизмы белков-участников эксцизионной репарации оснований: влияние на активность отдельных ферментов и их взаимную регуляцию» удовлетворяет всем требованиям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.5.4 – «биохимия».

Старший научный сотрудник лаборатории простых систем

ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора

Кандидат биологических наук



Алехина Ольга Михайловна

Дата: 05 февраля 2025 г.

Контактные данные:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

117246, Москва, Научный проезд, д. 18

Адрес электронной почты: o.alehina@sysbiomed.ru

Подпись Алехиной О.М. заверяю

Ученый секретарь Федерального бюджетного государственного учреждения науки
«Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Кандидат химических наук

Синицына Анна Алексеевна

