

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации *Алексеевой Ирины Владимировны*

**«Полиморфизмы белков-участников эксцизионной репарации оснований:
влияние на активность отдельных ферментов и их взаимную регуляцию»,
представленный на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.5.4 – «биохимия»**

Работа Алексеевой И.В. посвящена изучению полиморфизмов белков-участников эксцизионной репарации оснований. На примерах ДНК-гликозилаз SMUG1 и MBD4, а также АП-эндонуклеазы 1 человека изучено влияние SNP, как на активность отдельных ферментов, так и их взаимную регуляцию.

Автором был выполнен большой объем работы, в ходе которой проведен всесторонний анализ природных полиморфных вариантов ключевых ферментов эксцизионной репарации оснований ДНК, таких как ДНК-гликозилазы SMUG1 и MBD4 и АП-эндонуклеаза 1 человека. Проведен функциональный анализ APE1, в ходе которого были исследованы активности дикого типа фермента и его мутантных форм, содержащих аминокислотные замены в активном центре. Эти данные позволили более детально понимать функциональные роли отдельных аминокислотных остатков. Для экспериментального анализа каталитических свойств ферментов, с использованием базы данных NCBI dbSNP об однонуклеотидных полиморфизмах (SNPs), была сформирована подборка SNP-ассоциированных замен. Были получены рекомбинантные препараты 15 SNP-вариантов ферментов SMUG1, MBD4 и APE1, проведена детальная характеристика их функциональных свойств, а также проанализировано влияние других компонентов системы BER на их активность. Эти результаты позволили сделать важные выводы о роли SNP-ассоциированных замен в регуляции взаимодействий ферментов в процессе репарации ДНК.

В качестве практического применения полученных знаний нужно отметить разработку и патентование нового метода определения активности ключевых ферментов BER в белковых экстрактах клеток человека. Метод был успешно апробирован на шести линиях клеток опухоли яичника человека (TOV112, 79, OVCA3, MESOV, SCOV3, TOV21) и демонстрирует явные перспективы его дальнейшего использования в вопросах исследования молекулярных механизмов репарации ДНК.

Работа **Алексеевой Ирины Владимировны** выполнена на высоком экспериментальном уровне, данные получены с использованием современных методов проведения научных исследований. Выводы, изложенные в автореферате корректны и полностью обоснованы полученными экспериментальными данными. По материалам диссертации опубликовано 6 научных статей в рецензируемых журналах и один патент. Результаты работы были представлены на международных и российских конференциях.

По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов работа Алексеевой И.В. полностью соответствует требованиям п.п. 2.1-2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор, **Алексеева Ирина Владимировна**, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.5.4 – «биохимия»**.

Главный научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), зав. лабораторией регуляции экспрессии генов

д.б.н.



/ Меркулова Т.И.

Почтовый адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 10
E-mail: merkulova@bionet.nsc.ru



Подпись Меркуловой Т.И. заверяю

Зав.канцелярией

Бударева Г.А.