

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Давлетгильдеевой Анастасии Тимуровны «Кинетические механизмы действия AP-эндонуклеаз из разных структурных семейств», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Тема диссертационного исследования Давлетгильдеевой А. Т. представляется весьма актуальной. Апуриновые/апиримидиновые (AP) эндонуклеазы про- и эукариот играют важную роль в поддержании стабильности генетического материала клетки, участвуя в различных путях репарации ДНК, распознавая и расщепляя не только AP-сайты, но и ряд поврежденных нуклеотидов и их остатков. Изучение механизмов селективного распознавания повреждений этим классом ферментов имеет большое значение как для практических целей, так и для понимания общих принципов функционирования ферментов репарации в живых организмах и их эволюции.

Работа Давлетгильдеевой А. Т. выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровнях. Автором проведено детальное физико-химическое исследование механизмов взаимодействия AP-эндонуклеаз, принадлежащих к семействам Xth и EndoQ, с модельными ДНК-субстратами. Кинетические параметры конформационных изменений как AP-эндонуклеаз, так и их субстратов были количественно охарактеризованы с помощью оригинальной методики престаационарной кинетики ферментативных реакций с использованием пяти различных AP-эндонуклеаз, включая основную AP-эндонуклеазу человека APE1, и более тридцати ДНК-субстратов, содержащих поврежденные нуклеотиды, неканонические структуры и флуоресцентные метки. Впервые выявлены особенности механизма распознавания и расщепления теломерного G-квадруплекса человека, содержащего синтетический аналог AP-сайта. Предложены модели кинетического механизма взаимодействия всех изученных ферментов с поврежденной ДНК. Полученные результаты являются оригинальными и не имеют литературных аналогий.

Автореферат диссертации Давлетгильдеевой А. Т. дает представление об авторе исследования, как о подготовленном, квалифицированном специалисте, способном решать сложные научные задачи. Использование целого комплекса методов подтверждает достоверность полученных результатов.

Работа Давлетгильдеевой А. Т. является завершенным трудом, открывающим новые возможности в развитии теории и методологии исследования ферментов, взаимодействующих с протяженными молекулами нуклеиновых кислот. Результаты работы могут быть использованы в очень большом числе институтов биохимического, молекулярно-биологического, биологического и медицинского профиля как в России, так и за рубежом.

Работа по своему объему и значимости результатов, несомненно, соответствует требованиям п.п. 2.1-2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.4 – «биохимия», и ее автор, несомненно, заслуживает присвоения ей искомой ученой степени.

Ищенко Александр Анатольевич,
к. б. н., сотрудник DR2 UMR9019 CNRS, Франция.

12 сентября 2022