

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Дятловой Евгении Алексеевны

«Механизмы поиска повреждений ДНК-гликозилазами суперсемейств «Спираль - два поворота - спираль» и « α/β -укладка»»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - «биохимия»

Диссертационная работа Дятловой Евгении Алексеевны посвящена изучению механизмов поиска повреждений белками с ДНК-гликозилазной активностью эксцизионной репарации оснований. Для ряда классических белков обладающих данной активностью механизмы изучены достаточно широко. В частности для ДНК-гликозилаз принадлежавших к структурному семейству «спираль- два поворота – спираль» (H2TH) наибольшее изучение получила ДНК-гликозилаза FPG *Escherichia coli*. Однако другие белки данного суперсемейства, несмотря на отличия по специфичности изучены значительно слабее. В данной диссертационной работе впервые было проведено исследование механизмов поиска мишеней не изученных ранее белков с ДНК-гликозилазной активностью эксцизионной репарации оснований: эндонуклеазы VIII *E. coli*, NEIL1 и NEIL2 мыши, урацил-ДНК-гликозилазы *E. coli* и вируса осповакцины.

В данной работе впервые были показаны интересные данные, свидетельствующие что у ферментов относящихся к суперсемейству H2TH несмотря на гомологию и общую пространственную укладку этих ферментов механизмы процессивного поиска мишеней различаются. Так для Fpg, NEIL1 и Nei характерен высокий процессивный поиск, в то время как NEIL2 осуществляет механизм дистрибутивного поиска.

Большое значение имеют данные, основанные на механизмах процессивности репликативного комплекса вируса осповакцины — урацил- ДНК-гликозилазы vvUNG. Показано, что в сравнении с бактериальной UNG вирусная UNG гораздо меньше подвержена потерям на концах дуплекса. Такое повышенное сродство поксвирусной UNG к концам может иметь биологический смысл, так как в процессе репликации вирусного генома в областях повторов формируются самозатравочные шпильки, и репликативный комплекс должен оставаться связанным с ними.

Следует отметить, что помимо изучения процессивности урацил -ДНК-гликозилазы вируса vvUNG был осуществлен поиск ингибитора данного фермента. Репликативный комплекс ортопоксвирусов состоит из трех белков, один из которых ДНК-гликозилаза vv UNG. В результате целесообразно искать ингибиторы данного белка, которые в свою очередь будут подавлять репликацию вируса. Проведенный поиск ингибиторов UNG на основе библиотеки химических соединений показал, что транслокация UNG осповакцины может ингибироваться низкомолекулярными соединениями, которые предположительно конкурируют с ДНК за контакты в месте связывания повреждения или вблизи него.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, ее украшают разнообразие привлеченных методов генной инженерии и биохимии – продукция и выделение рекомбинантных белков, методы анализа ферментативной кинетики, метод термофореза и тд. Использование биохимического метода поиска мишеней ферментами репарации, разработанного в лаборатории где выполнялось исследование позволило расширить представление о процессивности ДНК-гликозилаз суперсемейства H2TH. Автором также была создана модель

одномерного случайного блуждания с потерями для расчета характеристик транслокации вирусной UNG. Важно отметить что для валидации модели результаты моделирования сначала были получены для UNG *E. coli*.

Автореферат имеет общепринятую структуру. Выводы диссертационной работы сформулированы четко и их достоверность не вызывает сомнения. Результаты работы иллюстрируют графики и таблицы что значительно облегчает восприятие результатов. Однако следует отметить что из автореферата не ясно как проводилась статистическая обработка результатов.

Несмотря на отмеченные недочеты диссертационная работа Дятловой Евгении Алексеевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Представленная к защите работа и автореферат полностью соответствуют всем требованиям, установленным пп. 2.1 - 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Дятлова Е.А. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. «биохимия».

Доцент кафедры генетики и клеточной биологии
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
Томский государственный университет»
(634050, г. Томск, пр. Ленина, 36;
(3822) 52 -98-52; rector@tsu.ru; www.tsu.ru),
кандидат биологических наук (1.5.22 – Клеточная биология)
Коханенко Алина Андреевна

Я, Коханенко Алина Андреевна, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с защитой Дятловой Евгении Алексеевны.

13.06.2023

Подпись А.А. Коханенко удостоверяется
Ученый секретарь Ученого совета НИИ ПУ



Н. А. Сазонтова