

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Дятловой Евгении Алексеевны «Механизмы поиска повреждений ДНК-гликозилазами суперсемейств «спираль — два поворота — спираль» и « α/β -укладка», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - биохимия

Ключевую роль в жизнедеятельности клетки играет процесс репарации, который обеспечивает сохранение генетической информации в неизменном виде, предотвращая разного рода мутации в организмах. Контроль за восстановлением поврежденной ДНК осуществляют системы репарации. В частности, система эксцизионной репарации оснований (ЭРО) отвечает за удаление модифицированных оснований, возникающих в результате химических реакций, протекающих в клетке. Основную роль в этом процессе играют ДНК-гликозилазы, обладающие уникальной специфичностью к определенным повреждениям. Традиционно изучаются механизмы, определяющие их способность узнавать строго определенные повреждения и удалять их из ДНК. Однако механизм поиска таких повреждений является не менее важным. Это определяет актуальность и новизну диссертационной работы Дятловой Е.А.

Основной целью этого исследования явилось выяснение вопроса о том, как ряд ДНК-гликозилаз, имеющих структурный модуль «спираль — два поворота — спираль» и « α/β -укладка», взаимодействуют с ДНК в поисках модифицированного повреждения. Возможны два основных механизма – процессивный (линейная диффузия вдоль ДНК) и дистрибутивный (диссоциация-ассоциация ДНК-белкового комплекса) и промежуточные варианты.

Объектами исследования были эндонуклеаза VIII (Nei) бактерий и ее эукариотические гомологи NEIL1 и NEIL2, который практически не исследовались, а также урацил-ДНК-гликозилаза вируса осповакцины (vUNG) в сравнении с ее аналогом из *E. coli*. Удивительным открытием Дятловой Е.А. явился тот факт, что несмотря на структурное сходство этих белков, они по-разному ищут повреждения в ДНК одинаковые по типу повреждения. На основании полученных данных автор делает предположение, о том, что в клетке ферменты Fpg, NEIL1 и Nei, вероятно, ищут повреждения в ДНК процессивно без посредничества других белков, в то время как NEIL2 осуществляет этот процесс в комплексе с РНК-полимеразой II, что может объяснить низкую процессивность этого фермента в изолированном виде.

Кроме научной значимости диссертационная работа Дятловой Е.А. важна и с прикладной точки зрения. vUNG участвует в репликации (что уникально для гликозилаз). Репликативный комплекс - распространенная мишень в терапии бактериальных и вирусных инфекций. Поэтому vUNG представляет собой удобную мишень для разработки новых противовирусных средств. Первые обнадеживающие результаты в этом направлении были получены диссертантом при использовании соединений класса тетрагидро-2,4,6-триоксопиримидинилиденов.

Имеется несколько замечаний к тексту автореферата.

1. На рис. 5 (стр. 9) отсутствует информация о том, где в последовательности ДНК находится остаток тимидина с присоединенным к нему остатком флуоресцеина (модель ковалентного аддукта).

2. На стр. 12 отсутствует иллюстрация ДНК-системы с разрывами и брешами, используемая для изучения урацил-ДНК-гликозилаза вируса осповакцины.

3. На странице 13, первые 5 строчек сверху - предложение стилистически не согласовано: «Чтобы прояснить природу эффективной транслокации vUNG по ДНК, методом микромасштабного терморефа для измерения сродства вирусной UNG к одноцепочечной и

двучепочечной ДНК, как неповрежденной, так и содержащей тетрагидрофуран (F) — аналог АП-сайта, имитирующий продукт реакции».

Указанные замечания несколько не снижают качества данной диссертационной работы. Полученные автором результаты, несомненно, представляют большой научный интерес. Об этом свидетельствуют статьи, опубликованные Дятловой Е.А. по теме работы в рецензируемых международных журналах, а также апробация результатов на многих международных конференциях.

Автореферат очень хорошо написан как с точки зрения логики изложения материала, так и с точки зрения оформления.

Диссертационная работа Дятловой Е.А. «Механизмы поиска повреждений ДНК-гликозилазами суперсемейств «спираль — два поворота — спираль» и « α/β -укладка» представляет законченное научное исследование и полностью соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор работы, Дятлова Евгения Алексеевна, безусловно, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Доктор химических наук,
главный научный сотрудник отдела химии нуклеиновых кислот
Научно-исследовательского института физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова», профессор
Кубарева Елена Александровна

13 июня 2023 г.

Адрес места работы:
119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 40
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»,
Отдел химии нуклеиновых кислот
Тел.: +7(495)939-54-11; e-mail: kubareva@belozersky.msu.ru

Подпись Кубаревой Е.А. заверяю.
Зав. канцелярией НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского



Н.Н. Сидорова