

## LABORATOIRE STABILITE GENETIQUE ET ONCOGENESE (UMR 8200 CNRS)

### Отзыв

на автореферат диссертации Кладовой Ольги Алексеевны «Конформационная динамика ДНК-гликозилаз Endo III и Endo VIII в процессе взаимодействия с ДНК», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 - биохимия

Большинство повреждений клеточной ДНК на уровне единичных нуклеотидов удаляются в ходе эксцизионной репарации оснований. ДНК-гликозилазы играют важнейшую роль в поиске поврежденных оснований, их распознавании и выщеплении, что является первым этапом этого пути репарации ДНК. Диссертационное исследование Кладовой О. А. посвящено изучению в предстационарных условиях особенностей конформационной динамики фермент-субстратных комплексов в процессе образования каталитически-компетентного состояния на примере бактериальных ДНК-гликозилаз Endo III и Endo VIII. Данные ферменты относятся к двум основным структурным суперсемействам гликозилаз, обладая при этом очень схожей субстратной специфичностью преимущественно к модифицированным пиримидиновым основаниям.

Работа Кладовой О. А. выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровнях. С использованием подходов предстационарной кинетики и мутационного анализа автором проведено детальное физико-химическое исследование механизмов взаимодействия ДНК-гликозилаз Endo III и Endo VIII с ДНК-субстратами, установлена роль отдельных аминокислотных остатков в ферментативном процессе и определены термодинамические параметры отдельных стадий взаимодействия ферментов с ДНК. Основным результатом представленной работы является молекулярно-кинетическая модель взаимодействия Endo III и Endo VIII с поврежденной ДНК и заключение о том, что для ферментов Endo III и Endo VIII существуют общие молекулярно-кинетические и термодинамические особенности узнавания специфических модификаций в структуре ДНК.

Полученные результаты оригинальны и свидетельствуют о большом объеме проделанной работы, что подтверждается количеством и высоким уровнем публикаций, в которых представлен материал диссертации. Проведенное исследование имеет большое значение для понимания фундаментальных механизмов функционирования ферментов репарации в живых организмах и в перспективе для достижения практических целей, например, в таких направлениях как лечение злокачественных образований с использованием радио- и химиотерапии.

Однако в качестве замечания к автореферату можно указать отсутствие сравнительной таблицы термодинамических параметров для двух исследуемых ферментов, что облегчило бы восприятие полученных результатов. Сделанное замечание является редакционным, и не снижает научной ценности работы.

Диссертационная работа Кладовой Ольги Алексеевны «Конформационная динамика ДНК-гликозилаз Endo III и Endo VIII в процессе взаимодействия с ДНК» представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является законченным научным исследованием и удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор по своей квалификации и объему проведенного исследования заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Директор исследований в лаборатории «Репарации ДНК» Национального центра научных исследований Франции (DR2 CNRS)

К.б.н. с хабилитацией (HDR)

Ищенко Александр Анатольевич

28.05.2019