

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Косовой Анастасии Андреевны «Взаимодействие многофункциональных белков человека – Ku-антигена и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы – с апуриновыми/апиримидиновыми сайтами в ДНК», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Диссертационная работа А.А. Косовой посвящена актуальной проблеме исследования взаимодействий белков человека с повреждениями ДНК, самыми многочисленными из которых являются апуриновые/апиримидиновые (АР) сайты. Число АР-сайтов может значительно увеличиваться в условиях стресса, таких как воздействие рентгеновского или УФ-излучения, окислительных и алкилирующих агентов. АР-сайты, которые не были вовремя исправлены ферментами репарации ДНК, являются мутагенными и цитотоксичными. При воздействии некоторых сильных стрессовых факторов АР-сайты могут возникать в составе множественных (кластерных) повреждений. В связи с тем, что в настоящее время остается открытым вопрос о природе медленно репарируемых АР-сайтов и о механизмах быстрой и отложенной репарации данных повреждений, актуальность темы диссертационной работы А.А. Косовой не вызывает сомнений.

В качестве цели работы автор выделяет поиск и идентификацию белков клеток человека, формирующих ковалентные аддукты с АР-сайтами в составе ДНК-дуплексов, имитирующих некоторые типы кластерных повреждений, а также исследование функциональной значимости взаимодействий данных белков с АР-сайтами в ДНК. Не ограничиваясь существующими методами и подходами, А.А. Косова усовершенствовала ранее апробированный ее коллегами метод идентификации белков, взаимодействующих с АР-сайтами, в котором

используется комбинация аффинной хроматографии и MALDI-TOF масс-спектрометрии, путем введения предварительной стадии обогащения клеточного экстракта по целевому белку с помощью фракционирования. С использованием данного усовершенствованного подхода автором были идентифицированы два белка – ключевой компонент системы репарации двуцепочечных разрывов ДНК Ку-антиген и фермент гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH). Диссертационная работа А.А. Косовой способствует развитию исследований взаимодействий белков с повреждениями ДНК с точки зрения не только примененных подходов, но и полученных впервые результатов. Одним из весомых результатов данной работы является обнаружение и детальное изучение взаимодействия GAPDH с AP-сайтами в ДНК. Вероятно, в клетках GAPDH образует ковалентные аддукты с этими повреждениями в условиях окислительного стресса, поскольку, как показано в диссертации, данный белок теряет способность к формированию таких аддуктов при восстановлении дисульфидных связей. На основе полученных результатов и литературных данных А.А. Косовой приводится схема сценария протекания взаимосвязанных процессов, приводящих к образованию аддуктов GAPDH с AP-сайтами, и формулируется предположение о запрограммированном «суицидальном» событии, имеющем место в клетке в случае накопления большого количества повреждений ДНК.

Как было показано в цикле работ д.б.н. М.А. Розенфельда с соавторами, модификация плазмальных белков в условиях окислительного стресса сопровождается не только изменением их структуры, но и трансформацией их биологических свойств, приводящей к реализации белками функций, выполняющих компенсаторную роль. Очевидно, такого рода эффект может иметь

место и для клеточного белка GAPDH (несмотря на присутствие в клетках собственной антиоксидантной системы), что, несомненно, заслуживает отдельного внимания и проведения исследований в этом направлении в будущем. Таким образом, успешно справившись с главной задачей работы – поиском и идентификацией белков, взаимодействующих с AP-сайтами, А.А. Косова открыла путь к выявлению ранее неизвестных дополнительных функций таких белков.

Диссертационная работа А.А. Косовой выполнена на высоком научном уровне, и ее результаты, опубликованные в нескольких статьях в авторитетных журналах и представленные на множестве международных конференций, не вызывают сомнений. Автореферат написан хорошим языком и аккуратно оформлен, содержит достаточное количество иллюстраций и полные пояснения к ним. Считаю, что работа Косовой Анастасии Андреевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор достойна присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Научный сотрудник  
лаборатории термодинамики биосистем  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля  
Российской академии наук,  
кандидат химических наук

Бычкова Анна Владимировна

119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4  
Тел.: 84959397446, 89036783390  
E-mail: [anna.v.bychkova@gmail.com](mailto:anna.v.bychkova@gmail.com)

04.04.2018

