



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Анастасии Андреевны Косовой
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

На ДНК живых организмов постоянно воздействуют всевозможные вредные факторы химической и физической природы, такие как свободные радикалы, ультрафиолетовое излучение и т.п. В результате в ДНК возникают разнообразные повреждения, за исправление которых в клетках отвечают несколько систем репарации. Одними из наиболее опасных для клеток являются кластерные повреждения, представляющие собой различные комбинации апуринowych/апириимидиновых (AP) сайтов (возникающих в результате потери азотистых оснований), окисленных оснований и разрывов ДНК. Кластерные повреждения обычно возникают под действием ионизирующего излучения и радиомиметических лекарственных средств, используемых в ходе терапии онкозаболеваний. Актуальность данной работы обусловлена тем, что в ней изучается взаимодействие белков человека с такими повреждениями.

В автореферате и диссертации Анастасии результаты представлены в виде трех больших разделов. В первом разделе описана идентификация белков экстрактов клеток человека, формирующих комплексы с AP-сайтами в составе определенного типа ДНК, имитирующего кластерное повреждение, во втором и третьем – изучение взаимодействия очищенных белков с ДНК, содержащими AP-сайты. Для идентификации белков использован интересный подход, основанный на масс-спектрометрии, описание которого сопровождается наглядной схемой. Хотя этот метод и не является изобретением Анастасии, в данной работе он был значительно усовершенствован по сравнению с тем вариантом, который использовался в предыдущих работах в этой области, и в этом заключается научная новизна работы. Интересно, что первый из двух идентифицированных белков – Ku-антиген, основной функцией которого является участие в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, – оказался «ожидаемым», поскольку взаимодействие Ku с AP-сайтами в другом типе ДНК ранее было показано коллегами Анастасии, а второй – гликолитический фермент GAPDH – очень неожиданным, причем оба



белка помимо своей основной функции имеют множество дополнительных. Огромное количество биохимических экспериментов с использованием Ku и GAPDH, выделенных из клеток человека, позволило Анастасии установить любопытные детали взаимодействия этих белков с ДНК, содержащими AP-сайты. Обобщив собственные результаты и многочисленные литературные данные, Анастасия предположила, что Ku инициирует запасной путь репарации AP-сайтов в клетках, где основной путь их репарации блокирован, а также сформулировала и проиллюстрировала схемой логичную и красивую гипотезу о том, что взаимодействие GAPDH с AP-сайтами в ДНК происходит в условиях окислительного стресса и препятствует их репарации.

Следует отметить, что научная значимость диссертационной работы Анастасии не ограничивается ее биохимическими аспектами, поскольку объекты данного исследования связаны со многими другими областями современной биологии, в частности, с нейробиологией. Так, например, известно, что GAPDH играет роль в развитии таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера и Гентингтона, участвуя в образовании цитотоксичных белковых агрегатов. Результаты работы Анастасии согласуются с этими данными, свидетельствуя о том, что в стрессовых условиях GAPDH выполняет проапоптотические функции. Установление взаимосвязи ингибирования процессов репарации в клетках, вызванного связыванием GAPDH с AP-сайтами, с апоптозом и развитием нейродегенеративных заболеваний представляется интереснейшим направлением для исследований *in vivo*. Кроме того, изучение взаимодействия GAPDH с поврежденной ДНК может быть продолжено и углублено, что позволит узнать, как на него влияют посттрансляционные модификации белка, эпигенетические модификации ДНК и белков хроматина и взаимодействие GAPDH с другими белками. Другими словами, работа Анастасии открывает широкие возможности для будущих исследований.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, написан грамотным и понятным языком, содержит иллюстрации высокого качества и аккуратно оформлен. Результаты работы опубликованы в виде 5 научных статей в журналах высокого уровня, причем во всех этих работах Анастасия является первым автором. Кроме того, Анастасия имеет колоссальный опыт успешного представления результатов своей работы на различных зарубежных и российских конференциях, в чем автор данного отзыва убедилась лично. Таким образом, работа является актуальным и законченным научным исследованием, выполненном на высоком методическом уровне, и отвечает требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней;



**Karolinska
Institutet**

Анастасия Андреевна Косова, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 — биохимия.

Галина Юрьевна Железнякова
к.б.н., постдокторант отдела клинической нейронауки
Каролинского института, г. Стокгольм, Швеция
Тел.: +(46)735949151
E-mail: galina.zheleznyakova@ki.se

10.04.2018