



## 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 учёной степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.01.04 — биохимия

В своей диссертационной работе, Анастасия Андреевна Косова поставила целью поиск и идентификацию белков клеток человека, ковалентно связывающихся с апуриновыми/апиримидиновыми (AP-) сайтами в составе коротких ДНК различной структуры, а также исследование функциональной значимости этих взаимодействий.

Первую часть своей цели Анастасия выполнила просто безукоризненно. Два белка, формирующих аддукты с модельными ДНК, имитирующими кластерные повреждения, были идентифицированы и выделены из клеток человека. Ими оказались Ku80-субъединица Ku-антигена (белка, участвующего в репарации двухцепочечных разрывов ДНК по пути негомологического соединения концов и являющегося частью комплекса ДНК-зависимой протеинкиназы), а также широко известный фермент GAPDH. Более того, Анастасии удалось детально охарактеризовать зависимость эффективности связывания этих белков с AP-сайтами от структуры AP-ДНК (для Ku) и окислительного состояния белка (для GAPDH). По всей видимости, эти многочисленные эксперименты потребовали от автора глубоких биохимических знаний и огромных усилий для методологической оптимизации исследований. В результате раскрыты неизвестные ранее свойства связывания Ku80 и GAPDH с AP-сайтами в ДНК, что расширяет понимание тонких фундаментальных механизмов репарации сложных кластерных повреждений ДНК.

Формулировка второй части поставленной цели в автореферате, а именно выявление функциональной значимости обнаруженных взаимодействий, вероятно, должна быть уточнена в том плане, что под функциональной значимостью в данной работе подразумевается биохимическая функция. Без такого уточнения трудно считать эту часть цели выполненной. Здесь надо заметить, что, делая такое замечание, рецензент имеет в виду клеточный «контекст», то есть влияние выявленных биохимических процессов на судьбу поврежденной клетки. Ведь в подобном контексте рассматривается любая биологическая функция. Несомненно, Анастасия выполнила поставленные биохимические задачи, и полученные ею результаты весьма интересны. Более того, на основании этих новых и интересных данных были выдвинуты предположения о функциональной роли обнаруженных явлений именно в клеточном

Canadian Nuclear Laboratories

Chalk River Laboratories  
286 Plant Road  
Chalk River, Ontario  
Canada K0J 1J0

Telephone: 613-584-3311  
Toll Free: 1-866-513-2325

Laboratoires Nucléaires Canadiens

Laboratoires de Chalk River  
286, rue Plant  
Chalk River (Ontario)  
Canada K0J 1J0

Téléphone: 613-584-3311  
Sans frais: 1-866-513-2325



контексте. Однако предложенные автором гипотезы не были проверены в эксперименте в рамках этой работы. Этот факт, конечно, ни в коей мере не умаляет достоинств проведенных исследований. Скорее наоборот, это подтверждает важность работы, поскольку путь к практическому применению результатов данной работы, в частности, в терапии рака, лежит именно через валидацию в клеточном контексте. В ходе дальнейших исследований предстоит ответить на множество интригующих вопросов – например, о том, какова доля повреждений типа DDE-AP-ДНК среди всех повреждений, образующихся в клетке под действием терапевтических доз радиации и химических радиомиметиков; насколько велика роль таких повреждений и, соответственно, роль их репарации, опосредованной Ku, в судьбе поврежденной клетки; действительно ли связывание GAPDH с фрагментами клеточной ДНК, содержащими AP-сайты и одноцепочечные участки, запускает программы клеточной гибели; как взаимодействуют Ku и GAPDH при связывании с DDE-AP-ДНК. Эти и другие задачи теперь можно экспериментально решать – благодаря результатам исследований, проведенных Анастасией.

В заключение надо отметить, что рецензенту довелось лично общаться с Анастасией на одной из европейских конференций высочайшего уровня. Тогда Анастасия продемонстрировала великолепные навыки представления своих научных результатов и способность отвечать на вопросы, как технические, так и общего характера, что, несомненно, свидетельствует о глубине и широте ее знаний. Несомненно, Анастасия обладает великолепным научным потенциалом, который она с успехом реализует и демонстрирует, выходя на защиту, с чем рецензент искренне поздравляет Анастасию. По мнению рецензента, работа соответствует всем требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, и он без тени сомнения рекомендует диссертационному совету присудить А.А. Косовой ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

3 апреля, 2018 г.

**Клоков, Дмитрий Юрьевич, к.б.н.,**  
Заведующий Секцией Радиобиологии  
Canadian Nuclear Laboratories  
Chalk River, ON, K0J1P0  
Canada  
Тел: 1 (613) 584-3311 ext. 43863  
Email: [dmitry.klokov@cnl.ca](mailto:dmitry.klokov@cnl.ca)

**адъюнкт-профессор**  
Факультет Биохимии, Микробиологии  
и Иммунологии  
Университета Оттавы  
451 ch Smyth Rd. (4103),  
Ottawa, ON, K1H 8M5  
Canada