

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кузнецова Никиты Александровича на тему «Молекулярно-кинетические механизмы узнавания и удаления повреждений ДНК в процессе эксцизионной репарации оснований», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 - «Биохимия».

Клеточная ДНК постоянно подвергается воздействию веществ, содержащихся в окружающей среде или образующихся в процессе естественного метаболизма, способных вызывать её повреждение. Для защиты от эндогенных повреждений ДНК используется различные системы эксцизионной репарации гетероциклических оснований. Хотя механизм действия ферментов эксцизионной репарации достаточно хорошо изучен, за рамками исследований остались многие вопросы, касающиеся конформационных изменений ферментов и ДНК в ходе узнавания повреждений и образования каталитически активных комплексов. Этот пробел восполняет диссертационная работа Н.А.Кузнецова, посвященная молекулярно-кинетическим механизмам узнавания и удаления повреждений ДНК рядом про- и эукариотических ДНК-гликозилаз и AP-эндонуклеазы. В ходе работы Н.А.Кузнецовым разработан комплексный подход изучения тонких механизмов действия этих ферментов, включающий методы предстационарной кинетики в сочетании с использованием оригинальных модельных субстратов и специальных мутантных форм ферментов. Получена информация о конформационных переходах в процессе функционирования широкого круга ферментов репарации ДНК человека и *E. coli*. Предложенный подход может быть рекомендован для изучения быстропротекающих стадий катализа в случае других ДНК-оперирующих ферментов. В частности, в случае ДНК-метилтрансфераз важнейшей стадией реакции, как и в случае описанных в диссертации Н.А.Кузнецова ДНК-гликозилаз, является выведение основания (в данном случае метилируемого цитозина) из двойной спирали и движение каталитической петли к цитозину-мишени. Использование фундаментального подхода, разработанного Н.А.Кузнецовым, позволит получить данные об этих событиях в режиме реального времени в химически не поврежденной системе.

Работа Н.А.Кузнецова выполнена на высоком научном и методологическом уровне, полученные данные логично систематизированы. Основные положения и выводы отражены в публикациях в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, в том числе в таких высокорейтинговых, как *Nucleic Acids Research*, *J.Biol.Chem.* и др. В целом, работа Кузнецова Никиты Александровича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Кузнецов Никита Александрович, несомненно, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 - «Биохимия».

Д.х.н., профессор химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет (МГУ)
имени М.В. Ломоносова»

Е.С.Громова

Подпись Громовой Е.С. заверяю

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
119991 Москва, Ленинские горы, дом 1, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 8 495 939 31 44, gromova@belozersky.msu.ru

