

Отзыв

на автореферат диссертации Н.А. Кузнецова «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.

Актуальность темы исследования

Поддержание стабильности генома является одним из основополагающих свойств клетки. Хорошо известно, что в клетках постоянно возникают спонтанные повреждения ДНК, наиболее многочисленными из которых являются повреждения азотистых оснований. Основной молекулярной системой, принимающей участие в удалении такого рода повреждений, является эксцизионная репарация оснований. Нерепарированные повреждения оснований ДНК могут служить источником одно- и двуцепочечных разрывов ДНК, а также приводить к репликативному стрессу. Дефекты эксцизионной репарации оснований могут быть причиной развития некоторых типов опухолей, а также ряда нейродегенеративных заболеваний. За прошедшие десятилетия опубликовано огромное количество работ, посвященных молекулярным механизмам эксцизионной репарации оснований. Несмотря на это достаточно мало механистических данных о протекании первых этапов эксцизионной репарации оснований – распознавания повреждения и связывания с ДНК ДНК-гликозилаз и других ферментов, участвующих в этом репаративном пути. Комплексному исследованию этого вопроса посвящена данная работа. Автором поставлено 6 экспериментальных задач, на которые получены детальные исчерпывающие ответы.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

Н.А. Кузнецовым получены новые интересные данные о молекулярных механизмах распознавания и удаления поврежденных азотистых оснований. Было проведено систематическое исследование АР-эндонуклеазы человека АРЕ1 и целого ряда ДНК-гликозилаз про- и эукариот. Были установлены молекулярно-кинетические механизмы взаимодействия этих ферментов с ДНК-субстратами, а также определены ключевые стадии ферментативных процессов, обеспечивающие их высокую субстратную специфичность. Идентифицирована функциональная роль отдельных аминокислотных остатков, входящих в активные центры и участки связывания субстратов этих ферментов. Важно отметить, что исследования молекулярно-кинетических механизмов работы ферментов эксцизионной репарации оснований проведены с помощью разработанной автором уникальной методологии, основанной на предстационарном кинетическом, термодинамическом и мутационном анализе конформационных изменений ферментов и ДНК-субстратов. В рамках работы был также разработан метод определения активности АРЕ1, основанный на использовании флуоресцентного ДНК-зонда. Разработанный автором подход может быть

применен для определения активности других ферментов репарации ДНК и использован для быстрого широкомасштабного поиска специфических ингибиторов таких ферментов.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

В работе сформулировано 5 выводов, логичность и обоснованность которых сомнений не вызывает. Результаты работы опубликованы в ведущих научных журналах, в том числе в Nucleic Acids Res, Biochim Biophys Acta, J Biol Chem, и уже имеют более 500 цитирований по WoS. Все это подтверждает высокий научный уровень полученных результатов. Стоит также отметить, что в большинстве публикаций Н.А. Кузнецов занимает ключевые позиции в списке авторов. Автореферат диссертации написан подробно, хорошо иллюстрирован.

Заключение

Диссертационная работа Кузнецова Никиты Александровича является оригинальной высококвалифицированной работой, в которой на основании полученных данных сформулированы положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное направление в биохимии/молекулярной биологии. Можно заключить, что диссертация Н.А. Кузнецова «Молекулярно-кинетические механизмы узнавания и удаления повреждений ДНК в процессе эксцизионной репарации оснований» по актуальности, новизне, научному уровню и значимости полностью соответствует «Положению о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий лабораторией Стабильности генома
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биологии гена Российской академии наук
доктор биологических наук

Омар Леванович Кантидзе

23.01.2018

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

E-mail: kantidze@gmail.com

Тел.: 8 (495) 135-97-87



ПОДПИСЬ Кантидзе О.Л.
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ИБГ РАН Набировкина С.И.