

ОТЗЫВ

на автореферат **Науменко Натальи Вильевны**
«Закономерности процесса удаления объемных аддуктов из кластерных
повреждений ДНК системой NER млекопитающих»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия

Современный уровень развития геномных технологий позволяет применять широкий спектр биохимических и молекулярно-биологических методов, включая использование различных модельных ДНК-структур, для исследования особенностей процесса репарации ДНК в клетках. В ходе жизнедеятельности организмов в их ДНК появляются модификации нуклеотидов, которые изменяют ее молекулярную структуру. Расположение таких модификаций в составе группы повреждений ДНК может приводить к нарушению процессов их удаления системами репарации ДНК клетки. А это значительно влияет на скорость накопления повреждений в ДНК живых организмов, и, соответственно, на процессы канцерогенеза и старения. Работа Науменко Натальи Вильевны посвящена исследованию репарации кластерных повреждений ДНК, в состав которых входят объемные аддукты, системой эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) в клетках млекопитающих, что делает ее перспективной областью исследования. Повреждения, расположенные в обеих цепях ДНК-дуплекса, представляются особенно опасным типом повреждений, поскольку являются потенциальными предшественниками двухцепочечных разрывов ДНК и создают затруднения для процессов репарации ДНК. Полученные в диссертационной работе новые данные о путях удаления кластерных повреждений ДНК в клетках млекопитающих и их физиологической значимости, несомненно, являются важными и актуальными.

Науменко Н.В. сконструировала модельные ДНК-дуплексы, содержащие кластерные повреждения, и провела систематический анализ их свойств как субстратов системы NER с применением широкого спектра современных молекулярно-биологических и физико-химических методов. Автором было показано, что двухцепочечное кластерное повреждение увеличивало сродство белка ХРС, осуществляющего первичное узнавание повреждений ДНК в системе общегеномной NER, по сравнению с его сродством к ДНК с одиночным повреждением. Проведенное Науменко Н. В. систематическое экспериментальное исследование впервые показало, что эффективность эксцизии объемного повреждения ДНК комплексом белков NER резко снижается в присутствии второго объемного повреждения, расположенного в комплементарной цепи ДНК на расстоянии менее одного витка спирали. Кроме того, в работе показано, что эксцизия модельного объемного повреждения nFlu из ДНК подавлена в присутствии аналога AP-сайта в определенных положениях

комплементарной цепи ДНК-дуплекса. Для выяснения причин этого явления автором были успешно применены методы биохимического исследования свойств поврежденных ДНК. Также для анализа полученных ею данных автор привлекла результаты моделирования молекулярной динамики ДНК, содержащих кластерные повреждения, и предложила модель, убедительно объясняющую устойчивость повреждения nFlu, расположенного в составе кластера с аналогом AP-сайта, к репарации по механизму NER. Устойчивость, по мнению автора, объяснялась «схлопнутым» состоянием двойной спирали. Также в работе подтверждена важность стадии верификации повреждения ДНК в процессе NER, которая может определять эффективность его эксцизии белками системы NER.

В целом, содержание автореферата свидетельствует о большом объеме проделанной экспериментальной работы. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. Поставленные научные задачи решены, а выводы соответствуют результатам. Достоверность представленных данных не вызывает сомнений. Результаты диссертационной работы опубликованы в 4 статьях в иностранных и отечественных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также апробированы на конференциях. Таким образом, диссертационная работа соответствует требованиям, установленным пп. 2.1-2.5 Положения о порядке присуждения ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор Науменко Наталья Вильевна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

21 ноября 2021

Похолкова Галина Витальевна
доктор биологических наук (специальность генетика)
ведущий научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института молекулярной и клеточной биологии
Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: РФ. 630090. г. Новосибирск, Проспект Ак. Лаврентьева 8/2.
Телефон: (383)363-90-58; galina@mcb.nsc.ru

Я, Похолкова Галина Витальевна, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с защитой Науменко Натальи Вильевны.

