

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Очкасовой Анастасии Сергеевны

«Взаимодействие рибосомного белка uS3 человека с апурин-апирииминовыми сайтами в ДНК и мРНК», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биорганическая химия

Актуальность исследования

Отправной точкой для начала проведенных в представленной работе исследований стала ранее полученная информация о возможном участии рибосомного белка uS3 в эксцизионной репарации повреждений в ДНК. В то же время, имеющейся на тот момент информации было недостаточно для оценки реальной вовлеченности этого белка в репарационные процессы, а также его возможной роли в системе контроля качества РНК. Поиск ответов на эти вопросы, как раз и ставший целью представленного диссертационного исследования, важен как для детального понимания роли рибосомного белка uS3 в репарационных процессах, так и для выявления новых путей влияния на эти процессы.

Общая характеристика и содержание диссертации

Диссертация Очкасовой А. С. изложена на 123 страницах. Она состоит из введения, литературного обзора «Участие рибосомных белков эукариот в процессах контроля качества нуклеиновых кислот в клетке», раздела «Материалы и методы», главы «Взаимодействие рибосомного белка uS3 человека с апурин-апирииминовыми сайтами в ДНК и в мРНК», в которой приведены и обсуждены полученные автором результаты, заключения, выводы и списка цитируемой литературы, насчитывающего 281 источник.

В литературном обзоре сначала коротко приведены общие данные о типичных повреждениях в ДНК и РНК и клеточных ответах, направленных на их устранение, а затем обсуждена имеющаяся информация об участии рибосомных белков в репарации повреждений ДНК и контроле качества РНК. Именно на основании анализа литературных данных и осуществлена постановка цели работы и определены основные задачи исследования. Кроме того, литературный обзор очень полезен, предоставляя необходимую для последующего анализа работы информацию.

В разделе «Материалы и методы» приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность

полученных результатов и выводов обоснована применением целого комплекса современных научных экспериментальных методов и подходов.

Глава «Результаты и их обсуждение» включает двенадцать разделов. В первых девяти разделах изучается взаимодействие белка uS3, как в индивидуальном виде, так и в составе 40S субчастиц рибосом и пре-40S частиц рибосом, с апурин-апиримидиновыми (АП) сайтами в модельных одноцепочечной и двуцепочечной ДНК. Оставшиеся три раздела посвящены изучению взаимодействия модельных РНК с белком uS3, входящим в состав рибосом.

Заключение и выводы обобщают полученные результаты и полностью подтверждаются приведенными данными.

Научная новизна и значимость результатов связаны с получением новой важной информации о роли рибосомного белка uS3 в репарации АП-сайтов в поврежденной ДНК и контроле качества мРНК в ходе трансляции. Впервые показано, что расщепление АП-сайта ДНК происходит с участием района 155-192 белка uS3, при этом белок uS3 значительно более активен по отношению к одноцепочечной ДНК, чем к двуцепочечной. Обнаружено, что белок uS3, входящий в состав зрелых цитоплазматических 40S субчастиц рибосом человека, может сшиваться пептидным фрагментом 55-64 с АП-сайтом в одноцепочечной ДНК. Хотя это свойство вряд ли имеет реальное значение в клетке, так как рибосома не способна проникать в ядро, где и находится ДНК, на основании этого наблюдения было высказано предположение о способности белка uS3 в составе рибосом образовывать ковалентные связи с аналогичными повреждениями в мРНК. В результате проведенных исследований надежно продемонстрировано, что модельные аналоги мРНК, содержащие АП-сайт в различных положениях, действительно в процессе трансляции могут образовывать ковалентные связи этого сайта с пептидом 55-64 белка uS3. Таким образом, выявлен неизвестный ранее молекулярный механизм контроля качества мРНК в процессе трансляции.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность результатов обусловлена применением взаимодополняющего комплекса релевантных современных методов исследования и не вызывает сомнений. Заключение и выводы обоснованы и полностью основаны на полученных данных. Результаты исследований опубликованы в пяти статьях в различных международных и российских изданиях, включая такой авторитетный журнал, как Nucleic Acids Research,

что подтверждает их высокую научную значимость и достоверность. Признанием существенного вклада соискателя в исследуемую область является и представление результатов на престижных международных и отечественных форумах.

Публикации полностью отражают основное содержание диссертации. Диссертация хорошо написана, легко читается и практически не содержит опечаток. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Замечания

На мой взгляд, работа лишена принципиальных недостатков и по ней могут быть сделаны следующие технические замечания и комментарии:

1. Стр. 82. В предложении «Как оказалось, это взаимодействие не имеет функционального значения и, по всей видимости, отражает способность uS3 в 40S субчастице сшиваться с АП-сайтами, возникающими в цитоплазматических мРНК» не удачным представляется использование термина «оказалось», поскольку этот вывод базируется не на результатах проведенных экспериментов, а на том факте, что зрелые субчастицы рибосомы не способны проникать в ядро клетки.
2. В списке литературы стоило сослаться и на свои работы, вошедшие в состав диссертации.
3. Почему 8-гидроксигуанозин (8-охо-dG) изображается то в енольной форме (рис. 2), то в кетоформе (рис. 4)? Кстати, 8-охо-dG отсутствует в списке используемых сокращений.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический характер и не затрагивают существа работы.

Заключение

В целом, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук диссертация Очкасовой Анастасии Сергеевны выполнена на высоком научном уровне и является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по установлению детальных механизмов взаимодействия рибосомного белка uS3 с апурин-апиримидиновыми сайтами в поврежденных ДНК и мРНК. Диссертационная работа Очкасовой А.С. полностью соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Диссертационная работа оформлена в соответствии

с Приложениями 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Таким образом, Очкасова Анастасия Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, доктор химических наук, профессор РАН, E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870



Волчо Константин Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НАОХ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт органической химии СО РАН

Контактный телефон НАОХ СО РАН: (383)330-88-50; факс (383)330-97-52; E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь НАОХ СО РАН,

кандидат химических наук

04.04.2023



Бредихин Роман Андреевич