



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Попова Александра Викторовича

**«Молекулярно-динамический анализ субстратной специфичности 8-оксогуанин-
ДНК-гликозилаз бактерий и человека»**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.04 - биохимия

Окислительные повреждения являются одними из самых распространенных нарушений в структуре ДНК. При отсутствии систем репарации ДНК последствия таких изменений губительны для живых организмов. 8-оксогуанин служит хорошим примером одного из таких повреждений. Это окисленное основание обладает высоким мутагенным потенциалом и для его удаления в прокариотических и эукариотических организмах в процессе эволюции возникла защитная система состоящая из нескольких ферментов. На первом этапе данного механизма работают ДНК гликозилазы, которые отвечают за распознавание 8-оксогуанина в паре с цитозином и удаление окисленного основания, в некоторых случаях с последующим разрывом цепи ДНК. Возникающие в результате такого катализа апурин-апириимидиновые сайты и разрывы служат субстратами для работы других ферментов, завершающих репарационный цикл. Специфичность к основанию напротив 8-оксогуанина чрезвычайно важна для предотвращения мутагенеза. Однако, факторы и структурные элементы определяющие такую специфичность в ДНК гликозилазах человека и бактерий до сих пор неизвестны. Дополнительный интерес с точки зрения структурной биологии представляет то, что 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека и бактерий не имеют сходства в первичной аминокислотной последовательности, однако, обладают одинаковой субстратной специфичностью. Детальное понимание механизмов, ответственных за распознавание белками специфических элементов в ДНК, в будущем позволит рациональных дизайн ферментов для генноинженерных целей. Таким образом, разработка новых и развитие существующих компьютерных методов для молекулярно-динамического анализа ферментов представляют собой современные актуальные задачи.

В числе целей поставленных А.В. Поповым состояли; создание дружественного пользовательского интерфейса для уже существующего программного пакета, а также разработка и применение новой программы в рамках данного пакета, позволяющей анализ динамики протяженных структурных элементов белков. Необходимо отметить, что успешно разработанные автором программные средства доступны на сайте института и уже применяются научной общественностью, в том числе и в международных исследовательских центрах. В качестве моделей для тестирования созданных программ А.В. Попов выбрал вышеупомянутые 8-оксогуанин-ДНК гликозилазы бактерий и человека; Fpg *E.coli*, Fpg *L. lactis* и hOGG1. На примере Fpg автор показал, что важными участками для распознавания субстрата в белковой молекуле являются аминокислотные остатки удаленные от общепринятого активного центра фермента. Такие данные позволяют взглянуть с новой точки зрения на механизмы поиска поврежденных оснований в ДНК ДНК-гликозилазами и другими ферментами репарации, а также указывают, что для дизайна различных ингибиторов в области трансляционной медицины, необходимо учитывать структурные данные не только для общепринятых каталитических центров ферментов. Кроме этого автор сделал существенный вклад в понимание процессов



School of Medicine

Department of Pharmacological Sciences

происходящих в каталитически активном центре Fpg при выщеплении окисленного гуанина. Так как Fpg способен не только удалять поврежденное основание, но и вносить разрыв в цепочку ДНК, представляется целесообразным провести молекулярно-динамический анализ молекул Fpg в ассоциации с такими субстратами. Хотелось бы узнать, возможен ли такой анализ при существующих на сегодняшний день структурных данных и разработанных программных средств?

Хорошим примером области для практического применения разработанных автором программных средств является дизайн ингибиторов ДНК-гликозилаз для борьбы с онкозаболеваниями. 8-оксогуанин-ДНК гликозилаза может служить хорошей целью для разработки таких лекарств. Однако, в популяции человека существуют различные полиморфные формы фермента, что может привести к необходимости создания персонализированных ингибиторов. Так, один из самых распространенных вариантов фермента это hOGG1 с заменой серина в 326 позиции на цистеин (S326C). Такая замена приводит к повышенной вероятности развития онкозаболеваний и нарушению в каталитических процессах. В связи с этим возникают следующие вопросы. Пробовал ли автор провести молекулярно-динамический анализ S326C варианта hOGG1? Существуют ли другие важные полиморфные варианты для hOGG1, которые могли бы быть исследованы разработанными методами? Например, было бы интересно сравнить данные молекулярно-динамического анализа полиморфных вариантов для которых известна ассоциация с онкогенными заболеваниями и вариантов фермента для которых явная ассоциация не была обнаружена. Необходимо заметить, что вышеприведенные вопросы не затрагивают значимость исследований автора, а скорее подчеркивают интерес рецензента к данной работе.

Неотъемлемое преимущество и уникальная особенность данной работы это профессиональная квалификация А.В. Попова в методах компьютерного моделирования и создания новых программ, а также в биохимических методах исследования биополимеров. Важное значение проведенных исследований подчеркивают не только публикации в международных рецензируемых журналах и презентации на различных симпозиумах, но и широкое принятие международной научной общественностью. Также необходимо отметить ясность с которой в автореферате изложены поставленные задачи, цели и результаты, при этом выводы соответствуют результатам исследований.

По актуальности поставленных задач, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор, Попов Александр Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Сидоренко В.С., к.б.н., профессор
Департамент Фармакологии
Университет Штата Нью-Йорк, Стони Брук, США
Электронный адрес: viktoriya.sidorenko@stonybrook.edu

20 Октября, 2017