

ОТЗЫВ

на диссертационную работу **Речкуновой Надежды Ивановны**
«Механизмы репарации объемных и множественных повреждений ДНК»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
1.5.4 – биохимия

Диссертационная работа Надежды Ивановны Речкуновой посвящена исследованию механизмов репарации ДНК и их регуляции. Актуальность проведенного исследования определяется важностью систем репарации ДНК для противостояния повреждающим геномную ДНК факторам окружающей среды и реакционноспособным внутриклеточным метаболитам. В полной мере это относится к эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), которая удаляет из ДНК широкий спектр структурно различающихся повреждений, в том числе образующихся под воздействием УФ-излучения, а также объемных ДНК-аддуктов, возникающих под действием химических канцерогенов либо в результате применения химиотерапевтических средств. Несмотря на то, что система NER была открыта в числе первых, еще в середине прошлого века, многие аспекты её функционирования долгое время оставались неизвестными. В первую очередь это связано со сложностью этой системы репарации, в работе которой участвуют более 30 полипептидов. Понимание механизма функционирования NER необходимо для решения практических задач, направленных на преодоление нарушений в работе этой репарационной системы в здоровой клетке и на ингибирование при онкологических заболеваниях.

Целью работы Речкуновой Н.И. было установление закономерностей формирования комплексов белков на поврежденной ДНК на разных стадиях процесса NER, а также особенностей репарации повреждений кластерного типа, включающих объемные повреждения и AP-сайты. Все это позволяет характеризовать диссертацию Речкуновой как фундаментальное и оригинальное исследование сложного процесса репарации ДНК. Хочется отметить ряд достижений автора. Во-первых это дальнейшая разработка эффективного подхода для анализа контактов в ДНК-белковых комплексах на различных этапах процесса репарации. Речь идет о методе фотоаффинной модификации с использованием ДНК, содержащих фотореакционноспособные арилазидозамещенные аналоги нуклеотидов. Такие объемные заместители имитируют повреждения, узнаваемые системой NER, и были использованы для исследования взаимодействия факторов NER с поврежденной ДНК. Во-вторых, впечатляет количество выделенных и охарактеризованных белков NER и других, с которыми выполнена диссертационная работа. Далее, логическим продолжением работы стало исследование роли в процессе NER поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP1) и катализируемой этим ферментом ковалентной модификации белков. В работе впервые показано, что обе субъединицы гетеродимера XPC-RAD23B, осуществляющего узнавание повреждения, подвергаются поли(ADP-рибозил)ированию в присутствии поврежденной ДНК. Интересные результаты получены для репликативного белка A (RPA), участвующего во многих процессах метаболизма ДНК, в том числе в NER. Этот белок не только является мишенью для PARP1, но в свою очередь модулирует активность фермента в зависимости от структуры ДНК-активатора.

В завершающей главе диссертации автор исследует влияние объемных ДНК-аддуктов на активность ферментов другого пути репарации – эксцизионной репарации оснований – в исправлении апуриновых/апиридиновых сайтов. Сочетание традиционных биохимических методов с компьютерным моделированием позволило

установить закономерности, определяющие эффективность репарации множественных повреждений ДНК.

По этой части работы у меня есть замечание, которое не снижает общей высокой оценки работы Речкуновой Н.И. Учитывая разную структурную организацию стереоспецифических аддуктов канцероген-ДНК: (+) и (-)trans-BPDE-dG, а также (+) и (-) cis-BPDE-dG, полезно было бы обосновать выбор для исследования (+) изомеров в обоих случаях. С точки зрения повреждения ДНК наиболее распространенными являются (+) и (-) trans-BPDE-dG.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Основные результаты работы опубликованы в ведущих международных изданиях, в том числе в Nucleic Acids Research, Journal of Biological Chemistry, DNA Repair, Biochemistry и других, а также представлены на многих международных научных мероприятиях.

Диссертация в виде научного доклада написана понятным языком, логически выстроена, содержит большое количество иллюстраций. Выводы работы четко сформулированы и подтверждены экспериментальными данными.

Работа Речкуновой Н.И. является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне, в котором решена важная научная проблема – выявлены детальные механизмы репарации объемных и множественных повреждений ДНК и их регуляции. Основные результаты, полученные диссертантом, опубликованы в 33 международных и переводных журналах, доложены на международных и всероссийских конференциях. Диссертационная работа в виде научного доклада оформлена в соответствии с Приложениями 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Учитывая высокий уровень исследований, большую теоретическую и практическую значимость полученных результатов, а также их достаточно полное отражение в публикациях, считаю, что диссертация Речкуновой Н.И. полностью соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Соискатель, Речкунова Надежда Ивановна, заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Профессор, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Громова Елизавета Сергеевна

14.09.2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет. Адрес: Ленинские горы, 1, стр. 3, Москва, 119991, химический факультет МГУ. Телефон: +7 (495) 939-16-71. Эл. адрес: gromova@belozersky.msu.ru

Подпись Громовой Елизаветы Сергеевны заверяю

