

## ОТЗЫВ

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

Изучение ключевых процессов метаболизма ДНК, к которым, безусловно, относятся процессы репарации ДНК, является одной из важнейших задач биохимии. В диссертационной работе Надежды Ивановны Речкуновой проведен глубокий анализ механизма эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), ответственного за удаление из ДНК повреждений, индуцируемых УФ-излучением, а также объемных повреждений, вызываемых химическими канцерогенами либо химиотерапевтическими препаратами. Таким образом, этот путь репарации вносит вклад в снижение эффективности применения ДНК-повреждающих препаратов в онкотерапии, и решение этой проблемы невозможно без понимания детального механизма его действия, что определяет актуальность и практическую важность представленной работы. Сложность системы NER, на разных этапах функционирования которой задействованы более 30 полипептидов, предопределила трудности в изучении композиции ДНК-белковых комплексов, формирующихся на каждом этапе, и механизма в целом. Следует заметить, что структура многих белков NER до сих пор не решена, поэтому применение альтернативных методов исследования, таких как фотоаффинная модификация, позволяет получить недостающие данные о ДНК-белковых взаимодействиях в комплексах репарации.

В работе Речкуновой Н.И. исследованы взаимодействия с поврежденной ДНК трех ключевых факторов NER, роль которых на момент начала данной работы не была определена. Полученные результаты внесли значительный вклад в установление локализации исследуемых белков на ДНК на различных этапах процесса, что позволило определить роль этих белков в формировании комплексов NER и глубже понять механизм этого сложного процесса.

Следующим этапом работы стало изучение роли NER в процессе посттрансляционной модификации белков, осуществляемой поли(ADP-рибоза)-полимеразой 1 (PARP1) в ответ на повреждение ДНК. PARP1 – один из ключевых регуляторов клеточных процессов, в том числе репарации ДНК. В работе впервые показана модификация субъединиц гетеродимера, узнающего повреждение, в ответ на облучение ДНК УФ-светом. Исследовано также поли(ADP-рибозил)ирование других факторов NER и их влияние на активность PARP1. Полученные данные позволяют глубже понять роль PARP1 в регуляции процесса NER и его связь с другими процессами репарации ДНК.

В завершающей главе диссертации автор исследует механизм репарации множественных повреждений ДНК, включающих как объемные ДНК-аддукты, так и модифицированные основания. В качестве примера таких повреждений выбраны производные бенз[*a*]пирена и остатки урацила, на месте которых после обработки UDG генерируется апуриновый/апиримидиновый (AP) сайт. Репарация таких повреждений кластерного типа требует особой координации разных путей репарации. В работе Речкуновой Н.И. впервые определены закономерности, определяющие эффективность

функционирования ферментов эксцизионной репарации оснований в процессинге AP-сайтов в составе кластеров с объемным повреждением ДНК.

Диссертация в виде научного доклада логически выстроена, написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 28 рисунками. Несомненными являются новизна, наглядность полученных результатов и обоснованность выводов работы. По результатам работы опубликованы 33 научные статьи в авторитетных международных и российских журналах. Полученные результаты прошли апробацию на многих международных 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.

По моему мнению, диссертационная работа Н.И. Речкуновой является значимым достижением в современных исследованиях механизмов репарации ДНК и их регуляции. Эта работа выполнена на самом высоком уровне и полностью удовлетворяет требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Старший научный сотрудник лаборатории молекулярной инженерии ФИЦ Биотехнологии РАН, доктор химических наук

Пометун Анастасия Александровна

21.09.2022 г.

Федеральное исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук

Адрес: Ленинский проспект, 33, стр. 2, Москва, 119071 ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Телефон: +7 (495) 954-52-83

Факс: +7 (495) 954-27-32

Эл. адрес: [aapometun@gmail.com](mailto:aapometun@gmail.com)

Подпись Пометун Анастасии Александровны заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН

к.б.н., Орловский А.Ф.

