

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Юдкиной Анны Владимировны
«Взаимодействие ДНК-полимераз с блокирующими повреждениями ДНК разных классов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

В последнее время все больше внимания уделяется исследованию механизмов различных повреждений ДНК, мешающих ее синтезу и приводящих к гибели клетки. В частности, интерес представляют ДНК-белковые сшивки, крупные аддукты с ДНК и апурин-апирииминовые (АП-) сайты. Индуцированное возникновение такого рода повреждений лежит в основе химио- и радиотерапии онкологических заболеваний. Понимание их образования и действия на живые системы критически важно для решения как фундаментальной проблемы лечения, так и с практической точки зрения - при разработке новых и совершенствовании известных противоопухолевых препаратов.

Данная диссертационная работа посвящена решению актуальной проблемы изучения взаимодействия ДНК-полимераз с препятствиями разной природы, в том числе блокирующими их перемещение по ДНК.

Для решения поставленной задачи автор провел ряд исследований. Было изучено взаимодействие ДНК-полимераз с ДНК-белковыми сшивками. Показано, что ДНК-полимеразы блокируются ДНК-белковыми сшивками, однако точки блока синтеза варьируют в зависимости от ДНК-полимеразы. В частности, автором предложен оригинальный механизм “kiss-and-push”, описывающий синтез ДНК на матрицах, содержащих ДБС. Другим немаловажным аспектом работы является исследование взаимодействия белков, движущихся по ДНК, с белками, прочно нековалентно связанными с ДНК. Автором были представлены доказательства того, что ДНК-полимеразы при синтезе ДНК взаимодействуют с ДНК-белковыми сшивками и прочно связанными белками и приводят к деформации обеих белковых структур. Кроме того, автор оценил активность ДНК-полимераз в присутствии полиоксометаллатов платины и показал снижение активности ДНК-полимераз, связав этот эффект с образованием ковалентных аддуктов комплексов платины с ДНК. Необходимо отметить также исследование взаимодействия ферментов метаболизма ДНК с аддуктом АП-сайта с метоксиамином, которые важны для понимания биологического эффекта метоксиамина в живой клетке.

Автором грамотно систематизированы имеющиеся литературные данные по теме диссертации, на высоком уровне проведены необходимые эксперименты, предложен новый механизм, описывающий синтез ДНК на матрицах, содержащих ДБС. Исследована активность ДНК-полимераз в присутствии на матрице блокирующих повреждений ДНК, обладающих разными размерами, свойствами и происхождением. Установлены закономерности взаимодействия ДНК-полимераз разных структурных семейств с повреждениями ДНК, включающие такие аспекты как сродство белков к субстратам, структурные особенности деформации белковых глобул. Все полученные в ходе работы результаты являются принципиально новыми.

Автореферат освещает принципиальные особенности работы, достаточно хорошо иллюстрирован и написан грамотным профессиональным языком. Четыре публикации в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus, подчеркивают высокий уровень работы Юдкиной А. В. Проведенное исследование имеет большое фундаментальное, а также потенциальное практическое применение. Так, в перспективе, полученные результаты по исследованию полиоксонииобатов платины могут послужить основой для создания препарата, направленного на лечение злокачественных новообразований.

Диссертационная работа Юдкиной А. В. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов полностью отвечает всем

критериям, установленным в пп. 2.1–2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с Приложениями № 5 и 6 «Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН». Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.04 — биохимия, а ее автор Юджина Анна Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 — биохимия.

Шахтшнейдер Татьяна Петровна
доктор химических наук,
ученый секретарь,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии твердого тела и механохимии
Сибирского отделения Российской академии наук (ИХТТМ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, д.18,
тел. +7 (383) 332-53-44, e-mail: shah@solid.nsc.ru

27.08.2020



Татьяна Петровна

Специалист по персоналу

27.08.2020



Тюстова Т.А.