

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Юджиной Анны Владимировны «Взаимодействие ДНК-полимераз с блокирующими повреждениями ДНК разных классов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Основные научные результаты и их актуальность. Диссертационная работа А.В. Юджиной посвящена исследованию взаимодействия различных ДНК-полимераз с блокирующими повреждениями ДНК. ДНК-полимеразы принимают участие как в процессах передачи генетической информации в поколениях клеток и организмов, так и в процессах репарации, обеспечивая устойчивость генетического материала. Изучение механизмов взаимодействия ДНК-полимераз с неизбежно возникающими повреждениями ДНК, в том числе и с ДНК-белковыми сшивками, нековалентно связанными белками и аддуктов с неорганическими комплексами имеет фундаментальное значение и важно для понимания молекулярных процессов в живых системах. Несомненный прикладной аспект работы заключается в потенциальной роли результатов исследования в разработке противоопухолевых препаратов. В работе Анны Владимировны изучены как представители основных семейств ДНК-полимераз и проведен сравнительный анализ механизмов взаимодействия с повреждениями ДНК, так и исследованы важные классы повреждений - от сшивок ДНК-белок до аддуктов АП-сайт-метоксиамин и ДНК-поликометаллат платины. Автор использует разработанную в лаборатории модель *in vitro*, позволяющую понять многие аспекты поведения фермента, так и программный пакет для изучения молекулярного докинга структур. По теме диссертации опубликовано четыре статьи в международных научных журналах с высоким импакт-фактором (в трех из них соискатель является первым автором).

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, достоверность полученных результатов. Выносимые на защиту научные положения основаны на обширном фактическом материале, полученным как самим автором, так и в соавторстве с другими участниками научного коллектива. В ходе работы предложена модель взаимодействия полимераз с аддуктами крупного размера «kiss-and-push», предполагающая деформацию глобулы фермента. Выявлен ряд закономерностей в остановке синтеза ДНК, вызванной аддуктами разного размера. Корректность методов и обоснованность выводов не вызывает сомнения и подтверждается хорошим рейтингом опубликованных по теме диссертации работ. Достоверность результатов подтверждается их воспроизводимостью, а при анализе разных наборов данных использовался тщательный статистический анализ.

Общая оценка работы. Диссертация оформлена по классической схеме, содержит все необходимые разделы, состоит из 139 страниц, и включает 51 иллюстрацию и 8 таблиц.

Раздел «Введение» хорошо раскрывает актуальность темы исследования, автор выделяет в отдельные разделы цели и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, личный вклад автора и апробацию результатов.

Обзор литературы состоит из двух разделов, причем первый раздел посвящен описанию блокирующих повреждений ДНК, а второй - классификации ДНК-полимераз и их способности преодолевать повреждения ДНК. Обзор литературы написан очень хорошо,

легко читается и включает ссылки на новейшие актуальные публикации. Последняя глава обзора является логическим заключением обзора, в ней еще раз подчёркивается актуальность исследований в данном направлении и прослеживается связь с последующими разделами.

Раздел «Материалы и методы» содержит основную информацию как по использованному материалу, так и по основным методам исследования. Протоколы исследования описаны довольно детально.

Раздел «Результаты и обсуждение» является самым крупным и занимает почти половину диссертации (53 страницы) и состоит из четырех частей, структурированных в соответствии задачами исследования. Содержит достаточное количество иллюстраций и таблиц, облегчающих восприятие изложенных данных.

Раздел «Выводы» содержит четыре пункта, они довольно хорошо сформулированы, соответствуют защищаемым положениям и согласуются с результатами.

Основные результаты диссертационной работы кратко суммированы в автореферате, там присутствуют все выводы и список публикаций по теме исследования. Публикации по теме диссертации опубликованы относительно недавно, с 2018 по 2020 гг. Диссертация и автореферат написаны грамотно и логично, содержат минимальное количество ошибок и опечаток.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Все представленные данные получены впервые, опубликованы в научных журналах и представлены на отечественных и международных конференциях. ДНК-белковые сшивки исследованы значительно меньше других повреждений ДНК, а в данной работе впервые систематически изучены разные аспекты взаимодействия ДНК-полимераз с разными типами аддуктов. Изучение аддуктов, образованных комплексами платины и метоксиамины, имеет прикладное значение для развития новых противоопухолевых препаратов и инфекционных болезней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Разработанная модель взаимодействия ДНК-полимераз с крупными повреждающими агентами и оценка мутагенности аддуктов имеет огромный потенциал как для терапии злокачественных заболеваний. Например, изученный в данной работе метоксиамин может скоро быть введен в клиническую практику. Полученные знания о механизмах взаимодействия ДНК полимераз с повреждениями ДНК могут быть использованы специалистами по клеточной и молекулярной биологии для решения более частных задач.

Общие замечания. Несмотря на большой объем, работа написана очень грамотно и хорошо структурирована. Среди небольших замечаний, я отмечу отсутствие некоторых сокращений в разделе «Список сокращений», небольшой неточности в названии рисунка 15 (все же приведены структуры комплексов ДНК-полимераз с ДНК, а не просто структуры ДНК-полимераз), десятичные дроби иногда отмечены точкой, иногда запятой, на рисунках МАЛДИ лучше было бы расшифровать m/z как соотношение массы и заряда.

Эти замечания носят несущественный, редакционный характер и не умаляют научно-практической значимости диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Юдкиной Анны Владимировны «Взаимодействие ДНК-полимераз с блокирующими повреждениями ДНК разных классов», выполненная в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и НГУ, представляет собой цельное и законченное исследование, в котором подробно изучены механизмы взаимодействия ДНК-полимераз с разными классами

блокирующих повреждений ДНК. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует специальности 03.01.04 – биохимия. Автореферат достаточно полно отражает объем и содержание работы. Таким образом, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Юджиной А.В. отвечает критериям, определенным в пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, и оформлена, согласно положениям № 5, 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией сравнительной геномики
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН
д.б.н.





В. А. Трифонов
31.08.2020

Подпись д.б.н. В.А. Трифонова заверяю
Ученый секретарь ИМКБ СО РАН, к.б.н.



Л. Г. Ахмерова
31.08.2020

Специальность, по которой официальным оппонентом была защищена диссертация: 03.01.07
– молекулярная генетика.

Адрес места работы:

ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

Пр. Ак. Лаврентьева, 8/2

630090, г. Новосибирск

Тел: 8 (383)3639078 <http://www.mcb.nsc.ru> E-mail: vlad@mcb.nsc.ru