

Отзыв на автореферат диссертации

Хороненковой С. В. «Роль киназы АТМ в координации клеточного ответа на одноцепочечные разрывы ДНК каскадом посттрансляционных модификаций», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Диссертация Хороненковой С. В. по исследованию новых молекулярных механизмов ответа клетки на разрывы цепей ДНК посвящена одной из самых значимых проблем современной молекулярной биологии и биохимии. Постоянное воздействие реакционноспособных внутриклеточных метаболитов и внешних факторов, давление которых нарастает в настоящее время, является источником многообразных повреждений биологических макромолекул, среди которых находится и ДНК. При несвоевременной или ошибочной репарации повреждения в ДНК могут вызывать мутации, провоцировать гибель клеток или их злокачественное перерождение. Тема исследования Хороненковой С. В. несомненно имеет высокую актуальность и значимость для фундаментальной и практической науки.

Работа является глубоким, многоплановым и цельным экспериментальным исследованием системы ответа клеток эукариот на нерепарированные одноцепочечные разрывы ДНК (ОЦР). Хороненковой С. В. осуществлен успешный поиск новых белковых факторов клеточного ответа на ОЦР и проведено исследование их функций самыми современными экспериментальными подходами. Показано, что ключевая роль в регуляции ансамблей ферментов клеточного ответа на ОЦР принадлежит АТМ-киназе. Участие АТМ-киназы в амплификации сигнала после облучения клеток ионизирующим излучением широко известно. В этом случае инициатором АТМ-зависимого сигнала считаются двухцепочечные разрывы ДНК (ДЦР), несмотря на то, что ионизирующее излучение генерирует в ДНК значительное количество ОЦР. Данные работы Хороненковой С. В., с одной стороны, опровергает устоявшееся представление об узкоспециализированной функции АТМ в ответе клетки на ДЦР. С другой стороны, результаты работы указывают на то, что участие АТМ клеточном ответе на повреждение ДНК существенно шире и охватывает ОЦР, которые возникают в ДНК непосредственно или опосредованно под воздействием различных генотоксических агентов, в том числе, терапевтических. Хороненковой С.В. предложен детальный молекулярный механизм клеточного ответа на ОЦР с участием целого ряда ферментов и посттрансляционных модификаций белков системами фосфорилирования и убиквитинилирования. Он включает динамическую регуляцию эффективности репарационной системы и длины G₁-фазы клеточного цикла в зависимости от количества нерепарированных ОЦР. Показано, что регулируемый PARP1 и АТМ механизм контроля качества ДНК перед репликацией имеет фундаментальное значение для выполнения программы, обеспечивающей поддержание целостности генома. Вполне логично, что нарушения этого механизма клетках с мутациями в гене АТМ играют непосредственную роль в развитии злокачественных образований.


Следует особо подчеркнуть, что среди огромного количества работ по репарации ДНК, на сегодня кроме работы Хороненковой С. В. нет других примеров столь глубоких и комплексных исследований систем клеточного ответа на повреждения ДНК, в частности ОЦР. Таким образом, фундаментальную значимость и научную новизну

результатов Хороненковой С. В. сложно переоценить. Результаты работы представляют несомненный интерес как для академических, так и отраслевых лабораторий молекулярно-биологического профиля, занимающихся исследованием структурно-функциональной организации надмолекулярных комплексов репарации ДНК, и могут найти применение в решении биомедицинских задач.

Диссертация Хороненковой С. В. является систематическим завершенным исследованием, выполненным на высоком научном и методологическом уровне, о чем свидетельствует высокий импакт-фактор журналов, в которых опубликованы результаты исследований. Автореферат диссертации написан логично и хорошим языком, выводы соответствуют целям работы и четко обоснованы. Но, в то же время, не могу не отметить встречаются неудачные выражения, например, стр. 43, конец первого абзаца «...что указывает на независимость исследуемого механизма активации АТМ от ранее описанного окисления дисульфидной связи». Кроме того, немного удивляет неоправданно высокая частота использования термина «стабильность» в разделе «Выводы», особенно с учетом несколько различной смысловой нагрузки.

В целом, работа полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Светлана Владимировна Хороненкова, заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Ведущий научный сотрудник
лаборатории биоорганической химии
ферментов ФГБУН ИХБФМ СО РАН,
доктор биологических наук

 С. Н. Ходырева

08.06. 2017

Учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИХБФМ СО РАН)

Официальный адрес: 630090 Россия, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 8, ИХБФМ СО РАН

Тел. (383) 363-51-96/94, E-mail: svetakh@niboch.nsc.ru

Подпись С. Н. Ходыревой заверяю
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.х.н.

 П. Е. Пестряков

