

Отзыв

на автореферат диссертации Хороненковой С. В.

«Роль киназы ATM 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

Процесс хранения и передачи генетической информации в живом мире сопровождается постоянным влиянием на клетку разнообразных факторов окружающей среды. Одним из последствий такого воздействия являются повреждения ДНК, к механизмам восстановления которых привлечено внимание исследователей во всем мире. На сегодня известен ряд систем репарации повреждений ДНК, причем нужно отметить, что механизмы репарации специфичны не в отношении определенного фактора воздействия, а в отношении определенных нарушений структуры. Наиболее мутагенными повреждениями, возникающими спонтанно, являются разрывы цепей ДНК.

Работа Хороненковой Светланы Владимировны посвящена исследованию клеточных механизмов детекции, сигнализации и репарации одноцепочечных разрывов ДНК (ОЦР). С учетом огромного количества спонтанных ОЦР (до 10 000-20 000 в клетке человека в сутки) и их клеточной токсичности (ОЦР препятствуют транскрипции и являются источником мутагенных двуцепочечных разрывов ДНК), тематика исследования имеет высокую актуальность. Нужно упомянуть, что понимание механизмов координации репарации ОЦР с их детекцией и сигнализацией на сегодня практически отсутствует.

В работе четко и с использованием широкого спектра современных методов исследования показан комплексный механизм клеточного ответа на ОЦР и выявлены ферменты, в нем задействованные. Участие некоторых из описанных автором ферментов в ответе клетки на повреждения ДНК (PPM1G-фосфатаза) и специфически ОЦР (ATM-киназа, USP7-убиквитинпротеаза) показано впервые. Также впервые выявлена система сигнализации ОЦР и ее взаиморегуляции с процессом прохождения клеточного цикла, которые регулируются киназой ATM и супрессором опухолевого роста p53, соответственно. Все это говорит о значительной теоретической значимости и новизне научного исследования.


Также интересно то, что некоторые из описанных автором ферментов (например, ATM-киназа) считаются перспективными мишенями для создания лекарств против онкологических заболеваний, хотя их роль в ответе клетки на ОЦР не была известна ранее. Таким образом, работа Хороненковой С. В. в значительной степени дополняет понимание механизма действия ингибиторов таких ферментов. Поскольку частота возникновения раковых заболеваний в мировом масштабе показывает ежегодный прирост на 10-15%, высокая практическая ценность этой работы сомнению не подлежит.

В автореферате внятно и последовательно изложены цели исследования, текущее состояние проблемы и ее актуальность. При решении поставленных задач автор четко соблюдал принцип «дедукции», что оставляет самое положительное впечатление о работе.

Результаты исследования получены с использованием независимых экспериментальных подходов и моделей и сопровождаются качественными рисунками и обсуждением данных. Сделанные выводы логично вытекают из полученных результатов. В целом следует ответить, что автореферат хорошо оформлен, практически не содержит ошибок и опечаток, а само содержание автореферата ясно и четко отражает основные положения и результаты диссертации. Большинство статей по тематике работы (всего 15, из них 14 зарубежных) опубликованы в самых высокорейтинговых научных журналах (Mol.Cell., EMBO Journal, PNAS, NAR), индексируемых в ведущих базах данных - Web of Science, PubMed и Scopus, и активно цитируются учеными всего мира. Индекс Хирша автора составляет 13, число цитирований превышает 500.

Работа Хороненковой С. В. обладает высокой теоретической и практической ценностью и заслуживает самой высокой оценки. Работа является завершенным научно-квалификационным исследованием, и совокупность результатов можно классифицировать как крупное научное достижение по выявлению молекулярного механизма ответа клетки на одноцепочечные разрывы ДНК. Работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (ред. от 21.04 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Хороненкова Светлана Владимировна безусловно заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Директор ФБГУН Институт молекулярной генетики РАН,
зав. отделом молекулярно-генетических основ
биотехнологии и белковой инженерии,
член-корреспондент РАН,
доктор химических наук, профессор


 Костров Сергей Викторович

30 июня 2017 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН)
123182 Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2
Телефон для справок: (499)196-0000 или (499)196-0006
Адрес электронной почты: img@img.ras.ru

Подпись Кострова С.В. заверяю
Ученый секретарь Института молекулярной
генетики Российской академии наук (ИМГ РАН)



 Л.Е.Андреева