

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Коваля Владимира Васильевича «Динамическая пластичность ДНК-гликозилаз и эндонуклеаз в комплексах с ДНК: кинетические и структурные особенности», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология**

Изучение тонких механизмов ферментативных реакций представляет научный интерес в области молекулярной биологии и биоорганической химии. Несмотря на наличие подробных данных о работе многих ферментов, исследования ферментов репарации ДНК связаны с трудностями в реализации из-за сложности моделирования *in vivo*. Кроме того, остаются пробелы в понимании детекции ферментами репарации небольших повреждений азотистых оснований ДНК и инициации репарации. Диссертационная работа Владимира Васильевича Коваля направлена на выяснение структурного и динамического механизма распознавания ДНК-субстрата, определение каталитической функции ферментов репарации, а также на выяснение механизма реализации каталитической функции геномного редактирования систем CRISPR/Cas9.

Преимуществом работы является применение комплексного методологического подхода. Изучение кинетических характеристик взаимодействия между ферментом и субстратом, а также моделирование комплексов по методу молекулярной динамики определили новизну работы и позволили автору получить результаты, соответствующие цели и задачам исследования. Следует отметить использованием автором современных методов исследования: метода остановленной струи, масс-спектрометрии высокого разрешения и метода водородно-дейтериевого обмена.

Следующие результаты работы представляются наиболее важными:

1. Установлены кинетические механизмы реакции, катализируемой hAPE1, как в процессе BER, так и в контексте NIR.
2. Предложен механизм взаимодействия фермента Fpg *E. coli* с ДНК при процессинге субстратов различной степени специфичности.

3. Впервые предложена и верифицирована 3D-структура эндонуклеазы *Apn1* из *S. cerevisiae*.

4. Впервые предложена тонкая динамическая структура эндонуклеазы *Cas9* из *S. pyogenes* на основе масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена и данных молекулярного моделирования.

Полученные в диссертационной работе данные позволяют понять особенности распознавания и репарации оснований в эукариотической ДНК и имеют большой потенциал для дальнейших исследований. Стоит отметить, что по результатам работы получен патент на способ определения активности 8-оксогуанин-ДНК-гликолилазы человека. Наряду с возможной практической значимостью, работа имеет большое значение в фундаментальной области, что демонстрируют 26 статей, опубликованных в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus. Основные результаты и выводы работы представлены на различных международных и российских научных конференциях, в том числе на четырех конгрессах FEBS.

Автореферат докторской диссертации В. В. Коваля объемом 44 страницы оформлен в классическом виде, и содержит все требуемые разделы. Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно и на высоком научном и методологическом уровне. Работа изложена логично, содержит аргументированные и значимые теоретические и практические результаты. Выводы экспериментов подтверждены значительным количеством таблиц и иллюстраций. Заключение и выводы, сделанные по результатам работы, обоснованы и полностью соответствуют задачам, поставленным в исследовании. В автореферате присутствует незначительное количество опечаток, что не умаляет ценность представленной работы. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Диссертация Коваля Владимира Васильевича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном

университете имени М. В. Ломоносова. Диссертационная работа оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Коваль Владимир Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология.

Вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «Генериум»,  
д.м.н., член-корреспондент РАН

Кудлай Дмитрий Анатольевич

21 марта 2024 года

Подпись Кудлая Д.А. подтверждаю.

\_\_\_\_\_  
ФИО/Подпись