

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 всегда был предметом фундаментальных исследований в области биоорганической химии, биохимии и молекулярной биологии. И поэтому сейчас мы имеем весьма подробные данные о том, как работают ферменты. В то же время в части ферментов репарации ДНК таких данных значительное время не было получено из-за сложностей в их моделировании *in vitro*. Между тем информация о том, как инициируется процесс репарации и каким образом начинается взаимодействие ферментов репарации с локальными и поначалу небольшими повреждениями в азотистых основаниях ДНК, долгое время отсутствовала или была неполной. В диссертационной работе В. В. Коваля как раз это и было поставлено первой целью, а именно: установление структурно-динамического механизма узнавания ДНК-субстратов и реализация каталитической функции ферментами репарации. Кроме того, второй целью работы было выявление механизма реализации каталитической функции ферментами геномного редактирования.

Автореферат диссертации В. В. Коваля изложен на 44 страницах и содержит все необходимые по действующим правилам разделы.

Новизна работы определяется рядом впервые полученных автором результатов. Наиболее важные из них, по мнению рецензента, следующие:

1. Изучены и проанализированы кинетические и структурные параметры взаимодействия формаидопиримидин-ДНК-гликозилазы Frg из *E. coli* с субстратами и аналогами субстратов различной степени специфичности.
2. Проведено структурно-функциональное изучение процесса узнавания ДНК 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазой человека hOGG1. Для этого в том числе были получены варианты данного фермента с рядом замен в активном центре и изучены изменения в их свойствах.
3. Аналогичные исследования проведены для апуриновой-апиримидиновой эндонуклеазы человека APE1 с аналогами субстратов.
4. Впервые предложены трехмерные структуры фермента Atp1 из *Saccharomyces cerevisiae* и эндонуклеазы NEIL2 человека.
5. Наконец, определены ключевые стадии и термодинамические характеристики взаимодействия эндонуклеазы Cas9 из *Streptococcus pyogenes* с двуцепочечным ДНК-субстратом, определяющие скорость реакции расщепления ДНК.

Полученные диссертантом данные уже позволили лучше понять фундаментальные основы процессов, обеспечивающих узнавание и репарацию оснований в белково-нуклеиновых комплексах эукариот. До практического применения этих результатов еще далеко, но использованная автором методология явно пригодится для продолжения этих исследований уже с более практическими целями. И в этой связи стоит упомянуть, что по результатам работ уже получен один патент, защищающий способ определения активности 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, изложены в 26 научных статьях, из них все опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, или в перечень изданий,

утвержденных списками для опубликования основных научных результатов диссертаций. Результаты и выводы исследований также представлены на ряде ведущих отечественных и международных научных конференциях и конгрессах.

Следует, однако, отметить, что в автореферате всё же, хоть и редко, иногда встречаются опечатки, в том числе на стр. 41.

На основе представленного автореферата заключаю, что диссертация Коваля Владимира Васильевича «Динамическая пластичность ДНК-гликозилаз и эндонуклеаз в комплексах с ДНК: кинетические и структурные особенности», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой обосновано и содержится решение актуальных задач, имеющих весьма существенное значение для изучения свойств ферментов репарации ДНК.

Судя по автореферату, диссертационная работа Коваля Владимира Васильевича выполнена автором самостоятельно, на высоком научном и методическом уровне. Основные результаты диссертационной работы были представлены на различных конференциях, и опубликованы в отечественных и международных рецензируемых научных журналах, в том числе из списка ВАК. Заключение и выводы, сделанные по результатам работы, обоснованы и полностью соответствуют задачам, поставленным в исследовании. 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, а также 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.

Заведующий Лабораторией бионанотехнологии,
микробиологии и вирусологии
Факультета естественных наук
Новосибирского государственного университета,
д.б.н., профессор, академик РАН

С. В. Нетёсов

Подлинность подписи С. В. Нетёсова заверяю:
Ученый секретарь НГУ, к.х.н.
20 февраля 2024 года

Е. А. Тарабан