

О Т З Ы В

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

Система репарации ДНК является необходимым элементом живых систем, характеризуется сложной организацией и высокой эволюционной адаптивностью. Понимание механизмов работы сложных белковых систем требует реконструкции белок-белковых взаимодействий, исследования конформационных переходов при взаимодействии с субстратами и при регуляторных событиях различных типов. Это применимо и к системе эксцизионной репарации оснований, одними из ключевых ферментов которой являются AP-эндонуклеаза 1 человека APE1, AP-эндонуклеаза из дрожжей Apn1, 8-оксогуанин-ДНК гликозилазы *E. coli* (Fpg) и человека – OGG1. Это позволяет определить диссертационную работу В.В. Коваля как актуальную и фундаментально-значимую.

К наиболее важным результатам работы Коваля Владимира Васильевича можно отнести установление кинетических механизмов реакции, катализируемой hAPE1 как в процессе BER, так и в контексте NIR; предложенный механизм взаимодействия фермента Fpg *E. coli* с ДНК при процессинге субстратов различной степени специфичности; впервые предложенную и 3D-структуру эндонуклеазы Apn1 из *S. cerevisiae*; тонкую динамическую структуру эндонуклеазы Cas9 из *S. pyogenes*, полученную на основе масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена и данных молекулярного моделирования.

Выбор методов исследования вполне обоснован, поскольку каталитически значимые изменения конформации ферментов в процессе BER происходят в диапазоне времени в несколько миллисекунд. В работе применен комплексный

подход, включающий изучение кинетических характеристик взаимодействия между ферментом и субстратом, моделирование комплексов по методу молекулярной динамики и использования масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена для получения динамических структур.

Полученные в диссертационной работе данные позволяют понять особенности распознавания и репарации оснований в эукариотической ДНК и имеют большой потенциал для дальнейших исследований. Работа имеет большое значение в фундаментальной области, что демонстрируют 26 научных работ, опубликованных в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus.

Автореферат докторской диссертации В. В. Коваля оформлен в классическом виде, и содержит все требуемые разделы. Диссертационная работа Владимира Васильевича Коваля выполнена автором самостоятельно и на высоком научном и методологическом уровне. Работа изложена логично, она содержит аргументированные и значимые теоретические и практические результаты. 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 соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода, т.к. результаты работы позволяют по-новому оценить природу механизмов взаимодействия белков с нуклеиновыми кислотами и глубже понять фундаментальные основы процессов, обеспечивающих узнавание в белково-нуклеиновых комплексах.

Содержание диссертации отвечает 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.

Автор диссертационной работы, Коваль Владимир Васильевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 1.4.9. Биоорганическая химия и 1.5.3. Молекулярная биология.

Директор

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и
генетики Сибирского отделения
Российской академии наук»

доктор биологических наук, академик РАН

А. В. Кочетов

26 марта 2024 года