

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Хороненковой Светланы Владимировны «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»

Работа С.В. Хороненковой представляет собой комплексное исследование молекулярных механизмов ответа эукариотической клетки на генотоксический стресс, в частности, образующиеся спонтанно однонитевые разрывы ДНК. Актуальность данного исследования обусловлена критичным пробелом в фундаментальных знаниях о механизмах клеточного ответа на однонитевые разрывы ДНК. Практическая значимость работы связана с тем, что ферменты ответа клетки на генотоксический стресс являются перспективными и активно исследуемыми мишенями для ингибирования при разработке антираковых препаратов.

В работе проведено детальное исследование механизма координированной репарации однонитевых разрывов ДНК и ее важности для поддержания стабильного генома. Продемонстрировано, что эффектором клеточного ответа на однонитевые разрывы ДНК является киназа ATM. Данное открытие, несомненно, является «изюминкой» диссертационной работы, поскольку до настоящего времени ATM считалась специфическим сенсором двунитевых разрывов ДНК. Показано, что активная ATM инициирует многостадийный процесс посттрансляционных модификаций ряда ферментов, причем автором были успешно выявлены вовлеченные в данный процесс белки, их модификации и механизмы регуляции. В рамках данного процесса активная ATM координирует репарацию однонитевых разрывов ДНК с регуляцией клеточного цикла, предотвращая образование высокотоксичных для клетки двунитевых разрывов ДНК в процессе репликации. Кроме того, продемонстрировано, что генетическая нестабильность у больных синдромом Луи-Бара с мутациями в гене *ATM* в значительной части связана с отсутствием вышеописанной системы клеточного ответа на однонитевые повреждения ДНК.

Полученные автором результаты не только экспериментально доказывают существование системы клеточного ответа на однонитевые разрывы ДНК и описывают детальный молекулярный механизм такой системы, но и демонстрируют несомненную важность координированной репарации данного типа разрывов ДНК в поддержании стабильности генома. Хочется отметить, что усилия мирового научного сообщества в области репарации ДНК в последние годы были сконцентрированы на исследованиях клеточного ответа на двунитевые разрывы ДНК, тогда как важность репарации однонитевых разрывов было недооценена. Таким образом, исследования С.В. Хороненковой своевременны и вносят немаловажный вклад в развитие области.

Работа С.В. Хороненковой является завершенным масштабным исследованием, выполненном на высоком научном уровне. Автореферат написан четко и лаконично, содержит достаточное количество экспериментальных деталей и наглядно проиллюстрирован. Достоверность результатов и качество сформулированных на их основе выводов не вызывают сомнений. Замечания по материалу автореферата отсутствуют. Результаты работы опубликованы в научных журналах самого высокого уровня (*Mol.Cell*, *PNAS*, *EMBO Journal*, *NAR*).

Таким образом, работа «Роль киназы ATM в координации клеточного ответа на одноцепочечные разрывы ДНК каскадом посттрансляционных модификаций» является завершенным научным исследованием, имеющим значительную фундаментальную и практическую ценность. Результаты С.В. Хороненковой значительно расширяют наши представления о молекулярных механизмах клеточного ответа на различные типы генотоксического стресса, в основе многих из которых лежат однонитевые разрывы ДНК, и их значимости в поддержании стабильности генома и предотвращении развития различных заболеваний. Работа удовлетворяет требованиям положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 в

редакции от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Хороненкова Светлана Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Директор ФИЦ Биотехнологии РАН,
заведующий лабораторией инженерной энзимологии,
член-корреспондент РАН,
доктор химических наук, профессор



Владимир Олегович Попов

15 июня 2017 г.

Федеральное государственное учреждение Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук (ФИЦ Биотехнологии РАН)
Почтовый адрес: 119071 г. Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2
Тел.: +7 (495) 952-34-41
Адрес эл. почты: vpopov@inbi.ras.ru

Подпись В.О. Попова заверяю.

Ученый секретарь
ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН
кандидат биологических наук



А.Ф. Орловский