

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ХОРОНЕНКОВОЙ Светланы Владимировны «Роль киназы АТМ 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».

Исследование клеточных механизмов устранения повреждений ДНК является одной из актуальнейших и важнейших задач современной науки. Повреждения в ДНК возникают постоянно из-за относительно низкой стабильности ряда химических связей этой молекулы при действии метаболитических соединений клетки и внешних факторов. Исследования процессов устранения повреждений ДНК имеют огромное фундаментальное значение в связи с важнейшей ролью ДНК в процессах передачи наследственной информации. Понимание механизмов устранения повреждений ДНК на молекулярном уровне также совершенно необходимо для предотвращения, диагностики и лечения разнообразных заболеваний, например, раковых, а в будущем и старения. Таким образом, актуальность работы Хороненковой С. В. по исследованию клеточных механизмов в ответ на образование разрывов одиночных нитей ДНК не вызывает сомнений.

В работе получен ряд важных научных результатов. Автором предложен впервые механизм системы ответа клетки на разрывы одиночных нитей ДНК, которые являются наиболее часто образующимися эндогенными повреждениями ДНК. В рамках такого механизма впервые продемонстрирована роль убиквитин-специфической протеазы USP7S, фосфатазы PPM1G и киназы АТМ в ответе клетки на разрывы одиночных нитей ДНК. Важным результатом работы является выявление ранее неизвестной роли киназы АТМ в регуляции времени G<sub>1</sub>/S перехода клеток в ответ на разрывы одиночных нитей ДНК. Показано, что активность АТМ напрямую коррелирует с числом неустраненных разрывов одиночных нитей ДНК, что может регулироваться через самофосфорилирование по известному механизму. Активированная АТМ контролирует сигнальный каскад посттрансляционных модификаций ряда ферментов. Важным последствием действия этого каскада является предотвращение репликации клеток с повреждениями ДНК, контролируемое известным регулятором клеточного цикла и апоптоза p53. В работе Хороненковой С. В. также показана важность каскада для повышения эффективности системы, ответственной за устранение разрывов одиночных нитей ДНК. Также показано, что АТМ фосфорилирует фосфатазу PPM1G, и это фосфорилирование является важным звеном в передаче клеточного сигнала о наличии повреждений ДНК. Интересным результатом являются данные о регуляции стабильности протеазы USP7S через фосфорилирование фермента по аминокислоте S18. Продемонстрировано, что эффективность убиквитилирования (и потому протеасомного расщепления) мутантной формы USP7S с заменой S18A *in vivo* происходит с более высокой эффективностью по сравнению с ферментом дикого типа. В целом, описанный Хороненковой С. В. механизм системы ответа клетки на разрывы одиночных нитей ДНК включает значительное число ферментов и модификаций, в том числе: PARP1 - АТМ - PPM1G - USP7S - MULE и HDM2 - p53 и ДНК-полимераза β.

Из сказанного выше следует, что полученные Хороненковой С. В. результаты имеют неоспоримую научную новизну и теоретическую значимость. Необходимо отметить высокую практическую значимость результатов диссертации. В работе показано, что нарушения предложенной системы клеточного ответа на разрывы

одиночных нитей ДНК приводят к нарушениям принципа стабильного генома у больных с мутациями в *ATM* (заболевание атаксия телеангиэктазия) за счет образования репликационных разрывов обеих нитей ДНК. Мутации в *ATM* также наблюдаются и в различных типах раковых опухолей. Таким образом, результаты исследования Хороненковой С. В. имеют большое значение для различных областей фармации и медицины.

Диссертационная работа Хороненковой С. В. выполнена на самом высоком научном и экспериментальном уровнях с использованием современных методов исследования. Работа является законченным исследованием механизмов клеточного ответа на одиночные разрывы нитей ДНК, имеющим неоспоримую теоретическую и практическую ценность. Ее результаты опубликованы в международных журналах самого высокого уровня. Работу можно квалифицировать как крупное научное достижение, значительно расширяющее потенциал современной биохимической науки. Анализ автореферата диссертационной работы Хороненковой С. В. позволяет с абсолютной уверенностью сделать вывод, что данная работа полностью отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор безусловно заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности «03.01.04 – Биохимия».

8 июня 2017 г.

И.о. директора

Государственного научного центра РФ

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский

институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов»

(117545 Россия, Москва, 1-й Дорожный проезд, д. 1

www.genetika.ru, тел.: +7 (495) 315-12-47

e-mail: yanenko@genetika.ru),

заведующий лабораторией молекулярной биотехнологии

профессор, доктор биологических наук

А.С. Яненко

Подпись д.б.н., профессора Яненко А.С. заверяю

Ученый секретарь

Государственного научного центра РФ

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский

институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов»

кандидат химических наук



Яроцкий Сергей Викторович