

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы Хороненковой С.В. «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.

Диссертационная работа Хороненковой С.В. посвящена актуальнейшей задаче исследования механизмов клеточного ответа на одноцепочечные разрывы ДНК. Репарация одноцепочечных разрывов в ДНК критична для успешного протекания основополагающих процессов жизнедеятельности клетки, включая репликацию ДНК и транскрипцию генов. Одновременно с этим в раковых опухолях часто наблюдается инактивация различных аспектов процесса репарации ДНК, что используется для химио- и радиотерапии онкологических заболеваний.

В работе получен ряд важных новых результатов. Например, выяснены механизмы регуляции клеточного содержания и активности целого ряда белков (MULE, USP7S и PPM1G) в зависимости от уровня повреждений ДНК. Показана роль данных ферментов в ответе клетки на одноцепочечные разрывы. Продемонстрирована активация киназы ATM в присутствии нерепарированных одноцепочечных разрывов ДНК в соответствии с неканоническим механизмом. Показано, что такая активация киназы необходима для предотвращения репликации клеток с поврежденной ДНК и регулируется через p53. Другим результатом повышения активности ATM является стабилизация репарационного комплекса, регулируемая через ядерную концентрацию ДНК-полимеразы  $\beta$ . В работе получены и другие важные результаты при исследовании В целом, Хороненковой С.В. установлен детальный молекулярный механизм клеточного ответа на одноцепочечные разрывы от их распознавания белком PARP1 и активации киназы ATM до последовательной передачи сигнала от ATM к PPM1G и далее к USP7S, MULE и HDM2, и в конце концов к p53 и ДНК-полимеразе  $\beta$ .

Система клеточного ответа на одноцепочечные разрывы ДНК описана впервые и, как четко показано в работе, играет важную роль в обеспечении целостности генома нормальной клетки, но может быть нарушена при патологии. Соответственно, работа Хороненковой С.В. имеет не только важное фундаментальное, но и практическое значение.

Для решения поставленных задач автор использует обширную и современную методологическую базу. Работа выполнена на высоком научном и

техническом уровне. По результатам исследования опубликовано 15 работ в ведущих журналах области с самым высоким рейтингом, что подтверждает качество работы и ее признание мировым научным сообществом.

Автореферат написан хорошим языком с четкой формулировкой целей и задач работы и обоснованными выводами. Автореферат качественно иллюстрирован и содержит всестороннее обсуждение полученных результатов. Прочтение автореферата оставляет самое приятное впечатление.

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа Хороненковой С.В. полностью удовлетворяет требованиям Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 г. (редакция № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Зав. кафедрой химии природных соединений  
химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,  
академик РАН, профессор, доктор химических наук

Донцова Ольга Анатольевна

14 июня 2017г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет  
Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 3, Химфак МГУ  
Email: dontsova@genebee.msu.su, dontsova@belozersky.msu.ru  
Тел.: 8 (495) 932-88-24

Подпись Донцовой О.А. заверяю

