

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Монаховой Майи Викторовны
«Белки MutS и MutL: межмолекулярные взаимодействия на начальных этапах
репарации «мисматчей» в ДНК»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки)

Известно, что ДНК постоянно подвергается воздействию различных мутагенных факторов, что приводит к изменению закодированной в ДНК генетической информации и может приводить к нарушениям нормальной жизнедеятельности всего организма. Для поддержания сохранности генетической информации в живых организмах имеются различные системы репарации повреждений ДНК, одной из которых является система репарации неканонических пар нуклеотидов («мисматчей») в ДНК (MMR, от англ. mismatch repair), изучению функционирования которой посвящена диссертационная работа Монаховой М.В. Основной функцией системы MMR является исправление «мисматчей», возникающих при репликации из-за неточности работы ДНК-полимераз. Актуальность работы очевидна, так как известно, что нарушение в функционирования MMR приводит к накоплению мутаций и, следовательно, развитию онкологических заболеваний у человека.

Объектами исследования выбраны белки MutS и MutL – основные участники процесса MMR. Для изучения функций этих белков и строения их комплексов на ДНК были предложены новые типы реакционноспособных ДНК, содержащих: β -дикетогруппу при 2'-атоме; 2-пиримидилдисульфидную и акриламидную группу при C5- атоме dU. С помощью аффинной модификации этих белков успешно прозондирован ДНК-связывающий центр белка MutL из *E. coli*, а также впервые удалось показать сближенность с ДНК консервативных Cys в MutL из бактерии *Neisseria gonorrhoeae*; зафиксировано новое конформационное состояние MutS из *E. coli*; с помощью сочетания ковалентной фиксации MutS из *E. coli* на ДНК и флуоресцентного резонансного переноса энергии получены данные, которые могут служить подтверждением одной из моделей активации процесса. Стоит отметить, что модифицированные ДНК, содержащие β -дикетогруппу, впервые предложены как реагенты, способные реагировать с остатками Arg белков. С помощью реакции с такими ДНК белков MutS и MutL из *E. coli* продемонстрировано, что ДНК с β -дикетогруппой действительно способны реагировать с Arg белков.

В диссертационной работе Монаховой М.В. также впервые получен белок MutL из бактерии *Rhodobacter sphaeroides*. Эта бактерия интересна тем, что обладает повышенной выживаемостью в различных условиях среды, возможно, из-за особенностей функционирования MMR. Изучены биохимические свойства MutL из *R. sphaeroides* в

сравнении с его гомологом MutL из *N. gonorrhoeae* и продемонстрирована схожесть их свойств.

Диссертационная работа Монаховой М.В. является завершенным исследованием и производит хорошее впечатление. Она выполнена на высоком экспериментальном уровне, результаты опубликованы в 7 статьях в рецензируемых научных журналах, выводы аргументированы и соответствуют полученным результатам. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки) и 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, Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Таким образом, соискатель Монахова Майя Викторовна заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки).

Старший научный сотрудник
лаборатории молекулярного имиджинга
ФИЦ Биотехнологии РАН, Института биохимии им. А.Н. Баха,
кандидат биологических наук

Жердева В.В.

119071, г. Москва, Ленинский пр., д. 33, стр. 2
15 ноября 2023 года

Подпись Жердевой В.В. удостоверяю,
Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН

Орловский А.Ф.