

Отзыв на автореферат диссертационной работы
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)

Представленная работа Монаховой М.В. посвящена изучению белок-белковых и ДНК-белковых взаимодействий бактериальных ферментов MutS и MutL – ключевых участников системы репарации некомплементарных пар оснований («мисматчей»), исправляющей ошибки репликативных ДНК-полимераз, и играющей важную роль в поддержании стабильности генома. Детали молекулярного механизма функционирования этой системы неясны вследствие высокой конформационной подвижности основных её участников. Разработка методов фиксации таких ферментов в активной форме на ДНК позволяет глубже понять механизмы работы системы репарации, имеет высокую актуальность и практическую значимость.

Автореферат даёт полное представление о диссертационной работе. Он написан хорошим языком, построен по классической схеме и содержит все необходимые разделы, в которых последовательно и подробно изложены результаты исследования. Цель и задачи работы чётко сформулированы. Для их достижения выбраны классические и современные методы: молекулярное клонирование, экспрессия и выделение рекомбинантных белков аффинной хроматографией, методы тестирования АТФазной (колориметрия), ДНК-связывающей (торможение в геле) и эндонуклеазной активностей *in vitro*, ковалентная фиксация ферментов на ДНК с использованием «сшивающих» группировок для зондирования активного центра ферментов, флуоресцентный резонансный перенос энергии для анализа образования сложных комплексов. Работа выполнена на очень высоком научно-методическом уровне.

Монахова М.В. провела подробное исследование начальных этапов системы репарации мисматчей. Осуществлен анализ способности различных ДНК-лигандов со «сшивающими» группировками реагировать с MutS и MutL, разработана методика выделения активного ДНК-белкового конъюгата. Проведено «зондирование» ДНК-связывающих центров MutS и MutL и обнаружены ранее не описанные конформации ферментов. Полученные результаты грамотно статистически обработаны и хорошо проиллюстрированы. Выводы работы имеют четкое экспериментальное обоснование. Научная значимость полученных результатов подтверждается семью публикациями в ведущих международных и отечественных рецензируемых журналах. Во всех работах

Монахова М.В. является первым автором, что подчеркивает исключительно высокий вклад автора в исследование.

Имеется ряд замечаний, которые имеют редакционный характер и не снижают общей очень высокой оценки работы:

1. В некоторых местах есть неточности при оформлении подписей к рисункам или данных таблиц. Например, в подписи к рис. 3 панели б) и в) перепутаны местами, в Таблице 2 не указана погрешность значений k_{cat} .

2. Из текста автореферата не совсем ясно, почему димер MutS имеет массу около 300 кДа, тогда как мономер – около 105 кДа (рис.9).

Таким образом, работа Монаховой М.В. представляет собой многоэтапное исследование, выполненное на высоком научном уровне с использованием современных методов. Содержание работы соответствует специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (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 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Таким образом Монахова М.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки).

Старший научный сотрудник

Лаборатории ответа на повреждения ДНК

Института биологии гена РАН

кандидат биологических наук

Макарова Алена Владимировна

119334, город Москва, улица Вавилова, дом 34/5

10.11.2023

Подпись к.б.н. Макаровой А.В. заверяю

Ученый секретарь Института биологии гена РАН

доктор биологических наук

Набирочкина Елена Николаевна