

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.2**  
**по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

**Решение диссертационного совета от «28» ноября 2023 г. №10**

О присуждении Монаховой Майе Викторовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Белки MutS и MutL: межмолекулярные взаимодействия на начальных этапах репарации «мисматчей» в ДНК» по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки) принята к защите диссертационным советом 20 октября 2023 г., протокол № 4.

Соискатель Монахова Майя Викторовна 1989 года рождения в 2011 году с отличием окончила химический факультет ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова» по специальности «Химия», в 2014 окончила обучение в очной аспирантуре химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова кафедры химии природных соединений по специальности 02.00.10. - биоорганическая химия. С 2017 года по 31.10. 2023 года Монахова М.В. работала в должности инженера 1 категории, а с 1 ноября 2023 года по настоящее время в должности младшего научного сотрудника в НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре химии природных соединений химического факультета и в НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Кубарева Елена Александровна, главный научный сотрудник отдела химии нуклеиновых кислот НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Речкунова Надежда Ивановна, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоорганической химии ферментов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

Хандажинская Анастасия Львовна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

Субач Федор Васильевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярного конструирования Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 39 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 работ, из них 7 статей, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки).

1. **Monakhova M.**, Kubareva E., Kolesnikov K., Anashkin V., Kosaretskiy E., Zvereva M., Romanova E., Friedhoff P., Oretskaya T., Zatsepin T. Reactive acrylamide-modified DNA traps for accurate cross-linking with cysteine residues in DNA-protein complexes using mismatch repair protein MutS as a model. *Molecules*, 2022, v. 27, p. 2438. IF = 4.927 (Web of Science). 0,8 п.л./ 0,32 п.л.

2. **Монахова М.В.**, Милакина М.А., Савицкая В.Ю., Романова Е.А., Рао Д.Н., Кубарева Е.А. Белок MutL из системы репарации «мисматчей» бактерии *Neisseria gonorrhoeae*: взаимодействие с АТФ и ДНК. *Молекулярная биология*, 2021, №2, с. 289-304 / Monakhova M.V., Milakina M.A., Savitskaya V.Yu., Romanova E.A., Rao D.N., Kubareva E.A. MutL protein from the *Neisseria gonorrhoeae* mismatch repair system: interaction with ATP and DNA. *Molecular Biology*, 2021, v. 55, № 2, p. 254-268, IF = 1.540 (Web of Science). 0,7 п.л./ 0,49 п.л.

3. **Монахова М.В.**, Милакина М.А., Трикин Р.М., Орецкая Т.С., Кубарева Е.А. Особенности функционирования белка MutL из системы репарации «мисматчей» различных организмов. *Биоорганическая химия*, 2020, т. 46, № 6, с. 563-579 / Monakhova M.V., Milakina M.A., Trikin R.M., Oretskaya T.S., Kubareva E.A. Functional specifics of the MutL protein of the DNA mismatch repair system in different organisms. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2020, v. 46, № 6, p. 875-890, IF = 1.254 (Web of Science). 0,8 п.л./ 0,56 п.л.

4. **Monakhova M.**, Ryazanova A., Kunetsky V., Li P., Shilkin E., Kisil O., Rao D.N., Oretskaya T., Friedhoff P., Kubareva E. Probing the DNA-binding center of the MutL protein from the *Escherichia coli* mismatch repair system via crosslinking and Förster resonance energy transfer. *Biochimie*, 2020, v. 171-172, p. 43-54. IF = 4.372 (Web of Science). 0,5 п.л./ 0,3 п.л.

5. **Монахова М.В.**, Кубарева Е.А., Романова Е.А., Семкина А.С., Набережнов Д.С., Рао Д.Н., Зацепин Т.С., Орецкая Т.С. Синтез фрагментов ДНК, содержащих β-дикетогруппу для аффинной модификации белков. *Биоорганическая химия*, 2019, т. 45, № 3, с. 303-314 / Monakhova M.V., Kubareva E.A., Romanova E.A., Semkina A.S., Naberezhnov D.S., Rao D.N., Zatsepin T.S., Oretskaya T.S. Synthesis of beta-diketone DNA derivatives for affinity modification of proteins. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2019, v. 45, № 2, p. 144-154 IF = 1.254 (Web of Science). 0,5 п.л./ 0,25 п.л.

6. **Монахова М.В.**, Пенкина А.И., Павлова А.В., Ляцук А.М., Кучеренко В.В., Алексеевский А.В., Лунин В.Г., Фридрихс П., Клут Г., Орецкая Т.С., Кубарева Е.А.

Характеристика эндонуклеазной функции белка MutL из системы репарации «мисматчей» *Rhodobacter sphaeroides*. Биохимия, 2018, т. 83, № 3, с. 404-418 / Monakhova M.V., Penkina A.I., Pavlova A.V., Lyaschuk A.M., Kucherenko V.V., Alexeevsky A.V., Lunin V.G., Friedhoff P., Klug G., Oretskaya T.S., Kubareva E.A. Endonuclease activity of protein MutL from *Rhodobacter sphaeroides* mismatch repair system. Biochemistry (Moscow), 2018, v. 83, № 3, p. 281- 293 IF = 2.824 (Web of Science). 0,7 п.л./ 0,35 п.л.

7. **Monakhova M.**, Ryazanova A., Hentschel A., Viryasov M., Oretskaya T., Friedhoff P., Kubareva E. Chromatographic isolation of the functionally active MutS protein covalently linked to deoxyribonucleic acid. Journal of Chromatography A, 2015, v. 1389, p.19-27. IF = 4.601 (Web of Science). 0,4 п.л./ 0,24 п.л.

На диссертацию и автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью и наличием публикаций в области исследования систем репарации, синтеза модифицированных нуклеозидов и флуоресцентных методов.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены ДНК с реакционноспособными группировками, которые могут быть использованы для изучения любых лабильных комплексов белков с ДНК. Разработана универсальная методика выделения белково-нуклеиновых конъюгатов с сохранением функциональной активности белковой компоненты. Обнаруженные особенности функционирования MutL из *R. sphaeroides* и *N. gonorrhoeae* важные для понимания роли MMR в адаптации этих бактерий к различным условиям среды. Проведенные исследования и полученные результаты соответствуют пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова».

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. MutL из бактерии *R. sphaeroides* содержит в своем составе все мотивы, характерные для белков MutL с эндонуклеазной функцией. rsMutL, как и его гомолог из *N. gonorrhoeae*, обладает АТФазной и эндонуклеазной активностями. Внесение одноцепочечного разрыва обоими белками ингибируется в присутствии АТФ и ионов  $Zn^{2+}$ . Остатки Cys каталитического центра белка ngMutL сближены с ДНК-лигандом.
2. Аминокислоты в положениях 218, 251 и 282 в N-концевом домене esMutL находятся в ДНК-связывающем центре белка. Присутствие esMutS повышает эффективность взаимодействия остатка Cys мутантных форм esMutL(T218C), esMutL(A251C) и

esMutL(A282C) с ДНК, содержащими пиридилдисульфидную группу на линкерах длиной 18,6 и 31,7 Å при C5-атоме dU.

3. ДНК-реагенты с β-дикетогруппой в углеводном фрагменте способны взаимодействовать с остатками аргинина. esMutS и esMutL образуют конъюгаты с 17-звенными ДНК, содержащими β-дикетогруппу.

4. ДНК-лиганды, содержащие остаток dU с акриламидной группой на линкерах различной длины, эффективно и региоспецифично взаимодействуют с остатком Cys белков esMutS(A469C) и esMutS(N497C). esMutS в комплексе с «мисматчем», расположенным на конце ДНК, может находиться в новом, ранее не описанном, конформационном состоянии.

5. ДНК меняет свое положение в комплексе с гомодимером esMutS при замене АДФ на АТФ в АТФазном центре белка. Зафиксированный на ДНК белок esMutS сохраняет свою активность и способен взаимодействовать с esMutL.

На заседании 28.11.2023г. диссертационный совет принял решение присудить Монаховой М.В. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 14, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета,

доктор химических наук,

академик РАН \_\_\_\_\_

Донцова О.А.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат химических наук \_\_\_\_\_

Агапкина Ю.Ю.

28.11.2023