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

Решение диссертационного совета от «21» апреля 2026 г. № 14 о присуждении Савицкой Виктории Юрьевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Особенности взаимодействия белков систем эксцизионной репарации ДНК с G-богатыми фрагментами регуляторных областей генома эукариот и прокариот» по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия принята к защите диссертационным советом 11 марта 2026 г., протокол № 12.

Соискатель Савицкая Виктория Юрьевна, 1997 года рождения, в 2025 году соискатель окончила аспирантуру химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории химии нуклеиновых кислот кафедры химии природных соединений химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре химии природных соединений химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель - доктор химических наук, профессор Кубарева Елена Александровна, главный научный сотрудник отдела химии нуклеиновых кислот Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

1) Кузнецов Никита Александрович, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией генетических технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

2) Варижук Анна Михайловна, доктор химических наук, заведующая лабораторией структуры и функций биополимеров Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства.

3) Костюшев Дмитрий Сергеевич, доктор биологических наук, заведующий кафедрой биотехнологии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области биоорганической химии, а также наличием публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

1) Монахова М.В., Милакина М.А., Савицкая В.Ю., Романова Е.А., Rao D.N., Кубарева Е.А. Белок MutL из системы репарации мисматчей бактерии *Neisseria gonorrhoeae*: взаимодействие с АТР и ДНК // Молекулярная биология. — 2021. — Т. 55, — № 2, — С. 289-304. Импакт-фактор 0,785 (РИНЦ). EDN: DLIRWD. 0,94 п.л.

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. — Vol. 55, — № 2, — PP. 252-266. Импакт-фактор 1,2 (JIF). EDN: FVRPFZ. 0,94 п.л.

2) Савицкая В.Ю., Монахова М.В., Якушкина Ю.В., Боровикова И.И., Кубарева Е.А. Бактерия *Neisseria gonorrhoeae*: системы репарации ДНК и их роль в патогенезе // Биохимия. — 2022. — Т. 87. — № 9. — С. 1182-1202. Импакт-фактор 2,1 (РИНЦ). EDN: AZORAR. 1,25 п.л.

Savitskaya V.Yu., Monakhova M.V., Iakushkina I.V., Borovikova I.I., Kubareva E.A. *Neisseria gonorrhoeae*: DNA repair systems and their role in pathogenesis // Biochemistry (Moscow). — 2022. — Vol. 87. — № 9. — PP. 965-982. Импакт-фактор 2,2 (JIF). EDN: KQPRZA. 1,25 п.л.

3) Pavlova A.V., Savitskaya V.Yu., Dolinnaya N.G., Monakhova M.V., Litvinova A.V., Kubareva E.A., Zvereva M.I. G-quadruplex formed by the promoter region of the *hTERT* gene: structure-driven effects on DNA mismatch repair functions // Biomedicines. — 2022. — Vol. 10. — № 8. — P. 1871. Импакт-фактор 4,09 (JIF). EDN: UPZOMT. 1,2 п.л.

4) Savitskaya V.Yu., Strekalovskikh V.V., Snyga V.G., Monakhova M.V., Arutyunyan A.M., Dolinnaya N.G. and Kubareva E.A. pilE G-quadruplex is recognized and preferentially bound but not processed by the MutL endonuclease from *Neisseria gonorrhoeae* mismatch repair pathway // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24. — №. 7. —P. 6167. Импакт-фактор 4,9 (JIF). EDN: DBWKWO. 1,25 п.л.

5) Panova V.V., Dolinnaya N.G., Novoselov K.A., Savitskaya V.Y., Chernykh I.S., Kubareva E.A., Alexeevski A.V., Zvereva M.I. Conserved G-quadruplex-forming sequences in

mammalian *TERT* promoters and their effect on mutation frequency // Life. — 2023. — Vol. 13. — № 7. — P. 1478. Импакт-фактор 3,62 (JIF). EDN: IXDZFN. 1,25 п.л.

6) Savitskaya V.Yu., Novoselov K.A., Dolinnaya N.G., Monakhova M.V., Snyga V.G., Diatlova E.A., Peskovatskova E.S., Golyshev V.M., Kitaeva M.I., Eroshenko D.A., Zvereva M.I., Zharkov D.O., Kubareva E.A. Position-dependent effects of AP sites within an *hTERT* promoter G-quadruplex scaffold on quadruplex stability and repair activity of the APE1 enzyme // International Journal of Molecular Sciences. — 2025. — Vol. 26. — № 1. — P. 337. Импакт-фактор 4,9 (JIF). EDN: DSULHV. 1,25 п.л.

Личный вклад автора в представленное исследование заключается в сборе и анализе литературных данных [работа 2], выполнении поставленных задач, планировании и проведении экспериментальных процедур, анализе и оформлении полученных результатов, подготовке научных статей и представлении результатов на научных конференциях. Лично получены препараты рекомбинантного белка MutL, проведена характеристика его активности. Спроектированы модельные ДНК различной длины с G4-мотивом перед *pilE*, исследованы их структура и взаимодействие с MutL [работы 1,4]. Для оценки влияния GC-богатого окружения на узнавание «мисматча» белком MutS разработан подход к анализу кривых связывания с использованием трех различных моделей. Спроектированы модельные ДНК различной длины, содержащие 68-звенную GC-богатую последовательность промотора *hTERT* с остатками 1,2-дидезоксирибозы, локализованными в положениях, соответствующих «драйверным» мутациям. Спектральными методами анализа установлено влияние аналогов АР-сайта на термостабильность G4 в модельных ДНК. Охарактеризована эффективность связывания и гидролиза ферментом APE1 человека одно- и двуцепочечных фрагментов ДНК с одним или двумя аналогами АР-сайта [работы 3,6]. Проведен биоинформатический анализ баз данных для оценки консервативности G4-мотивов в промоторе *TERT* млекопитающих [5].

На диссертацию и автореферат поступило 4 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой выполненные автором исследования комплексно характеризуют влияние GC-богатых последовательностей и G-квадруплексных структур на функционирование ключевых белков систем репарации ДНК (MMR и BER) в регуляторных областях геномов прокариот и эукариот. Полученные данные о высоком сродстве MutL *N. gonorrhoeae* к G4-

структуре при отсутствии гидролитической активности внутри квадруплекса, а также о сниженной способности MutS дискриминировать «мисматч» в GC-богатом окружении, рекомендуется использовать при изучении молекулярных механизмов патогенеза гонококковой инфекции и повышенной мутагенности GC-богатых участков геномов прокариот в целом. Учитывая высокую консервативность структуры и аминокислотных последовательностей гомологов MutS и MutL, полученные результаты применимы для интерпретации функционирования MMR в организмах с GC-богатыми геномами — в частности, *M. tuberculosis*, *D. radiodurans*, *C. sphaeroides* — и могут служить основой для дальнейших сравнительных исследований регуляции рекомбинационных процессов через G4 у прокариот. Установленное снижение каталитической активности APE1 в условиях формирования G4 позволяют предположить влияние GC-богатого контекста и G4 на возникновение «драйверных» мутаций в промоторе *hTERT* и рекомендуется при её дальнейшей экспериментальной верификации — в частности, в клеточных системах *in vivo*. Выявленное влияние AP-сайтов на стабильность G4 открывает перспективу использования таких повреждений в качестве эпигенетических маркеров в PQS-содержащих промоторных областях, что может представлять интерес для молекулярной диагностики онкологических заболеваний.

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. Белок MutL из системы MMR *Neisseria gonorrhoeae* эффективно связывает G-квадруплекс, но не вносит одноцепочечный разрыв внутри G4-мотива.
2. Белок MutS из системы MMR *Cereibacter sphaeroides* не способен эффективно узнавать неканоническую пару в GC-богатом окружении ДНК-дуплекса.
3. 68-звенный участок G-богатой матричной цепи промотора *hTERT* образует G-квадруплекс параллельной топологии *in vitro*, стабильность которого снижается при наличии одного или двух остатков 1,2-дидезоксирибозы (стабильного аналога AP-сайта) в положениях, соответствующих «драйверным» мутациям.
4. Фермент APE1 эффективно связывается с G-квадруплексной структурой G-богатого фрагмента промотора *hTERT*, содержащей остаток 1,2-дидезоксирибозы, однако эндонуклеазная активность белка снижена в условиях формирования G4.

На заседании 21.04.2026 года диссертационный совет принял решение присудить Савицкой Виктории Юрьевне 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 Донцова О.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета Агапкина Ю.Ю.

21 апреля 2026 года