

**ОТЗЫВ научного руководителя на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Савицкой Викторией Юрьевны на тему: «Особенности взаимодействия белков систем эксцизионной репарации ДНК с G-богатыми фрагментами регуляторных областей генома эукариот и прокариот» по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия**

Савицкая Виктория Юрьевна поступила на химический факультет Московского Государственного университета имени М.В. Ломоносова в 2015 году. С 4-го курса она принимает активное участие в исследованиях моей научной группы в отделе химии нуклеиновых кислот НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ. Выпускная квалификационная работа Савицкой В.Ю., посвященная изучению особенностей функционирования белка MutL из системы репарации «мисматчей» организма *Neisseria gonorrhoeae*, выполнялась в на кафедре химии природных соединений химического факультета МГУ. Виктория Юрьевна защитила ее на «отлично». В 2021 г. Савицкая В.Ю. поступила в очную аспирантуру химического факультета МГУ, продолжив работу по изучению функционирования системы репарации «мисматчей» (MMR), а также взялась за исследование новых перспективных направлений, связанных с исследованием регуляторной роли таких неканонических структур, как G-квадруплексы, и анализом роли системы эксцизионной репарации оснований (BER) в возникновении онкологически значимых мутаций у человека.

Диссертационная работа В.Ю. Савицкой посвящена актуальной проблеме биоорганической химии и молекулярной биологии – изучению механизмов, лежащих в основе повышенной мутагенности GC-богатых регуляторных областей генома различных организмов. Несмотря на широко обсуждаемую в литературе значимость G4 как эпигенетических регуляторов, их влияние на функционирование ключевых ферментов репарации ДНК оставалось недостаточно изученным. Таким образом, целью диссертационной работы являлось выявление особенностей взаимодействия белков систем эксцизионной репарации ДНК, а именно MMR и BER, с GC-богатыми участками регуляторных областей генома прокариот и эукариот и с G4-структурами, образованными такими последовательностями.

Итогом работы Викторией Юрьевны стали значимые находки, имеющие фундаментальное и прикладное значение и лежащие в тренде передовых мировых исследований в нашей области. К важнейшим результатам Савицкой В.Ю. следует отнести следующие. Впервые показано, что MutL *N. gonorrhoeae* обладает эндонуклеазной активностью, регулируемой  $\beta$ -субъединицей ДНК-полимеразы III, и специфически связывается с G4 перед промотором *pilE*, который не является субстратом для MutL, что указывает на возможную роль фермента в регуляции антигенной вариации пилина. Установлено, что в GC-богатом контексте белок MutS *C. sphaeroides* теряет способность дискриминировать наличие G/T-пары, что указывает на фундаментальные ограничения системы MMR. В экспериментах *in vitro* предложена гипотеза о возможности закрепления “драйверных” мутаций в 68-звенном фрагменте GC-богатой промоторной области гена обратной транскриптазы теломеразы человека, потенциально способной образовывать G-квадруплекс, вследствие снижения каталитической активности белка BER - APE1. Теоретическая значимость работы заключается в

существенном расширении фундаментальных представлений о функционировании систем репарации в контексте неканонических структур ДНК. Практическая значимость полученных результатов связана с перспективами их использования для поиска новых подходов к терапии инфекционных и онкологических заболеваний, мишенью в которых могут выступать G4.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечена использованием современных методов исследования (спектроскопия кругового дихроизма, EMSA, биоинтерферометрия, электрофорез в денатурирующих условиях и пр.), воспроизводимостью экспериментальных данных и их статистической обработкой. Основные положения работы опубликованы в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и RSCI, и неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя является определяющим на всех этапах исследования. В.Ю. Савицкой успешно выполнены эксперименты, направленные на решение поставленных задач. Более того, она предложила несколько новых направлений развития работы, что потребовало от нее самостоятельно освоить методы, связанные с компьютерным анализом баз данных, и программы, позволяющие анализировать ДНК-белковые взаимодействия. Отличительной особенностью Савицкой В.Ю. от многих аспирантов является стремление и желание изучать и обобщать данные других научных групп, что позволило ей грамотно интерпретировать собственные результаты. Викторию Юрьевну отличает целеустремленность и упорство в достижении цели, способность не опускать руки в трудных ситуациях. Эти качества привели к успешному завершению диссертационной работы. Савицкая В.Ю. показала себя как самостоятельный, ответственный и мотивированный сотрудник, умеющий работать в команде. Кроме того, она имеет ряд почетных наград за научную деятельность: 1) медаль РАН (2021 г.), 2) премия имени профессора Березкина В.Г. (2024 г.), 3) стипендия президента для аспирантов и адъюнктов на 2024-2025 г.

Диссертация В.Ю. Савицкой представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия

### **Научный руководитель**

доктор химических наук, профессор,  
главный научный сотрудник НИИ физико-химической  
биологии имени А.Н.Белозерского  
МГУ имени М.В. Ломоносова

**Кубарева Е.А.**

**Дата 25.09.2025**