

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Савицкой Виктории Юрьевны
«Особенности взаимодействия белков систем эксцизионной репарации ДНК с G-
богатыми фрагментами регуляторных областей генома эукариот и прокариот»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.9. - Биоорганическая химия (химические науки).**

Работа Савицкой В.Ю. посвящена выявлению особенностей взаимодействия белков систем эксцизионной репарации ДНК, а именно MMR и BER с GC-обогащёнными участками регуляторных областей генома прокариот и эукариот, и образуемыми ими G-квадруплексными структурами (G4). Вышеозначенные регуляторные области имеют высокий мутагенный потенциал и могут являться препятствием для репарации.

Савицкой В.Ю. впервые установлено, что GC-богатые последовательности являются препятствием для полноценного функционирования MMR и BER, что продемонстрировано на прокариотических и эукариотических системах, соответственно. MutL способен специфически связываться с G-квадруплексами в регуляторной области генома *Neisseria gonorrhoeae*, а именно с параллельным G4 перед промотором *pilE*, необходимым для старта антигенной вариации пилина. Этот факт дает новое понимание механизмов регуляции адаптации *N. gonorrhoeae* через вторичные структуры ДНК посредством MMR. Неспособность белка MutS распознавать «мисматч» в GC-богатом регионе дуплексной ДНК, показанная на примере соответствующего гомолога из модельной бактерии *Cereibacter sphaeroides*, подтверждает высокий мутагенный потенциал таких регионов и открывает новые перспективы изучения «мисматчей» как эпигенетических регуляторов. Установлено, что в условиях образования G4-структур эффективность действия APE1 из системы BER человека при процессинге AP-сайтов резко снижается: эффект напрямую коррелирует со стабильностью квадруплексов. На примере GC-богатого региона промоторной области обратной транскриптазы теломеразы *hTERT* показано, что закрепление тканеспецифичных онкологически значимых мутаций может быть результатом как (1) снижения эффективности гидролиза субстрата APE1 в случае наличия AP-сайта в положениях -124 G-богатой цепи в условиях образования G4 структуры, так и (2) снижения каталитической активности APE1 в случае возникновения повреждения в положении -146 и -138,-139 C-богатой цепи. Таким образом, настоящее исследование впервые комплексно демонстрирует взаимосвязь между структурными особенностями GC-богатых областей генома и ограничениями в работе систем репарации ДНК прокариот и эукариот.

Савицкая В.Ю. умело и правильно интерпретирует полученные результаты и приходит к основным выводам, которые базируются на громадном фактическом материале, имеют научную новизну и практическое значение. Результаты работы существенно расширяют представления о функционировании систем репарации ДНК - MMR и BER - в GC-богатых областях генома и могут стать основой для поиска новых подходов к терапии злокачественных опухолей и нейродегенеративных заболеваний, кроме того препараты, направленные на регуляцию стабильности G4 в клетках патогенов потенциально могут проявлять антибактериальную активность.

В автореферате отражены основные результаты исследований: автором биохимически охарактеризовано взаимодействия ключевых белков систем репарации MMR прокариот и BER человека с GC-богатыми последовательностями и образуемыми ими G-квадруплексными структурами *in vitro* на примере регуляторных областей генов *pilE* и *hTERT*. Постановка задач, их разработка, обобщение, полученные выводы свидетельствуют о высоком научном уровне

соискателя. Положения, выдвигаемые на защиту, хорошо обоснованы и убедительны. Замечаний по автореферату не имеется. По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней и входящих в «Белый список» РЦНИ.

По актуальности выбранной темы и новизне полученных результатов и их значению для дальнейших исследований диссертационная работа Савицкой В.Ю. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции от 11 сентября 2021 года), предъявляемых к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор, Савицкая В.Ю., заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. - Биоорганическая химия.

Кандидат химических наук по специальности
02.00.10 – биоорганическая химия, Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного научного
Учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию
новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»)

Кисиль О.В.

119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1,
09 апреля 2026 года

Отзыв Кисиль О.В. заверяю,
Зам. директора по научной работе ФГБНУ «НИИНА»,
доктор биологических наук, доцент

Садькова В.С.