

Отзыв на автореферат диссертационной работы
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. Биорганическая химия (химические науки)

Представленная работа Савицкой В.Ю. посвящена исследованию влияния G4-образующих последовательностей в регуляторных областях хромосомной ДНК на функционирование белков систем мисматч репарации и эксцизионной репарации оснований (ЭРО), играющих важную роль в поддержании стабильности генома. Работа ферментов репарации в G4-богатых областях практически не исследована, что определяет высокую актуальность работы.

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: экспрессия и выделение рекомбинантных белков аффинной хроматографией, анализ структуры нуклеиновых кислот методом кругового дихроизма, тестирование АТФазной (колориметрия), ДНК-связывающей (торможение в геле, интерферометрия биослоя) и эндонуклеазной активностей ферментов *in vitro*. Работа выполнена на очень высоком научно-методическом уровне.

В качестве модельных систем для изучения влияния G4 на работу ферментов мисматч репарации были выбраны белки прокариот: эндонуклеаза MutL *Neisseria gonorrhoeae* и белок MutS *Cereibacter sphaeroides*. Активность MutL исследовалась на регуляторной области гена *pilE*, играющего важную роль в запуске антигенной вариации и иммунного избегания патогена. Изучение работы APE1 – ключевого фермента ЭРО – проводили на промоторной GC-богатой области онкогена теломеразы *TERT* человека.

Савицкая В.Ю. провела подробное биохимическое исследование работы белков репарации на GC-богатых модельных ДНК-дуплексах разной структуры, в результате которого впервые было показано, что белки мисматч репарации и ЭРО менее эффективно узнают или удаляют повреждения ДНК в GC-богатых последовательностях, формирующих G-квадруплексы. Полученные результаты грамотно статистически обработаны и хорошо проиллюстрированы. Выводы работы имеют четкое экспериментальное обоснование. Научная значимость полученных результатов подтверждается шестью публикациями в ведущих международных и отечественных рецензируемых журналах. Во трех работах

Савицкая В.Ю. является первым автором, что подчеркивает высокий вклад автора в исследование.

Из замечаний можно отметить, что тестирование активности APE1 при расщеплении стабильного аналога АП-сайта (F-сайта) было выполнено в одной временной точке (рисунок 14). Поскольку падение активности на разных субстратах было незначительным (10-20%) или умеренным (50%), анализ ферментативной кинетики был бы более информативным. Из текста автореферата также неясен источник GC-богатых ДНК-дуплексов для тестирования взаимодействия с MutS (какая регуляторная область и ген). Однако, замечания имеют редакционный характер и не снижают общей очень высокой оценки работы.

Таким образом, работа Савицкой В.Ю. 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 Савицкая В.Ю. 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

15.04.2026