

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Монаховой Майи Викторовны**
«Белки MutS и MutL: межмолекулярные взаимодействия на начальных этапах
репарации “мисматчей” в ДНК»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности «1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки)»

Диссертационная работа Монаховой М. В. посвящена исследованию биохимических свойств бактериальных белков MutS и MutL — ключевых участников системы мисматч-репарации ДНК — с использованием новых видов аффинных реагентов. Учитывая то, что мисматч-репарация крайне важна для адаптации патогенных бактерий к защитным системам организма, тема работы отличается высокой актуальностью.

Цель работы, сформулированная диссертантом, заключалась в детализации механизма взаимодействия белков MutS и MutL с ДНК с помощью новых типов реакционноспособных ДНК-дуплексов. Для достижения этой цели автором был клонирован ген белка MutL из свободноживущей протеобактерии *Rhodobacter sphaeroides*, белок получен в рекомбинантном виде и сравнена его ДНК-связывающая, эндонуклеазная и АТФазная активности с ранее охарактеризованным белком MutL из патогенной протеобактерии *Neisseria gonorrhoeae*. Продемонстрирована возможность аффинной модификации белков MutS и MutL *Escherichia coli* и MutL *N. gonorrhoeae* ДНК-дуплексами, содержащими 4,6-диоксогептанамидный заместитель в положении 2' дезоксирибозы, а также акриламидную или 2-пиридилдисульфидную группу, введенную через линкер в положение 5 урацила. Эти модифицированные ДНК использованы для исследования топографии взаимодействия MutS и MutL друг с другом и с ДНК. Наиболее интересной частью работы представляется применение новых аффинных реагентов для дискриминации моделей образования репарационных комплексов — стационарной и динамической, основанной на одномерной диффузии белков репарации по ДНК.

Работа отличается несомненной новизной и высокой значимостью результатов для понимания процесса мисматч-репарации на молекулярном уровне. Прибегнув к современным методам биоорганической химии и энзимологии, диссертанту удалось показать функциональную консервативность белка MutL в альфа- и бетапитеобактериях, картировать ДНК-связывающие центры белков MutS и MutL, в том числе в ранее не описанных конформационных состояниях, и оценить взаимное расположение этих белков в репарационном комплексе.

Замечания к автореферату диссертации в основном касаются представления материала. Учитывая то, что мисматч-репарация у *Rh. sphaeroides* и *N. gonorrhoeae* отличается от этого процесса у *E. coli*, что непосредственно зависит от эндонуклеазной

функции белка MutL, было бы полезно во вводной части дать краткое сравнительное описание мисматч-репарации в этих видах бактерий. В табл. 1–3 и на рис. 6 не указано, чему соответствуют приведенные значения погрешностей, а для константы k_{cat} в табл. 2 они вообще отсутствуют. На рис. 3 перепутаны подписи к панелям (б) и (в) — на самом деле структура (б) соответствует акриламидному заместителю, а (в) — 2-пиридилдисульфидному, а не наоборот.

Несмотря на эти частные замечания, работа производит очень хорошее впечатление. Она выполнена на высоком научном уровне, результаты опубликованы в 7 статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, выводы аргументированы и соответствуют полученным результатам. В диссертации содержится решение важной научной задачи — характеристики функций и межмолекулярных взаимодействий ключевых белков мисматч-репарации из нескольких видов бактерий. По своей актуальности, значимости и новизне полученных результатов рассматриваемая диссертационная работа отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности «1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки)» и 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, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Монахова Майя Викторовна заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности «1.4.9. Биоорганическая химия (химические науки)».

Заведующий лабораторией геномной и белковой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), чл.-корр. РАН, д. б. н.

Жарков
Дмитрий Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

1 ноября 2023 г.