

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр

физико-химической медицины
имени академика Ю. М. Лопухина
Федерального медико-биологического агентства»,
д.б.н., чл.-корр. РАН, профессор РАН
М.А. Лагарькова
«21» августа 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр физико-химической
медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-
биологического агентства»**

Диссертационная работа Павловой Юлии Ивановны "G-квадруплексы суперэнхансеров и приграничных участков хроматиновых доменов как регуляторы транскрипции" выполнена в лаборатории структуры и функций биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России).

В период подготовки диссертации соискатель Павлова Юлия Ивановна работала в ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России в должности младшего научного сотрудника лаборатории структуры и функций биополимеров с декабря 2021 года по настоящее время.

Кроме того, в период с 2021 по 2025 год обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» (МФТИ) по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01 – биологические науки. Базовая кафедра при обучении и выполнении диссертационной работы располагалась в ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России.

В 2021 году Павлова Юлия Ивановна окончила с отличием МФТИ по направлению подготовки 03.04.01 Прикладная математики и физика.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2025 г. МФТИ.

Научный руководитель - доктор химических наук, Варижук Анна Михайловна, заведующий лабораторией структуры и функций биополимеров ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России.

По итогам рассмотрения диссертации "G-квадруплексы суперэнхансеров и приграничных участков хроматиновых доменов как регуляторы транскрипции" принято следующее **заключение:**

Актуальность и практическая значимость

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена необходимостью учета непромоторных G-квадруплексов (G4) при прогнозировании и интерпретации эффектов G4-стабилизирующих лигандов, часть которых проходит клинические исследования в качестве противоопухолевых средств. В работе Павловой Ю.И. рассмотрены два типа цис-регуляторных элементов, обогащенных G4 наряду с промоторами онкогенов: суперэнхансеры с кластерами бромодоменсодержащего белка BRD4 и приграничные участки хроматиновых доменов с кластерами белка-инсулятора CTCF. Для обоих предложены гипотезы о роли G4; охарактеризованы взаимодействия G4 с BRD4 и CTCF, а также влияние лигандов на эти взаимодействия. Показано, что известные G4-стабилизирующие лиганды повышают и понижают вероятность связывания

G4 с CTCF и BRD4 соответственно, т.е. укрепляют G4-богатые границы хроматиновых доменов и подавляют активность G4-богатых суперэнхансеров. Практическая значимость этих результатов состоит в том, что они позволяют точнее прогнозировать инициируемые лигандами изменения транскрипции в различных типах клеток при наличии данных о распределении G4 в геноме.

Достоверность результатов и личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено Павловой Ю.И. в соавторстве при ее непосредственном участии. Ею лично проделана большая часть экспериментальной работы с использованием оптических методов, электрофоретических методов и микроскопии, а также реконструирование нуклеосом, иммунопреципитация хроматина и биоинформатический анализ данных. В пользу достоверности результатов диссертационного исследования говорит сходимость данных, полученных независимыми методами; наличие необходимых контролей; полнотой и корректностью статистического анализа. Протоколы всех экспериментов, выполненных автором лично, детально изложены в разделе «Материалы и методы», описание прочих экспериментов представлено в публикациях по теме работы; ссылки приведены в тексте диссертации.

Соответствие заявленной специальности и новизна работы

В диссертационном исследовании Павловой Ю.И. затронута проблема регуляции транскрипции в геноме человека; она входит в число фундаментальных научных проблем молекулярной биологии, биохимии и биомедицины. В рамках этой проблемы рассматриваются геномные дисрегуляторные элементы, обогащенные гуаниновыми квадруплексами (G4). Данные неклассические структуры ДНК за последние годы стали традиционным объектом молекулярно-биологических исследований, поэтому соответствие работы заявленной отрасли знаний и специальности (1.5.3 - молекулярная биология) не вызывает сомнений. Роль неклассических структур ДНК в промоторах широко известна, тогда как вклад непромоторных

G4 в регуляцию генной экспрессии остается малоизученной. В диссертации Павловой Ю.И. прояснен сам вклад непромоторных G4 и их чувствительность к терапевтическим агентам, что определяет новизну и научную ценность работы.

Полнота изложения материала диссертации в публикациях и корректность цитирования

По материалам работы в рецензируемых научных журналах опубликовано 3 экспериментальные статьи и одна обзорная. Экспериментальные статьи отражают содержание трех разделов главы «Результаты и обсуждение», а именно участие G4 в привлечении CTCF; вклад G4 в поддержании низкой нуклеосомной плотности; роль G4 в удержании BRD4 на участках генома, свободных от нуклеосом, и образовании биоконденсатов BRD4. В обзорной статье освещена биологическая значимость и гипотетические механизмы формирования конденсатов G4-BRD4, а также иных биоконденсатов с G4 в клетке. Таким образом, материалы полно представлены в работах, опубликованных соискателем.

Список опубликованных статей:

1. Tikhonova P., Pavlova Iu., Isaakova E., Tsvetkov V., Bogomazova A., Vedekhina T., Luzhin A., Sultanov R., Severov V., Klimina K., Kantidze O., Pozmogova G., Lagarkova M. and Varizhuk A. DNA G-quadruplexes contribute to CTCF recruitment // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, № 13. P. 7090. DOI: 10.3390/ijms22137090.
2. Pavlova Iu., Barinov N., Severov V., Iudin M., Vedekhina T., Larin A., Babenko V., Aralov A., Gnuchikh E., Sardushkin M., Klinov D., Tsvetkov V., Varizhuk A. Modeling G4s in chromatin context confirms partial nucleosome exclusion and reveals nucleosome disrupting effects of the least selective G4 ligands// *Biochimie*. 2023. Vol. 204. P. 8–21. DOI: 10.1016/j.biochi.2022.08.016.
3. Pavlova Iu., Iudin M., Surdina A., Severov V., Varizhuk A. G-

Quadruplexes in Nuclear Biomolecular Condensates// Genes (Basel). 2023. Vol. 14, № 5. P. 1076. DOI: 10.3390/genes14051076.

4. Pavlova Iu., Ivanova O., Iudin M., Surdina A., Barinov N., Bogomiakova M., Oreshkov S., Shenkarev Z., Severov V., Klinov D., Shender V., Bogomazova A., Lagarkova M., Varizhuk A., Tsvetkov V. G-quadruplexes as potential traps for superenhancer marker BRD4: ligand-sensitive binding and coseparation in vitro // Nucleic Acids Res. 2025. Vol. 53, № 14. P. gkaf726. DOI: 10.1093/nar/gkaf726

Основные положения диссертационной работы были представлены на следующих российских и международных конференциях: The International Society of Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 26-28 August 2021, Virtual forum; INTERACTION WINS, (Innovative ThERapeutiC Targets In nOn-canonical Nucleic acids structures Winter InterNational School 2021), 23-26 November 2021, Virtual winter school; Итоговая научно-практическая конференция, посвященная присвоению ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России» имени академика РАН Ю. М. Лопухина, 21-22 декабря 2021 г, Москва; Научная конференция молодых ученых ФГБУ ФНКЦ ФБМА России, 20-21 апреля 2022 г, Москва; III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. 3-7 октября 2022 г, Сочи; III межвузовская студенческая конференция. Студенческий биохимический форум – 2023. 12–13 марта 2023 г, Москва; 65-я Всероссийская научная конференция МФТИ в честь 115-летия Л. Д. Ландау, 3–8 апреля 2023 г, Москва; Биокатализ – 2023. 13-ая Международная научная конференция. 25-29 июня 2023 г, Суздаль; Научная конференция молодых учёных ФБГУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФБМА России, 21-22 мая 2024 г, Москва.

Проведенные исследования выполнялись в рамках государственного задания ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России «Шаперон» 17.002.24.800.

Диссертация "G-квадруплексы суперэнхансеров и приграничных

участков хроматиновых доменов как регуляторы транскрипции" Павловой Юлии Ивановны является научно-квалификационной работой, соответствует критериям, предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

Заключение принято на заседании открытого семинара отдела клеточной биологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России.

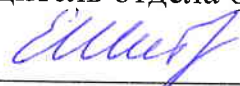
Присутствовало на заседании 18 человек, в том числе докторов биологических наук – 2 человека, докторов химических наук – 1 человек, кандидатов наук – 10 человек. Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 21/08-25 от 21 августа 2025.

Председатель открытого семинара:

д.б.н. заведующий лабораторией молекулярной

генетики микроорганизмов, руководитель отдела биомедицины и геномики

Шитиков Егор Александрович


21.08.2025