

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Павловой Юлии Ивановны «G-квадруплексы суперэнхансеров и приграничных участков хроматиновых доменов как регуляторы транскрипции»

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Диссертационная работа Ю.И. Павловой посвящена актуальной и современной проблеме молекулярной биологии – изучению роли непроторных G-квадруплексных (G4) структур ДНК в регуляции транскрипции в контексте трехмерной организации генома. Исследование сфокусировано на их влиянии на функционирование суперэнхансеров и формирование границ транскрипционных доменов через взаимодействие с ключевыми регуляторными белками BRD4 и CTCF соответственно.

Актуальность темы не вызывает сомнений. В то время как роль проторных G4 достаточно изучена, их функции за пределами проторов исследованы недостаточно. Данная работа восполняет этот пробел, углубляя понимание механизмов эпигенетической регуляции и открывая новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на корректировку экспрессии генов при онкологических заболеваниях.

Работа обладает как научной, так и практической значимостью и отличается новизной. Автором впервые комплексно исследована роль G4 как функциональных элементов суперэнхансеров и граничных участков хроматиновых доменов. Показано, что на границах хроматиновых доменов эти вторичные структуры ДНК могут привлекать белок-инсулятор CTCF, а в суперэнхансерах – обеспечивать удержание BRD4 и образование биоконденсатов. Экспериментально доказано, что G4 препятствуют сборке нуклеосом, создавая открытые участки ДНК для связывания регуляторных факторов. Существенным результатом является демонстрация того, что G4-богатые суперэнхансеры удерживают BRD4 независимо от наличия ацетилированных нуклеосом – классического сайта связывания BRD4, что объясняет чувствительность этих суперэнхансеров к G4-лигандам и устойчивость к классическим ингибиторам BRD4 – миметикам ацетилированных гистонов. Эти результаты имеют важное практическое значение и указывают на целесообразность комбинированного применения G4-лигандов и ингибиторов BRD4 в противоопухолевой терапии.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне, с использованием современных методов, адекватных поставленной цели, таких как поверхностный

плазмонный резонанс, микромасштабный термофорез, спектральные методы, флуоресцентная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, ChIP-seq, ChIP-qPCR и биоинформатические методы. Полученные данные обработаны с помощью адекватных статистических приемов и не вызывают возражений.

Поставленные задачи решены комплексно, начиная от модельных систем *in vitro* и заканчивая экспериментами на клеточных линиях, что обеспечивает достоверность и убедительность полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, логически вытекают из полученных результатов, являются обоснованными и подтвержденными экспериментальными данными. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных периодических изданиях. Основные положения диссертационной работы были представлены на 9 российских и международных конференциях.

Отмечая несомненные достоинства диссертации Павловой Ю.И. в ходе чтения автореферата возникли незначительные замечания:

- Негативное влияние G4 на образование нуклеосом показано наглядно и не вызывает сомнений, но требует аккуратного уточнения трактовка результатов экспериментов, представленных на Рис.3Б. Автором утверждается, что ацетилированная нуклеосома, содержащая G4, менее стабильна по сравнению с контрольной и диссоциирует на третьи сутки инкубации. При этом общая убыль доли ДНК, находящейся в комплексе с гистоновым октамером кажется сопоставимой для контрольной нуклеосомы и нуклеосомы, содержащей G4 в линкерной области (35% и 37% соответственно). Кроме того, изначально более низкая концентрация нуклеосомных частиц в образце, содержащем нуклеосому с G4, может негативно сказаться на их стабильности.

- Панель В Рис.3 нуждается в аннотации. Неподготовленному читателю не очевидно, визуализируется ли G4 методом АСМ? Чему соответствует «утолщение» на ДНК в образце с G4 и расплывчатый объект в образце с G4-содержащими нуклеосомами?

Вышеуказанные замечания не ставят под сомнение выводы и научную значимость работы. Сведения, представленные в автореферате, позволяют сделать заключение о том, что диссертация Павловой Ю.И. представляет собой завершённое научное исследование, содержащее новые результаты в области молекулярной биологии. По актуальности, достоверности и новизне исследования и полученных результатов, значимости выводов для науки и практики диссертация отвечает требованиям пп. 9-11 и 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения

ученых степеней» с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2025, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Кандидат биологических наук,
научный сотрудник Института
химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН

 Т. А. Куркина

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
Телефон: (383) 363-51-50



Подпись Куркиной Т.А.
заверено.

зам. директора по научной работе
к.к.и. Песчанов И.Р.



30.10.2025