

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 актуальному и перспективному направлению современной молекулярной биологии — роли G-квадруплексов (G4) в пространственной организации хроматина и регуляции транскрипции. Работа выполнена на высоком научном уровне и вносит значительный вклад в понимание эпигенетических механизмов управления транскрипцией.

Актуальность темы не вызывает сомнений. Несмотря на признанную роль промоторных G4 в регуляции онкогенов, непромоторные G4, особенно в контексте суперэнхансеров (SE) и границ топологически ассоциированных доменов (ТАДов), оставались малоизученными. Ю.И. Павлова охарактеризовала роль таких G4, применив биоинформатический анализ и современные биохимические и биофизические методы.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые показано взаимодействие G4 с маркерами ТАДов и SE. Установлено высокое сродство белка-инсулятора CTCF к геномным G4, сопоставимое с его аффинностью к консенсусному дуплексному мотиву, что указывает на прямое участие G4 в формировании хроматиновых петель и демаркации ТАДов. Продemonстрировано, что G4 в линкерной ДНК препятствуют сборке нуклеосом, в том числе ацетилированных, и снижают их стабильность. Этот результат объясняет, каким образом G4 открывают транскрипционным факторам доступ к дуплексным мотивам связывания. Впервые показана способность G4 инициировать разделение фаз «жидкость-жидкость» с BRD4 и формировать биомолекулярные конденсаты *in vitro*. Этот результат вносит вклад в понимание организации транскрипционных хабов в G4-богатых SE. Установлено, что G4-лиганды по-разному влияют на взаимодействие G4 с различными транскрипционными факторами: лиганды стабилизируют комплекс CTCF-G4, но ингибируют связывание BRD4-G4 и образование конденсатов. Это имеет ключевое значение для прогнозирования терапевтических эффектов и побочных действий G4-лигандов.

Методология исследования рациональна; задачи последовательно вытекают из цели, выбор подходов к их решению обоснован. Автор использовал широкий спектр современных методов: микромасштабный термофорез (MST), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), спектроскопию кругового дихроизма (КД), иммунопреципитацию хроматина с секвенированием (ChIP-seq), флуоресцентную микроскопию с FRAP, атомно-силовую микроскопию (АСМ), молекулярное моделирование и биоинформатический анализ. Использование взаимодополняющих методов обеспечила достоверность полученных результатов.

Теоретическая значимость работы определяется тем, что она углубляет представления о механизмах G4-опосредованной 3D-организации генома и регуляции транскрипции. **Практическая ценность** заключается в обосновании новых терапевтических стратегий для противоопухолевой терапии, в частности, целесообразности комбинированного применения G4-лигандов и ингибиторов BRD4 для подавления онкоспецифичной транскрипции. Результаты работы также важны для оценки потенциальных нецелевых эффектов разрабатываемых препаратов, нацеленных на G4.

Публикационная активность автора соответствует требованиям ВАК. Основные результаты диссертации изложены в 4 рецензируемых научных статьях, в том числе в высокорейтинговых международных журналах («Nucleic Acids Research», «International Journal of Molecular Sciences», «Biochimie»). Материалы работы были представлены на 9 российских и международных конференциях.

Наряду с несомненными достоинствами работы, следует отметить некоторые аспекты, которые могли бы быть раскрыты более подробно.

1. В автореферате можно было бы более подробно осветить зависимость наблюдаемых эффектов от топологии изучаемых G4-структур (параллельная, антипараллельная, гибридная), учитывая ее потенциальное влияние на аффинность взаимодействий с белками и лигандами.
2. Желательно более развернутое обоснование выбора конкретных клеточных линий для изучения именно G4-богатых суперэнхансеров, характерных для онкологических заболеваний.
3. Хотя в целом автореферат оформлен приемлемо, на рисунке 9 (стр. 25) бросается в глаза смещение дуг, соответствующих хроматиновым петлям, и сами дуги плохо пропечатаны.

Приведенные замечания не носят принципиального характера и не умаляют ценности полученных результатов.

Автореферат достаточно полно отражает структуру и содержание диссертации. Цели, задачи, методы, основные результаты и выводы сформулированы чётко. Положения, выносимые на защиту, убедительно обоснованы и подкреплены экспериментальными данными. Диссертационная работа Ю.И. Павловой представляет собой завершённое научное исследование, отвечающее всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Соискатель демонстрирует глубокие знания в заявленной области и владение современными экспериментальными методами. Диссертация заслуживает высокой оценки, а ее автор – присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук.

*Матюгина Елена Сергеевна, старший научный сотрудник,
кандидат химических наук*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук*

Адрес: ГСП-1, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН

Телефоны для справок: 8(499)135-23-11, 8(499)135-11-60

Факс: 8 (499) 135-14-05 e-mail: isinfo@imb.ru

