

ОТЗЫВ

Научного руководителя, кандидата биологических наук,
доцента кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
Малюченко Наталии Валерьевны на диссертационную работу Кошкиной Дарьи Олеговны
на тему: «Пионерная функция PARP1 в организации хроматина: структурные
перестройки нуклеосом и эффекты ингибиторов PARP», представленную на соискание
учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. – Биомеханика и
биоинженерия

В диссертационной работе Кошкиной Дарьи Олеговны представлено комплексное исследование пионерной функции PARP1 в организации хроматина, его влияния на структурные перестройки нуклеосом и хроматосом, а также роли ингибиторов PARP в модуляции этих процессов. Структура и динамика нуклеосом определяют доступность ДНК для транскрипции, репликации и репарации, поэтому полученные результаты важны для понимания фундаментальных механизмов регуляции генома и молекулярных основ противоопухолевой терапии. Работа выполнена на высоком научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по биологическим наукам.

Кошкина Д.О. закончила обучение на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (бакалавриат, магистратура, аспирантура), последовательно развивая свою научную деятельность в области биоинженерии, молекулярной биологии и структуры хроматина. По теме диссертации Кошкина Д.О. ведет работу в течение ряда лет и имеет значительный задел для продолжения исследований в этом направлении. За время работы в лаборатории она принимала участие в выполнении научно-исследовательских проектов, вносила существенный вклад в постановку и реализацию экспериментальных задач. Под её научным сопровождением выполнялись учебно-исследовательские работы студентов, что свидетельствует о сформировавшихся навыках наставничества и педагогической деятельности.

Диссертационная работа основана на современных методах биохимии, молекулярной и структурной биологии: реконституции нуклеосом и хроматосом *in vitro* с заданной длиной линкерной ДНК и составом гистонов, включая варианты, экспрессии и очистки рекомбинантных белков (PARP1 и p53DBD), а также анализе нуклеопротеиновых комплексов. Автор продемонстрировала высокую квалификацию в постановке и проведении сложных экспериментов, умении подбирать адекватные методические подходы и корректно интерпретировать полученные результаты.

В диссертационной работе показано, что PARP1 индуцирует перестройку нуклеосом по всей длине ДНК, включая коровую и линкерные области, приводя к сближению линкерной ДНК и расширению коровой части нуклеосомы. Эти эффекты выявлены на нуклеосомах, собранных из рекомбинантных гистонов без посттрансляционных модификаций, что подчеркивает универсальный характер наблюдаемых изменений. Важным результатом является демонстрация способности PARP1 вытеснять линкерный гистон H1.0 из хроматосом *in vitro* даже в отсутствие каталитической активности самого фермента; при этом эффективность вытеснения существенно зависит от длины линкерной ДНК, реализуясь при коротких линкерах и практически исчезая при их удлинении.

Отдельное место в работе занимает исследование взаимодействия PARP1 и белка p53 в составе нуклеосом различного типа, включая нуклеосомы с вариантом H2A.Z. Кошкиной Д.О. показано, что в H2A.Z-содержащих нуклеосомах PARP1 образует устойчивые комплексы с p53, тогда как в нуклеосомах без H2A.Z PARP1 и p53 преимущественно формируют отдельные комплексы с хроматином.

На основе полученных данных автором высказано предположение, что пионерная активность PARP1 может обеспечивать доступ к коровой ДНК для направляемых ДНК-связывающих платформ, включая каталитически неактивный комплекс dCas9-sgRNA. Показано, что после реорганизации нуклеосомы под действием PARP1 участок ДНК, изначально локализованный в коровой части, становится доступным для посадки dCas9, что подчёркивает прикладной потенциал выявленных структурных перестроек хроматина.

Материалы диссертации Кошкиной Д.О. отражены в публикациях в рецензируемых научных журналах и докладах на российских и международных конференциях, что свидетельствует о признании результатов научным сообществом и их актуальности.

Таким образом, диссертационная работа Кошкиной Дарьи Олеговны «Пионерная функция PARP1 в организации хроматина: структурные перестройки нуклеосом и эффекты ингибиторов PARP» является завершённым самостоятельным научным исследованием, содержит совокупность новых результатов, обладающих научной и практической значимостью, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности.

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. – Биомеханика и биоинженерия в диссертационном совете МГУ.015.10 МГУ имени М.В. Ломоносова.

к.б.н., доцент кафедры биоинженерии
биологического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова



Малюченко Н.В.

ПО
ЗА
Док

енко Н.В.