

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

Диссертационной работы Кошкиной Дарьи Олеговны «**Пионерная функция PARP1 в организации хроматина: структурные перестройки нуклеосом и эффекты ингибиторов PARP**», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10 Биомеханика и биоинженерия.

В настоящее время изучение пионерных факторов транскрипции, способных реорганизовывать плотно упакованный хроматин, является одной из наиболее интересных и передовых задач биоинженерии и молекулярной биологии в целом. Особый интерес представляет белок PARP1, традиционно рассматриваемый как сенсор разрывов ДНК, однако в последние годы накапливаются данные о его способности к реорганизации нуклеосом. Диссертационная работа Дарьи Олеговны сфокусирована на раскрытии молекулярных механизмов пионерной функции PARP1, оценке его взаимодействия с регуляторными факторами (такими как p53 и dCas9), а также на разработке бескеточной системы для анализа действия ингибиторов PARP, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение для создания новых терапевтических стратегий.

В работе были использованы современные методы молекулярной биофизики и биохимии, включая *in vitro* системы на основе реконструированных нуклеопротеиновых комплексов. Основными модельными объектами служили позиционированные нуклеосомы с каноническим гистоновым октамером и его вариантным вариантом H2A.Z, а также хроматосомы, содержащие линкерный гистон H1.0. Дизайн экспериментов с использованием spFRET и гель-шифт анализа обоснован в работе и позволяет детально охарактеризовать конформационные изменения. В результате работы была детально охарактеризована пионерная активность PARP1. Продемонстрирована универсальность этого эффекта: PARP1 реорганизует нуклеосомы независимо от последовательности ДНК, источника гистонов и наличия их посттрансляционных модификаций. Показана повышенная эффективность реорганизации H2A.Z-содержащих нуклеосом, а также способность PARP1 конкурировать с линкерным гистоном H1.0 за связывание с нуклеосомой. Выявлена способность PARP1 формировать платформу для рекрутирования регуляторных белков: в частности, показано, что PARP1 обеспечивает доступ dCas9 к нуклеосомной ДНК и кооперируется с p53 при связывании с H2A.Z-содержащими нуклеосомами. В работе проведена комплексная оценка механизмов действия клинически значимых ингибиторов PARP (олапариб, талазапариб, велипариб) на нуклеосомном уровне, а также охарактеризован альтернативный механизм ингибирования ресвератролом, не связанный с траппингом фермента.

Автореферат диссертации Кошкиной Дарьи Олеговны соответствует содержанию диссертационной работы и её основным положениям. Автореферат изложен на 25 страницах машинописного текста и имеет следующую структуру: общая характеристика работы, изложение основного содержания работы, включающее материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, выводы, а также список опубликованных работ соискателя и список сокращений. Основные результаты исследования хорошо иллюстрированы рисунками и схемами, что облегчает восприятие материала.

Результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах соискателя в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ, из которых 4 статьи индексируются в международных базах Web of Science и Scopus (включая журналы с высоким импакт-фактором, такие как *Cells* и *Acta Naturae*).

Принципиальных критических замечаний к автореферату и к работе не имею.

Таким образом, диссертационная работа Кошкиной Дарьи Олеговны на тему «Пионерная функция PARP1 в организации хроматина: структурные перестройки нуклеосом и эффекты ингибиторов PARP» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 16.10.2024 г. N 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10 Биомеханика и биоинженерия.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета МГУ.015.10 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Кандидат биологических наук
исполняющий обязанности заведующего
Трансляционной медицины, ФГАОУ
(Пироговский университет)

биология, клеточная биология),
программирования НИИ
Пирогова Минздрава РФ

Дашинимаев Эрдэм Баирович
«22» 06 2026 г.

Подпись Э.Б. Дашинимаева
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
(Пироговский университет), Кандидат медицинских наук

вна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Пироговский университет)

117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6

Тел.: +7 (495) 434-03-29

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Сайт: <https://rsmu.ru/>