

«УТВЕРЖДАЮ»

директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Институт
молекулярной и клеточной биологии Сибирского
отделения Российской академии наук»

д.б.н. А.С. Демаков

26 сентября 2025



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Кабировой Эвелины Максимовны «Влияние пространственной организации хроматина на экспрессию генов в локусе *Kit* мыши», представленную в диссертационный совет 24.1.239.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. - Генетика.

Диссертация Кабировой Э.М. посвящена изучению механизмов, определяющих пространственную организацию хроматина в контексте регуляции экспрессии генов локуса *Kit* мыши. Актуальность работы обусловлена выбранным направлением исследования, а именно изучением принципов пространственной организации хроматина, ее функциональной роли и причинно-следственных связях в контексте регуляции генов.

Научная новизна заключается в детальном изучении пространственной организации хроматина локуса *Kit* мыши в различном тканеспецифичном контексте. Выбранная экспериментальная модель позволила впервые исследовать влияние нарушения границы топологически ассоциированных доменов (ТАД) на экспрессию генов локуса *Kit* параллельно в трех различных типах клеток организма мыши.

Теоретическая и практическая значимость работы обусловлена изучением фундаментальных аспектов эпигенетической регуляции экспрессии генов, а также применением подходов генетического редактирования для функциональной оценки влияния модуляции пространственной организации хроматина на экспрессию генов. Полученные результаты могут быть полезны в рамках исследования генетических заболеваний, связанных с нарушением пространственной организации хроматина, а также для разработки стратегий их терапии.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждения и выводы. Диссертация содержит 110 страниц текста, 25 рисунков и 6 таблиц. В разделе «Введение» сформулированы цели и задачи исследования, освещена актуальность, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость. Обзор литературы детально описывает принципы функционирования регуляторных элементов генома, механизмы формирования и поддержания пространственной организации хроматина, методы ее исследования, а также обосновывает выбранную экспериментальную модель. Возможно, для более полного понимания практической важности работы, подраздел обзора литературы, посвященный возможным патологическим последствиям нарушения границ ТАД, можно было бы несколько расширить и рассмотреть более подробно нарушения функции ключевого инсуляторного белка CTCF и изменение структуры ТАД при онкологических заболеваниях, а также патологиях, обусловленных экспансией нуклеотидных повторов.

Раздел «Материалы и методы» подчеркивает высочайший технический уровень проведенной работы и содержит описание широкого спектра использованных в работе методов, таких как рутинные подходы в области молекулярной биологии и работы с культурами клеток, направленное генетическое редактирование, методы высокопроизводительного геномного анализа - иммунопреципитация хроматина, метод *сHi-C*, *RNA-seq*, а также методологию биоинформатического анализа. Детализация описания методик достаточна для воспроизведения основных экспериментов.

Раздел «Результаты» начинается с экспериментального анализа паттерна экспрессии генов локуса *Kit* и пространственной организации хроматина в его области в трех

типах клеток – тучных клетках, меланоцитах и эмбриональных фибробластах (ЭФМ). Выявлены тканеспецифичные особенности, в том числе установлена локализация потенциальных энхансеров. Для дальнейших исследований, путем направленного геномного редактирования, была создана серия линий мышей, несущих делеции ключевых сайтов связывания инсуляторного белка CTCF в области исследуемого локуса, а также получены необходимые клеточные линии. Расположение сайтов связывания CTCF (CBS) в области гена *Pdgfra* не позволило создать делецию, приводящую к удалению всех CBS и изменению пространственной структуры, а также паттерна экспрессии генов в составе локуса. Удаление CBS на границе генов *Kit* и *Kdr* приводило к слиянию ТАД и вызвало тканеспецифичную активацию *Kdr* в меланоцитах, но не в тучных клетках. Влияние разрушения границы ТАД на активацию экспрессии *Kdr* было также подтверждено *in vivo*. Полученные данные подчеркивают принципиальную важность тканеспецифичного эпигенетического контекста в регуляции генов.

Вместе с тем, остается не до конца освещенными ряд вопросов:

- 1) Влияние делеции в области гена *Pdgfra* на пространственную организацию локуса и паттерн экспрессии генов было исследовано только в ЭФМ, вместе с тем гены *Pdgfra* и *Kit* демонстрируют контрастную экспрессию также в меланоцитах и тучных клетках. В связи с этим выбор исключительно ЭФМ в качестве модели изучения в указанном эксперименте представляется не до конца ясным;
- 2) В работе показан эффект изменения экспрессии генов *Kit* и *Kdr* на изменение окраски мыши, однако его проявление достаточно слабое, каково возможное объяснение такого эффекта?
- 3) В работе исследована встречаемость отдельных эпигенетических модификаций в области исследуемых ТАД, мог ли анализ геномного распределения иных модификаций и регуляторных белков (H3K4me1, P300 и проч.) позволить выявить потенциальные функциональные отличия границ ТАД и регуляторных элементов в их составе?

Вместе с тем, отмеченные замечания не снижают высокого качества работы Эвелина Максимовны. Диссертационная работа Кабировой Эвелины Максимовны «Влияние

пространственной организации хроматина на экспрессию генов в локусе *Kit* мыши», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук и установленным «Положениям о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. - Генетика.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и одобрен на семинаре лаборатории геномики ИМКБ СО РАН, протокол №1 от 24 сентября 2025.

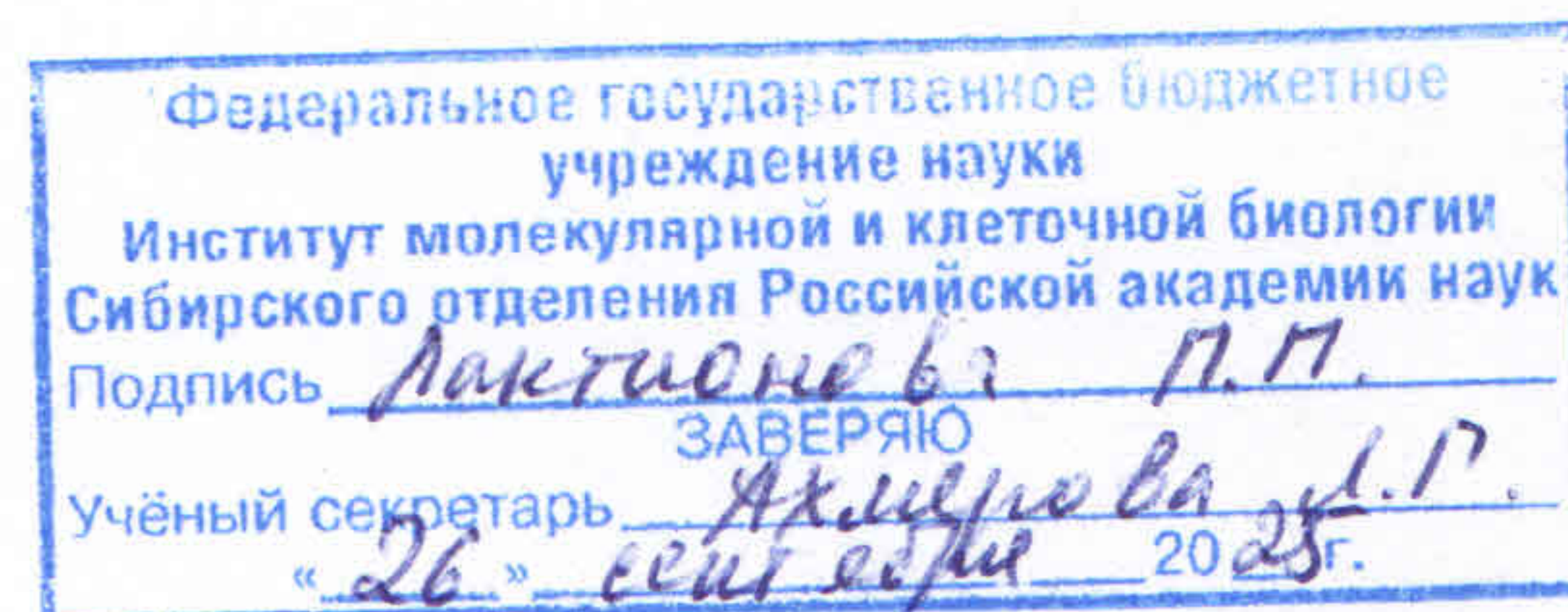
Отзыв подготовил: старший научный сотрудник лаборатории геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (ИМКБ СО РАН)

Кандидат биологических наук

laktionov@mcb.nsc.ru



Лактионов Петр Павлович



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева 8/2

Телефон: +7 (383) 363-90-42

Факс: +7 (383) 363-90-78

info@mcb.nsc.ru