

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА МГУ.03.01
ПО ЗАЩИТЕ ДОКТОРСКИХ И КАНДИДАТСКИХ ДИССЕРТАЦИЙ ПО
СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ 03.01.03 – МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ (БИОЛОГИЧЕСКИЕ
НАУКИ); 03.02.02 – ВИРУСОЛОГИЯ (БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ) МОСКОВСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

решение диссертационного совета от 14 декабря 2017 г. № 14

О присуждении **Валиевой Марии Евгеньевне**, гражданке РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние белкового комплекса FACT (Facilitates Chromatin Transcription) на структуру хроматина» по специальностям 03.01.03 – «молекулярная биология», принята к защите 26 октября 2017 г., протокол № 29 диссертационным советом МГУ.03.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям 03.01.03 – молекулярная биология (биологические науки); 03.02.02 – вирусология (биологические науки) Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, 119234, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, д.1, стр.12, приказ МГУ № 1655 от 30.12.2016 г. и № 699 от 08.06.2017г.

Соискатель, **Валиева Мария Евгеньевна** 1992 года рождения, в 2010 году поступила на биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, а в 2015 году с отличием его окончила по специальности «биохимия». В 2017 году досрочно сдала все необходимые экзамены для досрочного окончания аспирантуры биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация «Влияние белкового комплекса FACT (Facilitates Chromatin Transcription) на структуру хроматина» на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена на базе кафедры биоинженерии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Научный руководитель – Студитский Василий Михайлович, ведущий научный сотрудник кафедры биоинженерии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Карпов Вадим Львович, чл.-корр. РАН, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук»;

Колесников Александр Александрович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры молекулярной биологии МГУ имени М.В.Ломоносова;

Мазина Марина Юсуповна, кандидат биологических наук, научный сотрудник группы динамики транскрипционных комплексов ФГБУН «Институт биологии гена РАН»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются ведущими специалистами в изучении структуры ДНК.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе 5 статей в российских рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 2 статьи в международных журналах, входящих в базу данных Web of Science, Scopus, и 4 материала российских и международных конференций.

Наиболее значительные работы:

1) **M.E. Valieva**, G.A. Armeev, K.S. Kudryashova et al. Large-scale atp-independent nucleosome unfolding by a histone chaperone // Nature Structural and Molecular Biology. — 2016. — Vol.23. № 12. P. 1111–1116. DOI: 10.1038/nsmb.3321

2) **M.E. Valieva**, N.S. Gerasimova, K.S. Kudryashova et al. Stabilization of nucleosomes by histone tails and by fact revealed by spfret microscopy // Cancers. — 2017. — Vol. 9, no. 1. P. 3. DOI: 10.3390/cancers9010003

3) **M.E. Valieva**, A.V. Feofanov, V.M. Studitsky. Histone chaperones: Variety and functions // Moscow University biological sciences bulletin. — 2016. — Vol. 71, no. 3. — P. 165–169. DOI: 10.3103/S0096392516030123

На автореферат диссертации поступило 3 отзыва:

от **Герасимова Евгения Сергеевича**, кандидата биологических наук, научного сотрудника кафедры молекулярной биологии биофака МГУ имени М.В.Ломоносова;

от **Золотарева Николая Александровича**, кандидата биологических наук, научного сотрудника группы Молекулярной организации генома ФГБУН «Институт биологии гена РАН»;

от **Есюниной Дарьи Михайловны**, кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника Лаборатории молекулярной генетики микроорганизмов Института молекулярной генетики РАН.

— Все отзывы положительные, замечания носят редакционный характер.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований изучены структурные перестройки в нуклеосоме, вызываемые дрожжевым и человеческим комплексами FACT. В работе впервые показано значительное АТФ-независимое

и полностью обратимое разворачивание нуклеосомной ДНК под действием белкового комплекса FACT. Известно, что данный комплекс участвует во множестве хроматин-зависимых процессов в клетке. Таким образом, в ходе исследования впервые описаны непосредственные воздействия FACT на нуклеосомную ДНК, которые, вероятно являются частью структурных изменений во время транскрипции, репликации и репарации ДНК эукариот. Настоящая работа демонстрирует принципиальную возможность АТФ-независимого ремоделирования нуклеосомы шаперонами гистонов и открывает новую тематику в области исследований реорганизации хроматина. Также разработана модельная система для изучения стабилизирующей нуклеосому активности шаперонов гистонов. Проведенные Валиевой М.Е. исследования вносят важный вклад в понимание механизмов работы шаперона гистонов FACT.

Практическое значение полученных соискателем результатов заключается в идентификации механизма кураксин-зависимого закрепления комплекса FACT в хроматине, что может помочь в дальнейшем изучении принципа действия данных противораковых препаратов в клетке.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую воспроизводимость результатов исследования; проведено сравнение авторских данных и результатов, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Данные автора дополняют и развивают понимание работы FACT, сложившееся в ходе независимых исследований по рассматриваемой тематике.

В диссертационной работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, в частности spFRET микроскопия и электронная микроскопия.

Положения, выносимые на защиту:

- Отдельно взятые субъединицы дрожжевого белкового комплекса FACT (Spt16/Pob3 и Nhp6) не изменяют структуру нуклеосомной ДНК. Субъединицы Spt16/Pob3 в присутствии избытка Nhp6 вызывают значительное, АТФ-независимое раскручивание нуклеосомной ДНК.
- Результаты исследования позволяют предположить, что FACT-опосредованное раскручивание нуклеосом происходит одномоментно по всей длине нуклеосомной ДНК по принципу «все или ничего». Мутации в дрожжевом комплексе FACT, ухудшающие его функционирование *in vivo* также ухудшают реорганизацию нуклеосомы *in vitro*. Компенсаторные мутации в октамере гистонов, нивелирующие мутантный фенотип FACT *in vivo*, работают аналогичным образом *in vitro*. Результаты исследования позволяют предположить наличие FACT-зависимой реорганизации нуклеосом *in vivo*.
- Белковый комплекс FACT человека не обладает способностью реорганизовывать нуклеосому в отсутствие вспомогательных факторов. Человеческий белковый комплекс FACT

стабилизирует нуклеосомную ДНК и для этой активности важно наличие STD и/или HMG доменов субъединицы SSRP1.

- Белковый комплекс FACT человека индуцирует разворачивание нуклеосомной ДНК по аналогии с дрожжевым комплексом: в присутствии избытка дрожжевого белка Nhr6 или препаратов кураксинов. Полученные результаты позволяют предположить, что реорганизация нуклеосомы белковым комплексом FACT – консервативный процесс, который осуществляется данным фактором по отношению к нуклеосомам с измененной структурой нуклеосомной ДНК. Изменения в структуре нуклеосомной ДНК могут происходить в результате связывания HMG-подобных белков или ДНК-интеркаляторов, таких как кураксины.

Личный вклад соискателя состоит в постановке задач, планировании экспериментов, обработке и интерпретации результатов экспериментов, представлении и апробации результатов исследования на конференциях, подготовке научных публикаций по выполненной работе. Все эксперименты, представленные в работе, выполнены лично соискателем, кроме компьютерного моделирования и электронной микроскопии, которые были выполнены соискателем в сотрудничестве.

На заседании 14 декабря 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить **Валиевой Марии Евгеньевне** учёную степень кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации – 03.01.03 – молекулярная биология, 4 докторов наук по специальности 03.02.02 – вирусология, участвовавших в заседании, из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 12 против - 0, недействительных бюллетеней - 0

Зам. председателя диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор,

Морозов С.Ю.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук

Крашенинников И.А.

14 декабря 2017 г.