

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

НАУМЕНКО КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД
об основных результатах выполненной
научно-квалификационной работы

**Мультифункциональный белок YB-1: исследование его роли в
регуляции репарации и репликации ДНК**

Направление подготовки 06.06.01 Биологические науки
Направленность 03.01.03 Молекулярная биология

Аспирант _____ К. Н. Науменко
Научный руководитель _____ академик РАН, профессор, д.х.н. О. И. Лаврик
Научный руководитель _____ к.б.н. М. В. Суханова

Работа выполнена в лаборатории биоорганической химии ферментов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

Научный руководитель:

Лаврик Ольга Ивановна

Академик РАН, профессор, доктор химических наук, заведующая лабораторией биоорганической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск.

Суханова Мария Владиславовна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARPs) образуют обширное семейство белков, насчитывающее 17 представителей [1]. PARP 1-3 – это ДНК-зависимые ферменты, которые активируются в присутствии поврежденной ДНК и участвуют в модуляции клеточных реакций в ответ на генотоксический стресс. Активируясь на повреждениях ДНК, PARP1 и PARP2 катализируют синтез полимера АДФ-рибозы, тем самым осуществляя собственную ковалентную модификацию – авто-поли(АДФ-рибозил)ирование и модификацию других белков-акцепторов – транс-поли(АДФ-рибозил)ирование). В отличие от PARP1 и PARP2, PARP3 катализирует реакцию моно(АДФ-рибозил)ирования белков [2]. Мишенями PARPs преимущественно являются белки, участвующие в поддержании структуры хроматина и в метаболизме ДНК [3]. Из трех PARPs, активируемых поврежденной ДНК, PARP1 является наиболее изученным ферментом. PARP1 синтезирует до 90% всей клеточной поли(АДФ-рибозы) (PAR) в ответ на повреждение ДНК и считается одним из ключевых регуляторов процессов репарации ДНК [1, 4], транскрипции [5], формирования веретена деления [6] и формирования ядрышек [7]. На сегодняшний день около 2389 белков были идентифицированы, как мишени поли(АДФ-рибозил)ирования, которые могут не только модифицироваться PAR, но и напрямую взаимодействовать с поли(АДФ-рибозой), синтезируемой PARPs [3-4, 8-10]. Первоначально было показано, что предпочтительными мишенями для PARPs являются сами поли(АДФ-рибозо)полимеразы и ДНК-связывающие белки, такие как гистоны и факторы репарации ДНК [3, 11]. Позже, с использованием методов масс-спектрометрического анализа для идентификации белков, ассоциированных с поли(АДФ-рибозой), было обнаружено, что многие РНК-связывающие белки могут быть поли(АДФ-рибозил)ированы или взаимодействовать с поли(АДФ-рибозой) в условиях генотоксического стресса [9, 10, 12]. Одним из потенциальных кандидатов на роль белка, локализующегося в месте повреждения ДНК PAR-зависимым путем, или белка-регулятора PARPs активности в условиях генотоксического стресса является мультифункциональный Y-бох-связывающий белок (YB-1). YB-1 был открыт как РНК-связывающий белок [13], однако позже была показана его ассоциация с ДНК- и PAR-зависимыми процессами [14, 15]. В работе [14] было показано поли(АДФ-рибозил)ирование YB-1 *in vitro*, в связи с чем возникает вопрос о возможном влиянии этого белка на поли(АДФ-рибозил)ирование в процессе активации PARP1 на поврежденной ДНК.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы является исследование роли YB-1 в регуляции каталитической активности PARP1. В ходе работы планировалось решить следующие задачи:

- Исследовать влияние YB-1 на активность PARP1 в отсутствие катионов-кофакторов и в присутствии ингибиторов реакции поли(АДФ-рибозил)ирования.
- Исследовать функциональные взаимодействия между YB-1 и PARP1 в присутствии различных типов повреждения ДНК и поли(АДФ-рибозы). Предполагалось изучить характер взаимодействия YB-1 с ДНК и поли(АДФ-рибозой).
- Исследовать влияние YB-1 на продукты реакции автополи(АДФ-рибозил)ирования PARP1 на стадии инициации и элонгации.

Научная новизна полученных результатов. Представленная работа является первым комплексным исследованием механизма влияния РНК-связывающего белка YB-1 на активность PARP1. Полученные данные позволили установить механизм влияния YB-1 на активность PARP1, который реализуется либо через формирование тройного комплекса YB-1-PARP1-ДНК, либо через взаимодействие YB-1 с автополи(АДФ-рибозил)ированной формой PARP1. Проведенное исследование позволяет глубже понять механизмы механизма регуляции PARP1 в присутствии белков, которые способны взаимодействовать как с повреждённой ДНК, так и поли(АДФ-рибозой), формирующейся в процессе активации PARP1.

Практическая значимость работы. На сегодняшний день YB-1 рассматривается как прогностический маркер в отношении агрессивности течения онкологических заболеваний и устойчивости опухолей к химиотерапии [16, 17]. Кроме того, непосредственное участие онкобелка YB-1 в регуляции активности ключевого регулятора процессов репарации фермента PARP1 может играть важную роль в выживаемости злокачественно трансформированных клеток в условиях химио- или радиотерапии. Поэтому результаты, полученные в данной работе, могут иметь большое значение для понимания механизмов развития химиорезистентности клеток опухолей при лечении онкологических заболеваний.

Апробация работы. Публикации. По результатам исследования опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях рекомендованного перечня ВАК и 4 тезисы конференций:

Е. Е. Alemasova, **К. N. Naumenko**, Р. Е. Pestryakov, О. I. Lavrik. Production, purification of the recombinant analog of Y-box-binding protein 1 and its interaction with poly(ADP-ribose), RNA, single- and double-stranded DNAs // Biopolymers and Cell, 2017.

Alemasova, E.E., **Naumenko, K.N.**, Kurgina, T.A., Anarbaev, R.O., Lavrik, O.I. The multifunctional protein YB-1 potentiates PARP1 activity and decreases the efficiency of PARP1 inhibitors // *Oncotarget*, 2018.

Naumenko K.N., Sukhanova M.V., Hamon L., Kurgina T.A., Alemasova E.E., Kutuzov M.M., Pastré D., Lavrik O.I. Regulation of Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 Activity by Y-Box-Binding Protein 1 // *Biomolecules*, 2020.

K. Naumenko, E. Alemasova, O. Lavrik. Interaction of PARP1 and its regulatory protein, YB-1, is modulated by PAR // The 43rd FEBS Congress, 6-13 July 2018, Prague, Czech Republic.

K. Naumenko, E. Alemasova, O. Lavrik. Modulatory effect of PAR on PARP1-YB-1 interactions // *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\ Systems Biology*, 20-25 August 2018, Novosibirsk, Russia.

Науменко К. Н., Алемасова Е. Э., Лаврик О. И.. Взаимодействие между PARP1 и его регуляторным белком YB-1 модулируется PAR // *Биотехнология — медицине будущего*, 29-2 июля 2019, Новосибирск.

Naumenko K.N., Sukhanova M.V., Alemasova E.E., Kurgina T.A., Kutuzov M.M., Lavrik O.I. Y-box-binding protein 1 as regulator of poly(ADP-ribose) polymerase 1 activity // *Systems Biology and Bioinformatics*, 14–20 September 2020, Republic of the Crimea, Russia.

Вклад автора. Представленные экспериментальные данные получены либо автором, либо при его непосредственном участии на всех этапах исследований, включая планирование и проведение экспериментов, обработку, оформление и публикацию результатов. Данные с использованием метода флуоресцентной спектроскопии получены совместно с Т. А. Кургиной. Данные с использованием метода атомно-силовой микроскопии были получены совместно с к.б.н. М. В. Сухановой.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены с использованием рекомбинантных белков PARP1 и УВ-1 человека и модельных ДНК-структур, имитирующих поврежденную ДНК. В работе применены такие методы, как экспрессия, выделение и очистка рекомбинантных белков, электрофоретическое разделение белков и олигонуклеотидов в нативных и денатурирующих условиях, измерение анизотропии флуоресценции для анализа ДНК-белковых комплексов, атомно-силовая микроскопия для визуализации поли(АДФ-рибозил)ированных молекул белков. В таблице 1 представлены условные обозначения и последовательности модельных ДНК-структур, использованных в работе.

Таблица 1. Условные обозначения и схематическое изображение олигонуклеотидов, использованных в работе		
Условное обозначение	Последовательность	
ss32	5'-GGCGATTAAGTTGGGAAACGTCAGGGTCTTCC-3'	
ds55	5'-CGGTATCCACCAGGTCTGAGACAACGATGAAGCCCAAGCCAGATGAAATGTAGTC-3' 3'-GCCATAGGTGGTCTGACTCTGTTGCTACTTCGGGTTCCGGTCTACTTTACATCAG-5'	
mm55	5'-CGGTATCCACCAGGTCTG A GACAACGATGAAGCCCAAGCCAGATGAAATGTAGTC-3' 3'-GCCATAGGTGGTCTGAC G CTGTTGCTACTTCGGGTTCCGGTCTACTTTACATCAG-5'	
Bubble(5)	5'-CGGTATCCACCAGGTC ACUCT CAACGATGAAGCCCAAGCCAGATGAAATGTAGTC-3' 3'-GCCATAGGTGGTCTG ACGCT GTTGCTACTTCGGGTTCCGGTCTACTTTACATCAG-5'	
Bubble(17)	5'-CGGTATCCAC GTCCATACUCTGTGTTG TGAAGCCCAAGCCAGATGAAATGTAGTC-3' 3'-GCCATAGGTG GTCAGACGCTGTGCT ACTTCGGGTTCCGGTCTACTTTACATCAG-5'	
Nick	OH \ / Phosphate	5'-GGCGATAAAGTTGGG AACGTCAGGGTCTTCC-3' 3'-CCGCTATTTCAACCC TTGTCAGTCCCAGAAGG-5'
Gap	OH \ / Phosphate	5'-GGCGATAAAGTTGGG AACGTCAGGGTCTTCC-3' 3'-CCGCTATTTCAACCCTTTGCAGTCCCAGAAGG-5'
3'-Recessed	5'-GGCGATAAAGTTGGG-3' 3'-CCGCTATTTCAACCCTTTGCAGTCCCAGAAGG-5'	
Dumbbell	T-T-GCTTGAAGGCGCTTCGAAGACGG-T-T T-T-CGAACTTCCGCGAAGCTTCTGCC-T-T	
Gap dumbbell	3'-OH \ / 5'-Phosphate	T-T-GCTTGAAGGCG TTCGAAGACGG-T-T T-T-CGAACTTCCGCGAAGCTTCTGCC-T-T
Nick dumbbell	3'-OH \ / 5'-Phosphate	T-T-GCTTGAAGGCG TTCGAAGACGG-T-T T-T-CGAACTTCCGCG AAGCTTCTGCC-T-T

Результаты и обсуждение

Υ-бокс-связывающий белок 1 (ΥВ-1) является классическим РНК-связывающим белком, который всё больше привлекающим внимание исследователей в качестве потенциального участника поддержания стабильности генома [18-24]. Ранее было показано, что ΥВ-1 в норме имеет цитоплазматическую локализацию, но может переходить в ядро в условиях генотоксического воздействия на клетки или при злокачественной трансформации [25]. ΥВ-1 проявляет повышенное сродство к повреждённой ДНК по сравнению с неповреждённой [26], способен физически взаимодействовать с рядом белков репарации ДНК, модулируя их активность [15]. Ранее было показано, что ΥВ-1 подвергается поли(АДФ-рибозил)ированию *in vitro* и является преимущественной мишенью модификации в реакции поли(АДФ-рибозил)ирования, катализируемой PARP1 [14]. Синтез РНК-подобного полимера PAR, катализируемый PARP1 при возникновении разрывов в ДНК, является одним из наиболее ранних событий, происходящих в ходе клеточного ответа на повреждение ДНК [1, 11, 27]. В качестве субстрата PARP1 использует НАД⁺, и процесс поли(АДФ-рибозил)ирования представляет собой перенос мономеров АДФ-рибозы на молекулы-акцепторы, как правило, это сама PARP1 и ДНК-связывающие белки, участвующие в репарации ДНК и формировании структуры хроматина [1, 11]. В процессе поли(АДФ-рибозил)ирования белков образуется ковалентно присоединенная и отрицательно заряженная разветвлённая цепь поли(АДФ-рибозы), длина которой может превышать 200 мономерных звеньев [28]. Регуляторная функция, выполняемая PARP1 в ответе клетки на повреждение ДНК, очень многогранна, поэтому идентификация и изучение белков, влияющих на активность PARP1 и синтез поли(АДФ-рибозы), является важной задачей.

В данной работе была изучена роль РНК-связывающего белка ΥВ-1 в регуляции активности PARP1.

1. ΥВ-1 стимулирует активность PARP1.

Известно, что ионы металлов в белках и ферментах выполняют ряд каталитических и структурных функций [29]. Ионы могут принимать как непосредственное участие в биохимической реакции, так и косвенное, обеспечивая необходимую ориентацию субстратов или каталитических групп белка [29]. Из литературных данных известно, что катионы Mg²⁺, а также ряд основных белков (гистоны) и полиамины, несущие положительно заряженные NH³⁺-группы, способны стимулировать активность PARP1 *in vitro* [30]. ΥВ-1 обладает высокой основностью и его изоэлектрическая точка лежит в области рН=9.5, поэтому в используемых условиях реакции значениях рН=8 он будет обладать положительным зарядом, и, следовательно, может влиять на активность PARP1

по механизму, сходному с действием гистонов и полиаминов. В ходе проделанной работы было изучено влияние YB-1 на активность PARP1 в сравнении с другими известными кофакторами реакции синтеза поли(АДФ-рибозы), такими как Mg^{2+} , спермин⁻³⁺, гистон H1 и коровые гистоны (H2A, H2B, H3 и H4) (Рис. 1). Согласно полученным данным, YB-1, аналогично гистонам и полиаминам, способен стимулировать активность PARP1 в отсутствие катионов магния. Ряд увеличения активности PARP1 в зависимости от добавленного кофактора имеет следующий вид: гистон H1 > Mg^{2+} > коровые гистоны ≥ YB-1 > спермин (Рис. 1Б). YB-1, H1 и коровые гистоны стимулируют аутомодификацию PARP1, что указывает на сходство механизма стимуляции активности PARP1 в присутствии этих белков. Однако было обнаружено, что в отличие от гистонов, YB-1 является более эффективной мишенью в реакции трансмодификации. Следовательно, влияние YB-1 на синтез PAR, катализируемый PARP1, включает два компонента: увеличение уровня аутомодификации самой PARP1 и высокий уровень транс-поли(АДФ-рибозил)ирования YB-1.

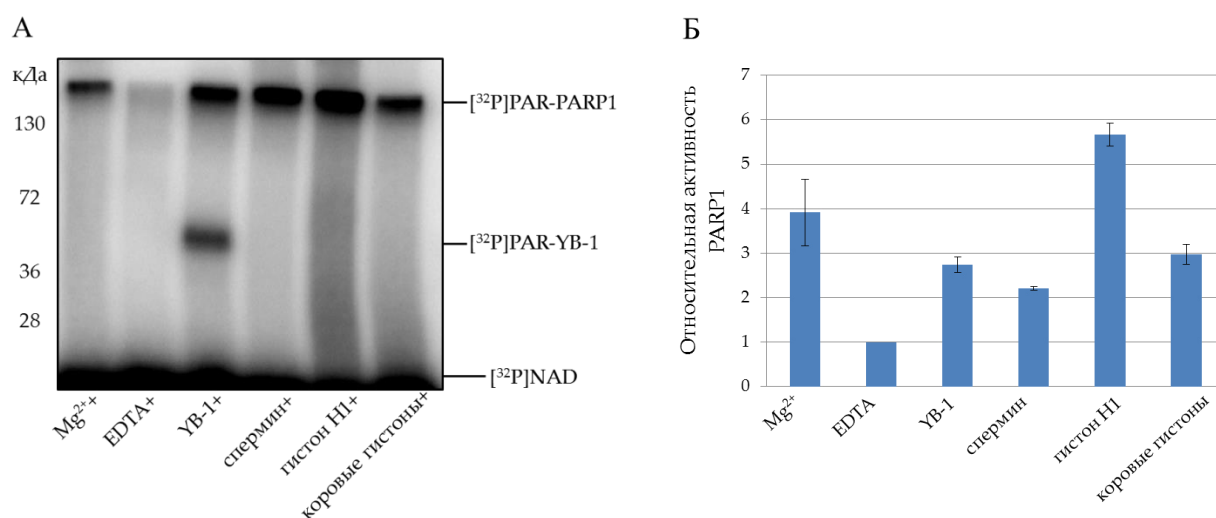


Рис. 1. Сравнительный анализ активности PARP1 в присутствии различных ко-факторов: Mg^{2+} , YB-1, спермин, гистон H1 или коровых гистонов.

А: Анализ продуктов модификации PARP1 и белков в 10%-ом SDS-ПААГ.

Б: Относительный уровень синтеза поли(АДФ-рибозы) в присутствии различных кофакторов. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 0,5 OD_{260} /мл активированную ДНК, 4 мкМ NAD^+ , [³²P]-меченный NAD^+ (0,4 мкКи), 10 мМ EDTA, 5 мМ Mg^{2+} , 1600 нМ YB-1, 2 мМ спермин, 54 мг/л гистон H1 или 54 мг/л коровых гистонов. Реакцию запускали добавлением NAD^+ с последующей инкубацией в течение 5 минут при 37°C и останавливали, нанося реакционную смесь на целлюлозные фильтры (Whatman-1), предварительно пропитанные 5%-ным раствором ТХУ и высушенные. Активность PARP1 в отсутствие кофакторов была принята за 100%.

Следует также отметить, что в присутствии ҮВ-1 снижается эффективность подавления активности PARP1 ингибиторами, например, 3-аминобензамидом или олапарибом (Рис. 2, 3).

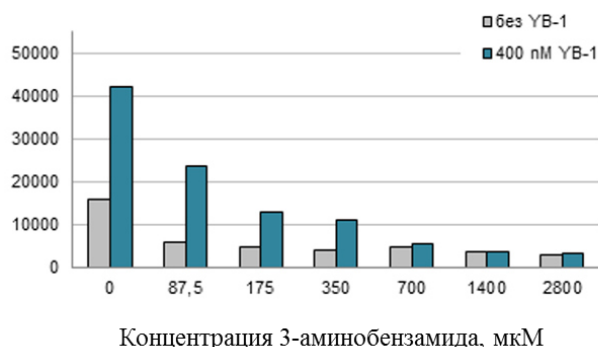


Рис. 2. Уровень синтеза поли(АДФ-рибозы) при совместном присутствии ҮВ-1 и ингибитора PARP1 3-аминобензамида. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 100 нМ Nick, 40 мкМ [³²P]-меченого NAD⁺, 5 мМ Mg²⁺, 400 нМ ҮВ-1 и 3-аминобензамид 87,5-2800 мкМ, как указано. Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией 5 минут при 37°C и останавливали, нанося реакцию смесь на целлюлозные фильтры (Whatman-1), предварительно пропитанные 5%-ным раствором ТХУ и высушенные.

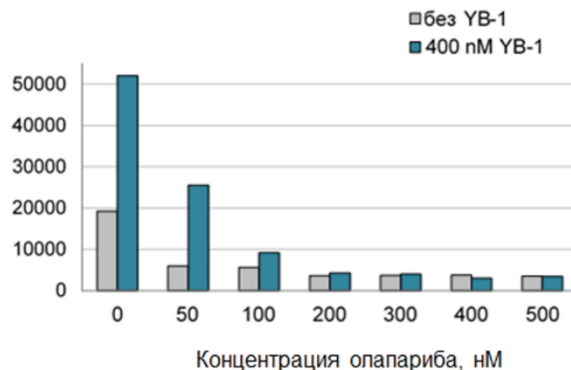


Рис. 3. Уровень синтеза поли(АДФ-рибозы) при совместном присутствии ҮВ-1 и ингибитора PARP1 олапариба. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 100 нМ Nick, 40 мкМ [³²P]-меченого NAD⁺, 5 мМ Mg²⁺, 400 нМ ҮВ-1, и олапариб 50-500 нМ, где указано. Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией 5 минут при 37°C и останавливали, нанося реакцию смесь на целлюлозные фильтры (Whatman-1), предварительно пропитанные 5%-ным раствором ТХУ и высушенные.

По механизму действия 3-аминобензамид и олапариб являются конкурентными ингибиторами PARP1. Производное никотинамида (3-аминобензамид) – исторически один из первых ингибиторов фермента PARP1, однако в связи с низкой эффективностью (IC₅₀ ~ 10 мкМ) и высокой цитотоксичностью он мало пригоден для использования в противоопухолевой терапии [31]. В настоящее время олапариб (IC₅₀ ~ 1-5 нМ)

рассматривается как один из перспективных препаратов для лечения некоторых типов рака, в частности рака яичника и молочной железы [32]. Имеются данные, что некоторые типы опухолевых клеток устойчивы к действию олапариба, в частности это было показано на клетках опухоли яичника [32]. С другой стороны, было показано, что YB-1 вовлечен в формирование опухолевого фенотипа клеток [33, 34]. Так, например, количество мРНК и белка YB-1 часто бывает повышено в раковых клетках. При этом многие авторы полагают, что транслокация YB-1 в ядро или его повышенное содержание в клетках тканей, прилежащих к опухоли, являются признаками агрессивных опухолей [33]. В связи с этим, YB-1 рассматривается как прогностический маркер в отношении агрессивности течения заболевания и устойчивости опухолей к химиотерапии, по крайней мере, в случае рака молочной железы [34]. Также считается, что YB-1 способствует формированию множественной лекарственной устойчивости в раковых клетках, затрудняя химио- и радиотерапию [35]. Возможно, что сверхэкспрессия YB-1 в опухолевых клетках может способствовать стимуляции активности PARP1, участвующего в регуляции репарации ДНК, тем самым повышая устойчивость клеток к цитотоксическому действию, например, олапариба или других химиотерапевтических препаратов.

Полученные данные демонстрируют, что YB-1 способен выступать в роли кофактора в реакции синтеза поли(АДФ-рибозы), катализируемой PARP1, и стимулировать аутомодификацию этого фермента.

2. Взаимодействие белков YB-1 и PARP1, опосредованное поврежденной ДНК.

2.1. YB-1 и PARP1 формируют гетеромерный комплекс на поврежденной ДНК:

Ранее методом флуоресцентного титрования было показано и количественно охарактеризовано физическое взаимодействие YB-1 с PARP1, причем такие белок-белковые взаимодействия могут быть стабилизированы в присутствии поврежденной ДНК [15]. Возможно, что YB-1 и PARP1 образуют гетеродимерный комплекс в присутствии ДНК. Для анализа образования комплексов YB-1 и PARP1 с поврежденной ДНК были использованы методы анизотропии флуоресценции и задержки в геле (Рис. 4). При добавлении YB-1 к ДНК, связанной с PARP1, было детектировано изменение уровня флуоресценции (рис. 4 А, синяя кривая), что указывает на возможность формирования тройного комплекса YB-1-PARP1-ДНК. Результаты экспериментов по связыванию белков с ДНК методом задержки в геле показывают, что в свою очередь PARP1 стимулирует связывание YB-1 с ДНК (Рис. 4 Б). При этом детектируются ДНК-белковые комплексы, обладающие низкой подвижностью в геле и предположительно соответствующие тройным комплексам YB-1-PARP1-ДНК.

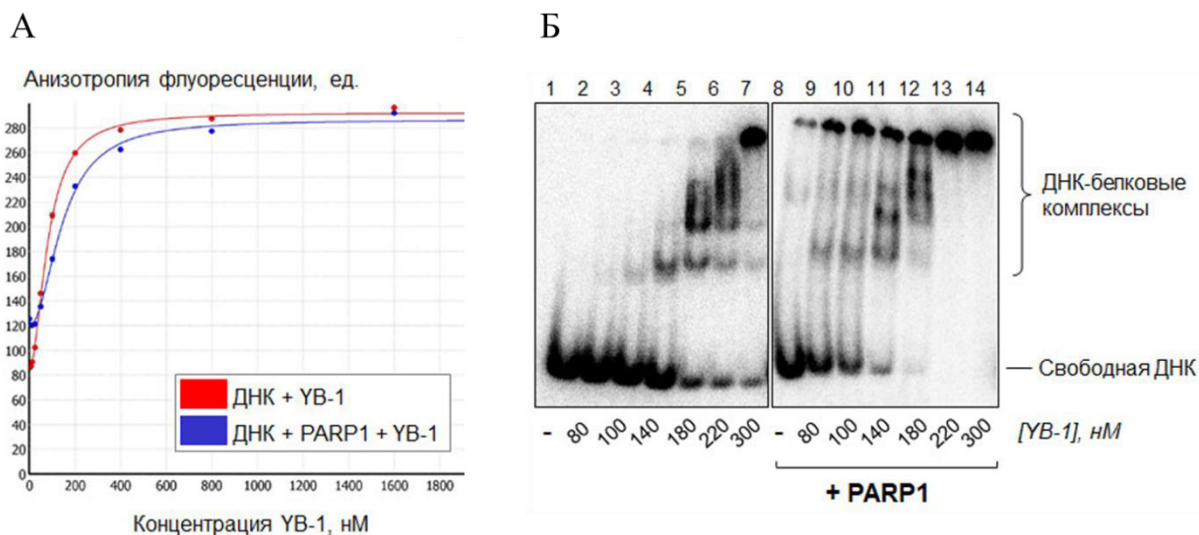


Рис. 4. YB-1 и PARP1 образуют гетеромерный комплекс на поврежденной ДНК.

А: Исследование формирования комплексов YB-1-ДНК и YB-1-PARP1-ДНК методом анизотропии флуоресценции. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали FAM-меченную 100 нМ ДНК(Nick), 0-1000 нМ YB-1 и 200 нМ PARP1, где указано.

Б: Радиоавтограф 10%-ого ПААГ, в котором проводили разделение смесей, содержащих 100 нМ [32 P]-меченную ДНК(Nick), 80-300 нМ YB-1 в отсутствие или присутствии 200 нМ PARP1.

Анализ поли(АДФ-рибозил)ирования белков в условиях эффективного образования комплекса YB-1-ДНК (Рис. 4) показывает, что YB-1 выступает в качестве преимущественной мишени модификации (Рис. 5).

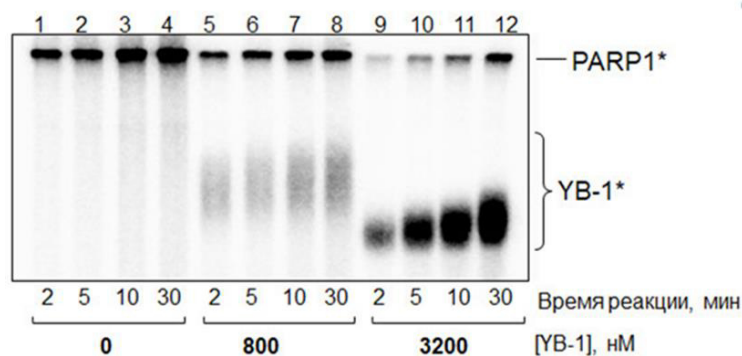


Рис. 5. YB-1 является преимущественной мишенью поли(АДФ-рибозил)ирования в гетеродимере PARP1-YB-1. Радиоавтограф 10%-ого SDS-ПААГ, в котором проводилось разделение продуктов модификации белков. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 200 нМ PARP1, 100 нМ ДНК(Nick), 4 мкМ NAD⁺, [32 P]-меченный NAD⁺ (0.4 мкКи), 10 мМ EDTA, 800 или 3200 нМ YB-1, где указано.

Кроме того, поли(АДФ-рибозил)ирование YB-1 резко уменьшает сродство этого белка к ДНК (Рис. 6).

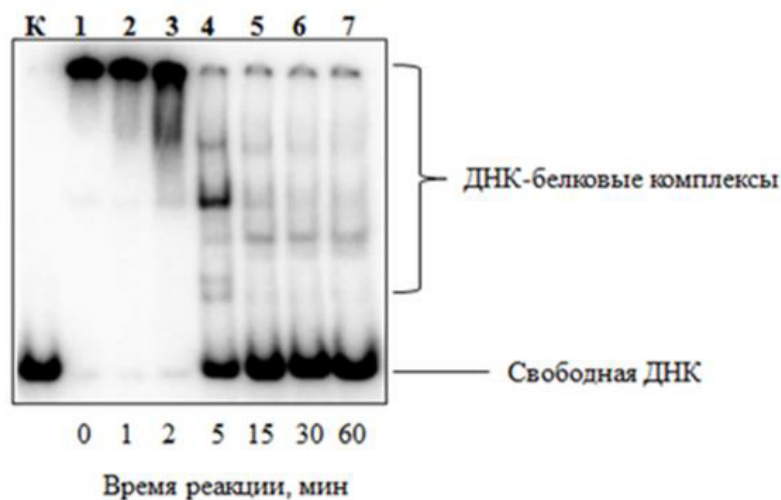


Рис. 6. Диссоциация YB-1 из комплекса с ДНК в результате его поли(АДФ-рибозил)ирования. Радиоавтограф 10%-ого ПААГ, в котором проводилось разделение продуктов реакции поли(АДФ-рибозил)ирования белков. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 400 нМ YB-1, 400 мкМ NAD⁺, [³²P]NAD⁺ (0.4 мКи), 100 нМ ДНК (Nick).

Таким образом, YB-1 напрямую взаимодействует с PARP1 и поврежденной ДНК, и является основной мишенью поли(АДФ-рибозил)ирования при активации PARP1.

Следует отметить, что для ковалентной модификации PAR некоторых белков, в частности, p53, необходима способность нековалентно связывать PAR [36]. В случае YB-1 нековалентное взаимодействие с PAR не является строго обязательным, поскольку модификация YB-1 может происходить при одновременном связывании этого белка и PARP1 с поврежденной ДНК. Доказательством этого может служить модификация YB-1 мутантной формой PARP1, E988K, способной катализировать только реакцию моно(АДФ-рибозил)ирования (Рис. 7).

Было показано, что в присутствии YB-1 происходит увеличение суммарного уровня АДФ-рибозы, синтезируемой PARP1 (E988K). Из полученных данных следует, что стимуляция активности PARP1 в присутствии YB-1 может происходить при отсутствии PAR, привлекающего белки-акцепторы к месту повреждения. Эти данные также подтверждают то, что образование тройного комплекса PARP1 – YB-1 – ДНК является важным для стимуляции активности PARP1. Можно предположить, что влияние YB-1 на активность PARP1 зависит от типа поврежденной ДНК.

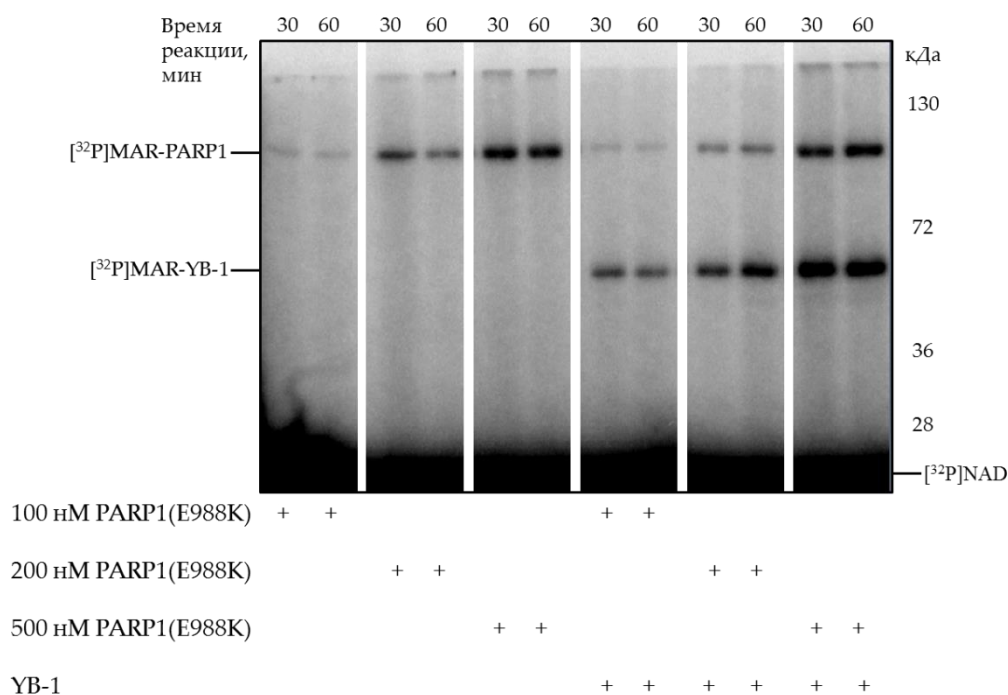


Рис. 7. Влияние YB-1 на моно(АДФ-рибозил)ирующую активность PARP1(E988K). Радиоавтограф денатурирующего геля, в котором проводилось разделение продуктов модификации PARP1(E988K). Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100-500 нМ PARP1(E988K), 100 нМ ДНК(Nick), 4 мкМ NAD⁺, 10 мМ EDTA, 1600 нМ YB-1 и [³²P]NAD⁺ (0.4 мкКи) соответственно.

2.2. Влияние YB-1 на активность PARP1 в присутствии различных типов поврежденной ДНК.

Оба белка YB-1 и PARP1 обладают повышенным сродством к поврежденной ДНК и ее неканоническим структурам [37]. Согласно литературным данным, наличие повреждений в ДНК (одно- двуцепочечных разрывов), а также участков, отличающихся по структуре от канонической В-формы (в том числе, некоплементарных областей) может активировать PARP1 [38, 39]. С другой стороны, YB-1 обладает повышенным сродством к одноцепочечной ДНК и ДНК-структурам, содержащим шпильки или участки неспаренных оснований [26]. Поэтому влияние YB-1 на активность PARP1 может зависеть от типа повреждения ДНК. В связи с этим представляло интерес исследовать активность PARP1 в присутствии YB-1 и ДНК-структур, содержащих различные типы повреждений. Для этой цели были использованы ДНК-дуплексы, содержащие одно- и(или) двухцепочечные разрывы (Gap dumbbell, Nick dumbbell, ds55, Nick или Gap,), шпильки (dumbbell), неспаренные участки ДНК длиной 1 (mm55) 5, (bubble 5) или 17 (bubble 17) нуклеотидных звеньев или одноцепочечные участки (ss32, 3'-Recessed) (Таблица 1). Была проведена количественная оценка уровня синтеза поли(АДФ-рибозы) и анализ PARилирования PARP1 и YB-1 в присутствии различных поврежденных ДНК-структур (Рис. 8). Следует отметить, что YB-1 практически не оказывает влияния на

активность PARP1 только в присутствии одноцепочечной ДНК. Для всех остальных двухцепочечных ДНК показано, что YB-1 в значительной степени стимулирует активность PARP1, что сопровождается более высоким уровнем автомодификации PARP1 и интенсивным транс-поли(АДФ-рибозил)ированием YB-1. Следует отметить, что уровень стимуляции синтеза поли(АДФ-рибозы) в присутствии YB-1 практически не зависит от типа нарушения регулярной структуры ДНК (неспаренные основания или одноцепочечные разрывы), что может быть следствием значительного вклада в общий уровень активации PARP1 концов ДНК-дуплексов и(или) небольшой разницы в средстве белка YB-1 к указанным типам повреждения ДНК (Рис. 8 А, Б).

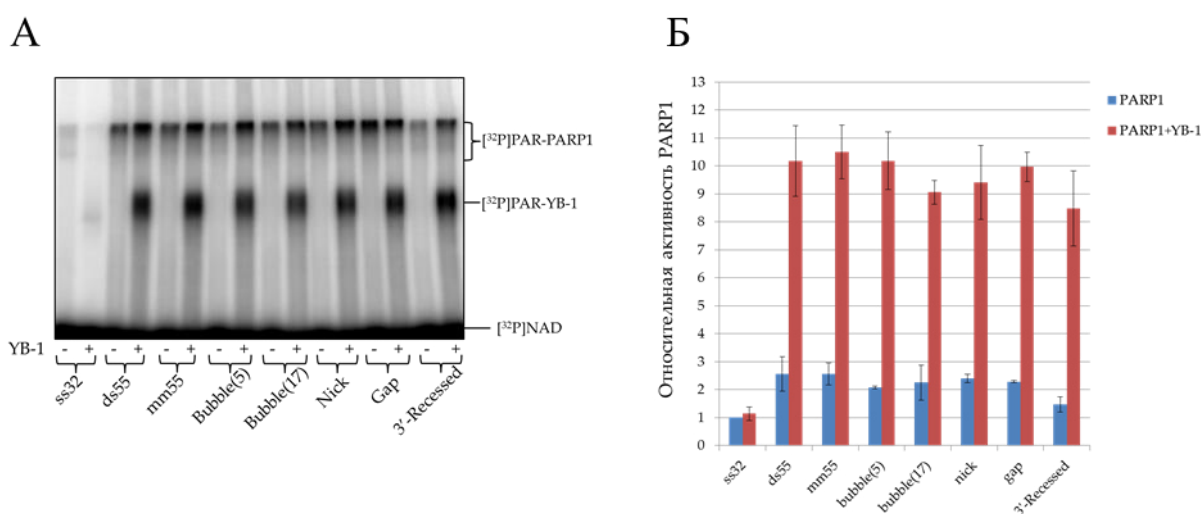


Рис. 8. Влияние YB-1 на активность PARP1 при использовании различных ДНК-структур в качестве кофактора PARP1.

А: Радиоавтограф 10%-ого SDS-ПААГ, в котором проводилось разделение продуктов модификации белков. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 100 нМ ДНК-субстрат (ss32, ds55, bubble(5), bubble(17), Nick, Gap, 3'-Recessed), 4 мкМ NAD⁺ и [³²P]NAD⁺ (0.4 мкКи), 10 мМ EDTA, 1600 нМ YB-1. Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией 10 минут при 37°C.

Б: Относительный уровень синтеза поли(АДФ-рибозы). Активность PARP1 в присутствии ss32 была принята за 100%. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 100 нМ ДНК-субстрат (ss32, ds55, bubble(5), bubble(17), Nick, Gap, 3'-Recessed), 4 мкМ NAD⁺ и [³²P]-меченный NAD⁺ (0.4 мкКи), 10 мМ EDTA, 1600 нМ YB-1. Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией 10 минут при 37°C и останавливали, нанося реакционную смесь на целлюлозные фильтры (Whatman-1), предварительно пропитанные 5%-ным раствором ТХУ и высушенные.

Для дополнительной проверки влияния двух- и одноцепочечных разрывов ДНК на активность PARP1 была использована ДНК(Nick) и ДНК-дуплексы со шпильчатой структурой (dumbbell), содержащие одноцепочечный разрыв (Nick dumbbell) или однонуклеотидную брешь (Gap dumbbell) (Таблица 1). Обнаружено, что для PARP1 характерно увеличение активности в зависимости от типа субстрата (Nick > Nick dumbbell

≥ Gap dumbbell > dumbbell) и уровень синтеза PAR в два раза выше в присутствии ДНК(Nick), содержащей двуцепочечные разрывы (тупые концы) и одноцепочечный разрыв, чем на дуплексах со шпилечной структурой с одноцепочечным разрывом (Рис. 9 Б).

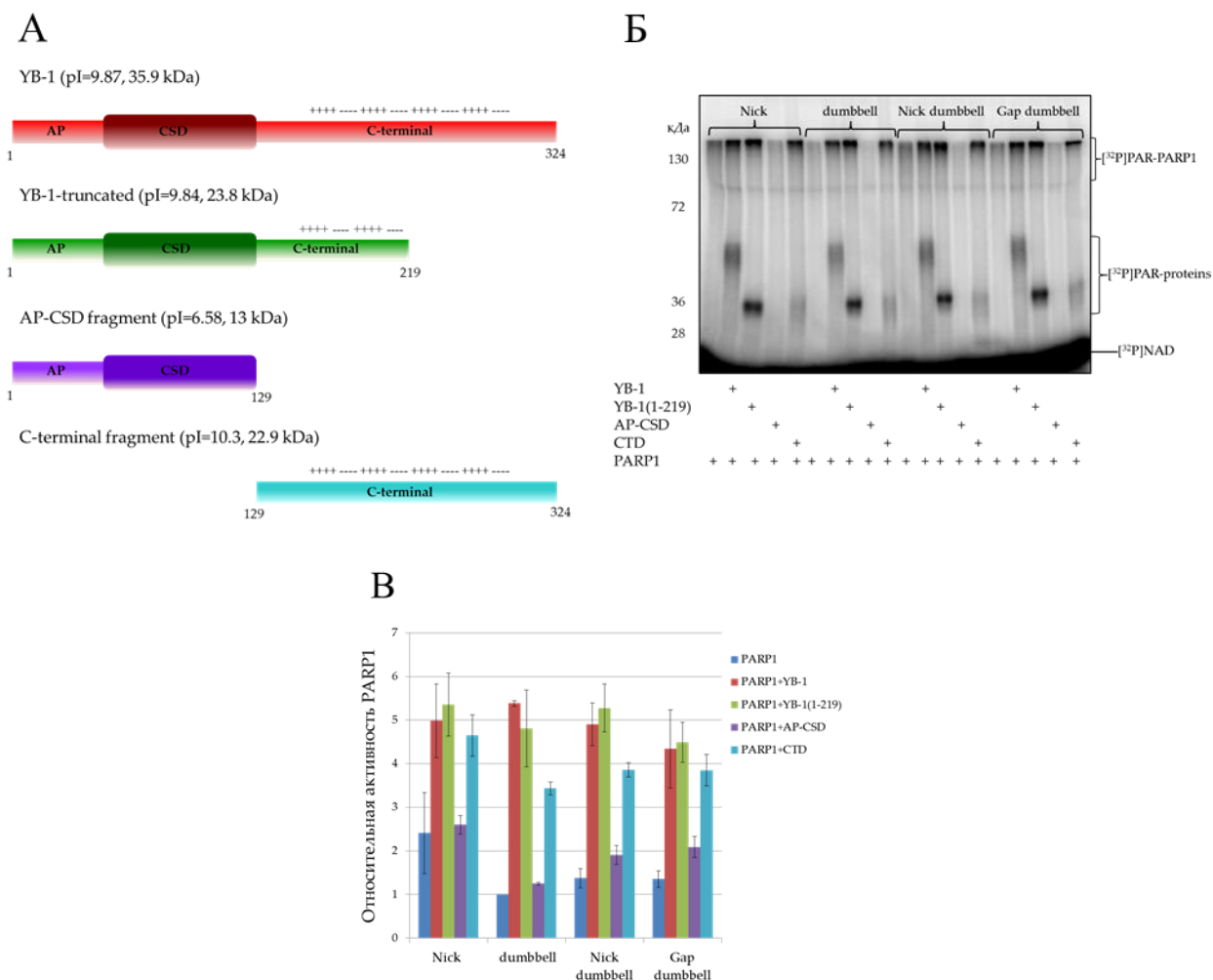


Рис. 9. С-концевой домен YB-1 необходим для стимуляции активности PARP1.

А: схематическое изображение разных форм YB-1, использованных в работе.

Б: Сравнение относительного уровня синтеза поли(АДФ-рибозы) в присутствии YB-1 и его мутантных форм. Активность PARP1 в присутствии Dumbbell ДНК была принята за 100%. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 100 нМ ДНК-субстрат (Dumbbell, Gap Dumbbell, Nick Dumbbell), 4 мкМ NAD⁺ и [³²P]-меченный NAD⁺ (0.4 мКи), 10 мМ EDTA, 1600 нМ YB-1 или его мутантные формы (YB-1(1-219), AP-CSD, CTD-фрагмент). Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией в течение 10 минут при 37°C и останавливали, нанося реакцию смесь на целлюлозные фильтры (Whatman-1), пропитанные 5%-ным раствором ТХУ и высушенные.

В: Радиоавтограф 10%-ого SDS-ПААГ, в котором проводилось разделение продуктов модификации белков. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 100 нМ PARP1, 100 нМ ДНК-субстрат (Dumbbell, Gap Dumbbell, Nick Dumbbell), 4 мкМ NAD⁺ и [³²P]-меченный NAD⁺ (0.4 мКи), 10 мМ EDTA, 1600 нМ YB-1 или его мутантные формы (YB-1(1-219), AP-CSD, CTD-фрагмент). Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией 10 минут при 37°C.

Тем не менее, стимулирующий эффект YB-1 на активность PARP1 был более выражен в присутствии шпилечных ДНК-структур (Рис. 9 Б), поэтому далее было принято решение использовать данные ДНК для анализа функциональных взаимодействий между PARP1 и YB-1. Кроме того, полученные данные подтверждают наше предположение о том, что тип повреждения ДНК влияет на YB-1-PARP1 взаимодействие.

2.3 Участие различных доменов YB-1 в регуляции активности PARP1.

В белке YB-1 выделяют три домена: неупорядоченный N-концевой домен, богатый Ala и Pro (A/P-домен, 1-51 аминокислотные остатки), домен холодового шока (CSD, 52-129) и неупорядоченный C-концевой домен (CTD, 130-324), содержащий чередующиеся кластеры положительно и отрицательно заряженных аминокислотных остатков [26]. Из литературных данных известно, что CSD и C-концевой домен YB-1 участвуют во взаимодействии с нуклеиновыми кислотами [37]. Учитывая, что и YB-1, и PARP1 взаимодействуют с ДНК и формируют тройной комплекс YB-1-PARP1-ДНК (Рис. 4), мы исследовали влияние укороченных форм YB-1 и его отдельного C-концевой домена на активность PARP1 (Рис. 9). Были использованы следующие формы YB-1: укороченная форма YB-1 (YB-1(1-219)) (pI=9,84) и AP-CSD-фрагмент (pI=6,58), и CTD-фрагмент (pI=9,51) (Рис. 9 А). Согласно полученным данным, AP-CSD фрагмент не поли(АДФ-рибозил)ируется и практически не влияет на активность PARP1, однако отдельный CTD-фрагмент способен и стимулировать активность PARP1, и модифицироваться (Рис. 9 Б и В).

Таким образом, мутантная форма YB-1 (1-219), содержащая участок CTD (130-219 aa) и CTD-фрагмент (130-324 aa) оказывают в целом сходный стимулирующий эффект на активность PARP1, в то время как мутант AP-CSD не оказывал заметного влияния на активность PARP1, что свидетельствует о превалирующей роли C-концевого домена, содержащего кластеры положительно-заряженных аминокислот, YB-1 в регуляции активности PARP1.

3. Взаимодействие белков YB-1 и PARP1, опосредованное синтезом поли(АДФ-рибозы).

Многие ДНК/РНК-связывающие белки способны взаимодействовать с поли(АДФ-рибозой) и PAR-связывающие домены в этих белках очень часто перекрываются с ДНК/РНК-связывающими доменами и могут быть как структурированными, так и неупорядоченными [40]. В структуре YB-1 выделяют два домена, которые участвуют в связывании с нуклеиновыми кислотами: CSD и C-концевой домен с кластерами

положительно заряженных аминокислотных остатков. Таким образом, эти домены могут потенциально взаимодействовать с поли(АДФ-рибозой), синтезируемой в процессе активации PARP1.

3.1. Взаимодействие YB-1 с поли(АДФ-рибозой).

Результаты экспериментов по комплексообразованию YB-1 и PARP1 с поврежденной ДНК указывают на то, что формируется тройной комплекс YB-1-PARP1-ДНК (Рис. 1). Однако остается до конца не выясненным вопрос о взаимодействии YB-1 с поли(АДФ-рибозой), формирующейся в процессе активации PARP1. В частности, нами рассматривается гипотеза о том, что происходит диссоциация YB-1 из комплекса с ДНК для связывания с поли(АДФ-рибозой) и участия в регуляции её синтеза. Для исследования способности поли(АДФ-рибозы) конкурировать с ДНК за связывание белка YB-1, был получен очищенный препарат поли(АДФ-рибозы) [41]. Эксперименты по анализу связывания YB-1 с ДНК в присутствии поли(АДФ-рибозы) проводили методом задержки в геле. Было показано, что в присутствии поли(АДФ-рибозы) уровень комплексообразования YB-1 с одноцепочечной (ssDNA) и двухцепочечной ДНК (dsDNA) значительно снижается (Рис. 10).

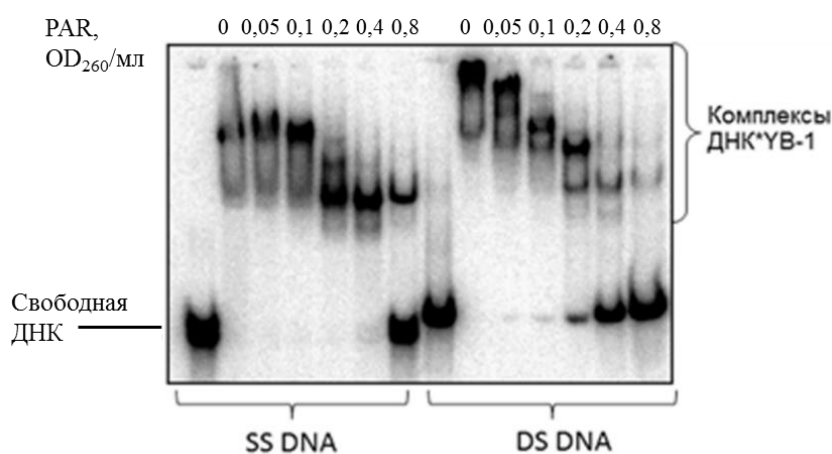


Рис. 10. Анализ взаимодействия YB-1 с ssDNA или dsDNA в присутствии поли(АДФ-рибозы). Представлен радиоавтограф нативного 10% ПААГ, в котором проводилось разделение продуктов реакции. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали: 50 нМ [P^{32}]-меченую ДНК, 8 мМ $MgCl_2$, 400 нМ YB-1 и 0-0,8 OD₂₆₀/мл поли(АДФ-рибозы). Реакцию комплексообразования проводили в течении 5 минут при 37°C.

Таким образом, можно заключить, что в присутствии поли(АДФ-рибозы) эффективность взаимодействия YB-1 с ДНК снижается, следовательно, YB-1 может диссоциировать из комплекса с ДНК и связываться с поли(АДФ-рибозой), формирующейся в процессе поли(АДФ-рибозил)ирования белков.

3.2. Влияние YB-1 на длину синтезируемого полимера PAR в реакции автополи(АДФ-рибозил)ирования PARP1.

Связывание YB-1 с поли(АДФ-рибозой), формирующейся в процессе активации PARP1 может оказывать влияние на характер образования продуктов этой реакции. Для дальнейшего установления механизма влияния YB-1 на активность PARP1 продукты реакции поли(АДФ-рибозил)ирования были проанализированы с помощью метода атомно-силовой микроскопии (АСМ). Для того, чтобы избежать проблем с морфологической идентификацией PAR полимера и ДНК-дуплексов на поверхности слюды, мы использовали плазмидную ДНК (pBR), содержащую однонуклеотидные разрывы, в качестве субстрата для активации PARP1. Предварительно, была проведена оценка уровня синтеза поли(АДФ-рибозы), синтезируемой PARP1 в присутствии белка YB-1 и поврежденной плазмидной ДНК (Рис. 11).

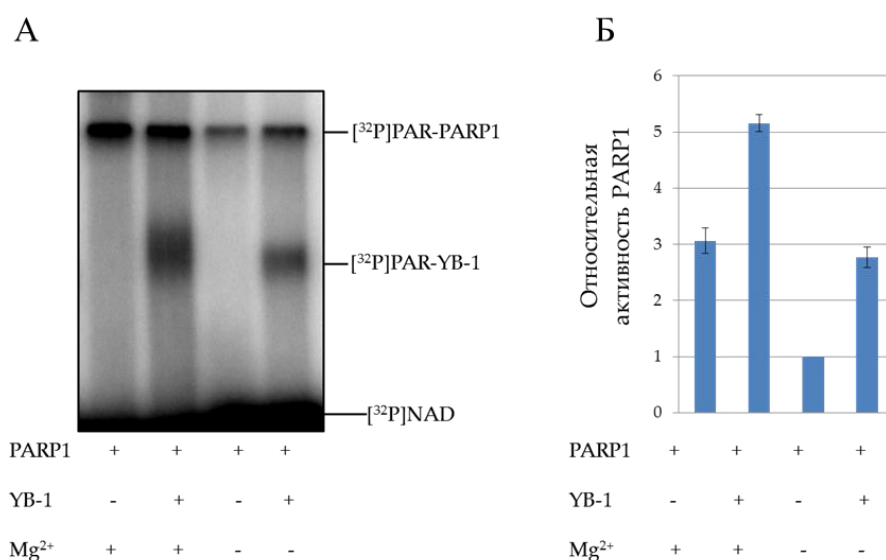


Рис. 11. YB-1 стимулирует активность PARP1 в присутствии поврежденной плазмидной ДНК.

А: Радиоавтограф 10%-ого SDS-ПААГ, в котором проводилось разделение продуктов модификации PARP1.

Б: Относительный уровень синтеза поли(АДФ-рибозы). Активность PARP1 в отсутствие Mg²⁺ и YB-1 была принята за 100%. Реакционные смеси объемом 10 мкл содержали 30 нМ PARP1, 3 нМ поврежденную плазмидную ДНК, 4 мкМ NAD⁺, 5 мМ Mg²⁺ или 10 мМ EDTA, 560 нМ YB-1 и [³²P]-меченный NAD⁺ (0.4 мкКи). Реакцию запускали добавлением NAD⁺ с последующей инкубацией в течение 30 минут при 37°C и останавливали, нанося реакцию смесь на целлюлозные фильтры (Whatman-1), предварительно пропитанные 5%-ным раствором ТХУ и высушенные.

Было показано, что в присутствии поврежденной плазмидной ДНК YB-1 стимулирует активность PARP1 и является мишенью поли(АДФ-рибозил)ирования. Для того, чтобы оценить размер модифицированного PARP1 в присутствии кофакторов (Mg²⁺ или YB-1) и поврежденной плазмидной ДНК проводили анализ реакционных смесей после инкубации с NAD⁺ методом АСМ [42]. На Рис. 12 (А, Б) представлено распределение размеров

модифицированных молекул PARP1, наблюдаемых в присутствии Mg^{2+} , Mg^{2+} и YB-1, YB-1 или в отсутствие обоих кофакторов. Показано, что в присутствии ионов Mg^{2+} удается зарегистрировать модифицированные молекулы размером до 26000 nm^2 . При одновременном добавлении Mg^{2+} и YB-1 к реакционной смеси наблюдается уменьшение среднего размера модифицированных молекул до 6650 nm^2 . Установлено, что в случае Mg^{2+} -зависимого синтеза распределение размеров модифицированных молекул смещено в сторону в сторону образования более протяжённых полимеров АДФ-рибозы. Добавление YB-1 к Mg^{2+} -зависимой системе ингибировало элонгацию поли(АДФ-рибозы). В отсутствие ионов Mg^{2+} , размер поли(АДФ-рибозил)ированных молекул не превышал 4200 nm^2 . Для YB-1-зависимой реакции и для реакции в отсутствие кофакторов (Mg^{2+} или YB-1) средний размер модифицированного PARP1 составил 1556 и 2028 nm^2 соответственно. Таким образом, из полученных данных следует, что в присутствии YB-1 в реакционной смеси оказывает ингибирующий эффект на длину синтезируемого полимера АДФ-рибозы.

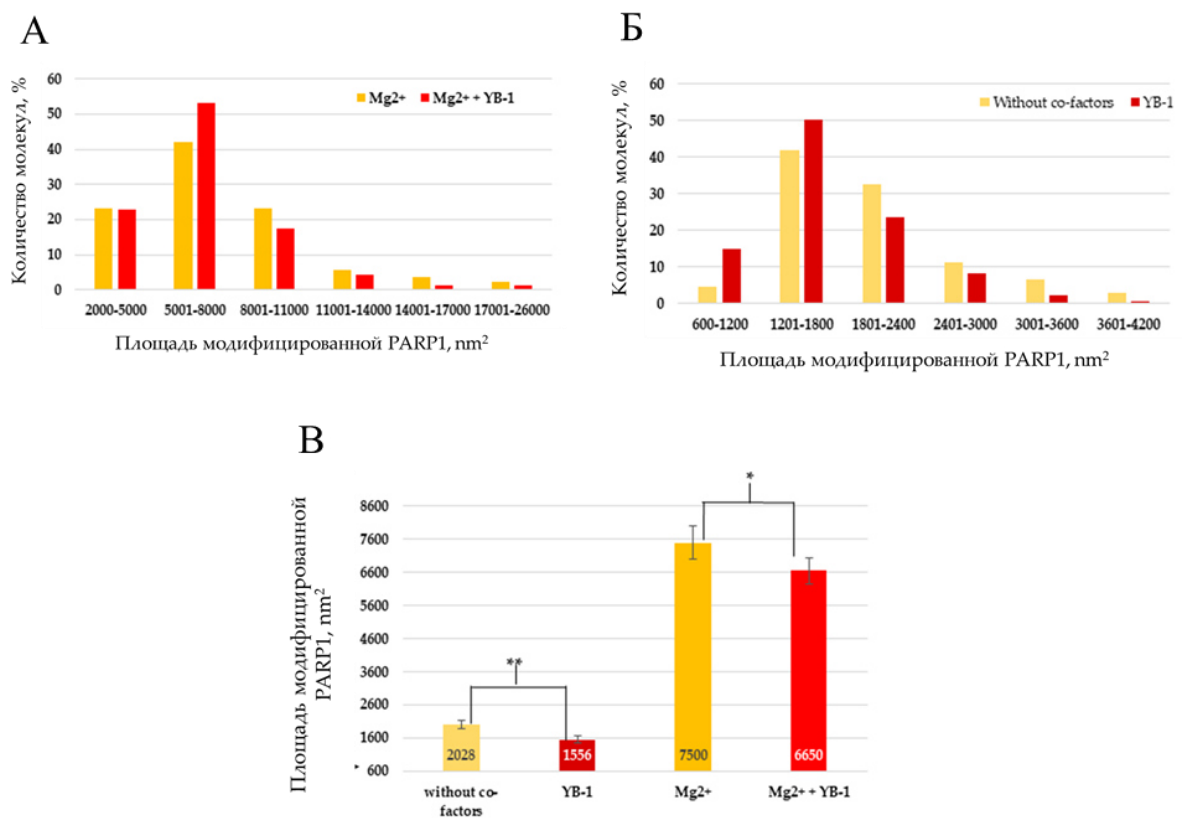


Рис. 12. Анализ размеров поли(АДФ-рибозил)ированного PARP1 в присутствии Mg^{2+} (А), Mg^{2+} и YB-1 (А), YB-1 (Б), в отсутствие кофакторов (В) методом АСМ. На гистограммах представлено процентное содержание модифицированных молекул. Количество проанализированных поли(АДФ-рибозил)ированных молекул: 91 в случае Mg^{2+} , 81 в случае Mg^{2+} и YB-1, 133 в случае отсутствия кофакторов и 145 в случае YB-1. Для оценки площади молекул был выбран эллипс, центр которого совпадал с центром PARилированной молекулы. Размеры модифицированного PARP1 менее 600 nm^2 не учитывались. **В:** средний размер модифицированных молекул PARP1.

Полученный результат хорошо согласуется с тем, что YB-1 способен ингибировать активность фермента поли(АДФ-рибозо)гликогидролазы (PARG), которая катализирует гидролиз поли(АДФ-рибозы) [15], поскольку, как для деградации поли(АДФ-рибозы) PARG, так и для ее элонгации PARP1, необходима доступность полимера. Ограничение длины цепей PAR, ковалентно присоединенных к PARP1, в присутствии YB-1 может приводить к тому, что при релокализации из комплексов с ДНК на растущую цепь PAR, молекулы YB-1 тем не менее оказываются в непосредственной близости от активного центра фермента, с одной стороны препятствуя дальнейшей элонгации цепи поли(АДФ-рибозы), и с другой стороны по-прежнему, выступая в качестве эффективной мишени для реакции трансмодификации.

Заключение

Настоящая работа была направлена на установление возможного механизма участия РНК-связывающего белка YB-1 в регуляции активности PARP1. Детальное понимание путей регуляции PARP1, и особенно, его стимуляции внутриклеточными белками, могут иметь важнейшее значение для разработки и использования ингибиторов PARP1 в противоопухолевой терапии. Можно предположить, что механизмы стимуляции PARP1, подобные обнаруженному для YB-1, могут иметь место и в случае других РНК (PAR)-связывающих белков. На основании полученных данных можно предложить следующую упрощенную модель участия YB-1 в регуляции активности PARP1 (Рис. 13).

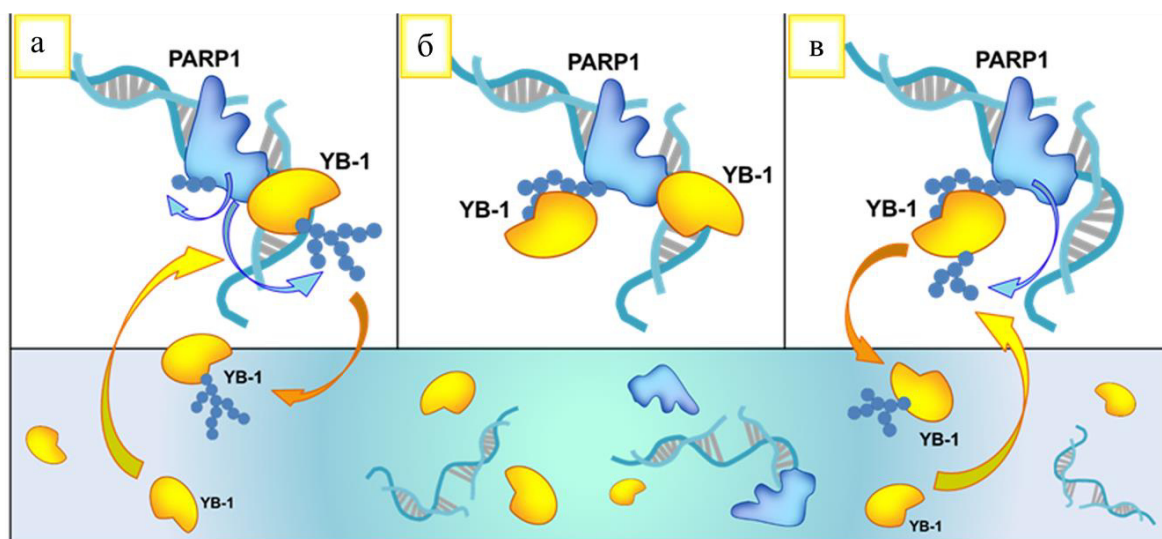


Рис. 13. Модель механизма регуляции активности PARP1 белком YB-1. а) Образование гетеромерного комплекса PARP1 – YB-1 с поврежденной ДНК. В тройном комплексе YB-1 является преимущественной мишенью поли(АДФ-рибозил)ирования, в то же время происходит автомодификация PARP1. б) Образование комплекса YB-1 с поли (АДФ-рибозой), ковалентно присоединенной к PARP1. Как только цепи поли (АДФ-рибозы) на PARP1 достигают определенной длины, происходит преимущественное образование комплексов YB-1 – PAR, а не YB-1 – ДНК – PARP1. в) Связываясь с PAR, YB-1 способствует образованию укороченного PAR, ингибируя элонгацию полимера. YB-1, нековалентно связанный с полимерами АДФ-рибозы располагается в непосредственной близости от активного центра PARP1. Модифицированные молекулы YB-1 диссоциируют из своих комплексов, и новые немодифицированные молекулы YB-1 связываются с молекулой PAR на PARP1.

Выводы.

- YB-1 способен стимулировать активность PARP1, увеличивая суммарный выход реакции поли(АДФ-рибозил)ирования и уровень автомодификации PARP1, и этот эффект наблюдается в отсутствие катионов магния, и в присутствии ингибиторов PARP1.
- YB-1 способен формировать тройной комплекс с PARP1 и поврежденной ДНК, а также взаимодействовать с поли(АДФ-рибозил)ированной формой PARP1, в результате чего происходит транс-модификация YB-1. С-концевой домен YB-1, содержащий кластеры положительно-заряженных аминокислот, играет превалирующую роль в YB-1-зависимой регуляции активности PARP1.
- Методом АСМ было показано, что в присутствии YB-1 происходит укорочение длины синтезируемого полимера АДФ-рибозы в реакции автополи(АДФ-рибозил)ирования PARP1. Таким образом, YB-1 осуществляет регуляцию синтеза поли(АДФ-рибозы) на уровне элонгации.

Список литературы:

1. Schreiber, V., Dantzer F., Ame J.-C., De Murcia G. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, 7, 517-528.
2. Rouleau, M., McDonald, D., Gagné, P., Ouellet, M., Droit, A., Hunter, J., Dutertre, S., Prigent, C., Hendzel, M., Poirier, G. PARP-3 associates with polycomb group bodies and with components of the DNA damage repair machinery. *J Cell Biochem.* **2007**, 100(2), 385-401.
3. Pleschke, J.M., Kleczkowska, H.E., Strohm, M., Althaus, F.R. Poly(ADP-ribose) binds to specific domains in DNA damage checkpoint proteins. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 40974-40980.
4. Tallis, M., Morra, R., Barkauskaite, E., Ahel, I. Poly(ADP-ribosyl)ation in regulation of chromatin structure and the DNA damage response. *Chromosoma.* **2014**, 123, 79-90.
5. Beneke, S. Regulation of chromatin structure by poly(ADP-ribosyl)ation. *Front Genet.* **2012**, 3, 169.
6. Chang, P., Jacobson, M.K., Mitchison, T.J. Poly(ADP-ribose) is required for spindle assembly and structure. *Nature.* **2004**, 432(7017), 645-649.
7. Boamah, E.K., Kotova, E., Garabedian, M., Jarnik, M., Tulin, A.V. Poly(ADP-Ribose) polymerase 1 (PARP-1) regulates ribosomal biogenesis in *Drosophila* nucleoli. *PLoS Genet.* **2012**, 8(1).
8. Viveo, C.A., Wat, R., Agrawal, C., Tee, H.Y., Leung, A. K. ADPriboDB: The database of ADP-ribosylated proteins. *Nucleic Acids Res.* **2017**, 45, 6254.
9. Gagné, J.P., Isabelle, M., Lo, K.S., Bourassa, S., Hendzel, M.J., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Poirier, G.G. Proteome-wide identification of poly(ADP-ribose) binding proteins and poly(ADP-ribose)-associated protein complexes. *Nucleic Acids Res.* **2008**, 36, 6959-6976.
10. Jungmichel, S., Rosenthal, F., Altmeyer, M., Lukas, J., Hottiger, M.O., Nielsen, M.L. Proteome-wide identification of poly(ADP-ribosyl)ation targets in different genotoxic stress responses. *Mol. Cell.* **2013**, 52, 272-285.
11. Hassa, P., Haenni, S., Elser, M., Hottiger, M. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev.* **2006**, 70(3), 789-829.
12. Gagné, J.P., Pic, E., Isabelle, M., Krietsch, J., Ethier, C., Paquet, E., Kelly, I., Boutin, M., Moon, K.M., Foster, L.J., Poirier, G.G. Quantitative proteomics profiling of the poly (ADP-ribose)-related response to genotoxic stress. *Nucleic Acids Res.* **2012**, 40, 7788-7805.
13. Morel, C., Kayibanda, B., Scherrer, K. Proteins associated with globin messenger RNA in avian erythroblasts: Isolation and comparison with the proteins bound to nuclear messenger-like RNA. *FEBS Lett.* **1971**, 18(1), 84-88.
14. Alesmasova, E.E., Pestryakov, P.E., Sukhanova, M.V., Kretov, D.A., Moor, N.A., Curmi, P.A., Ovchinnikov, L.P., Lavrik, O.I. Poly(ADP-ribosyl)ation as a new posttranslational modification of YB-1. *Biochimie.* **2015**, 119, 36-44.
15. Alesmasova, E.E., Moor, N.A., Naumenko, K.N., Kutuzov, M.M., Sukhanova, M.V., Pestryakov, P.E., Lavrik, O.I. Y-box-binding protein 1 as a non-canonical factor of base excision repair. *Biochim. Biophys. Acta* **2016**, 1864, 1631-1640.
16. Shiraiwa, S., Kinugasa, T., Kawahara, A., Mizobe, T., Ohchi, T., Yuge, K., Fujino, S., Katagiri, M., Shimomura, S., Tajiri, K., Sudo, T., Kage, M., Kuwano, M., Akagi, Y. Nuclear Y-

Box-binding Protein-1 Expression Predicts Poor Clinical Outcome in Stage III Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* **2016**, 36(7), 3781-8.

17. Yasen, M., Kajino, K., Kano, S., Tobita, H., Yamamoto, J., Uchiumi, T., Kon, S., Maeda, M., Obulhasim, G., Arii, S., Hino, O. The up-regulation of Y-box binding proteins (DNA binding protein A and Y-box binding protein-1) as prognostic markers of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* **2005**, 11(20), 7354-7361.

18. Lim, J., Nair, S., Shyamasundar, S., Chua, P., Muniasamy, U., Matsumoto, K., Gunaratne, J., Bay, B. Silencing Y-box binding protein-1 inhibits triple-negative breast cancer cell invasiveness via regulation of MMP1 and beta-catenin expression. *Cancer Lett.* **2019**, 452, 119-131.

19. Nagasu, S., Sudo, T., Kinugasa, T., Yomoda, T., Fujiyoshi, K., Shigaki, T., Akagi, Y. Y-box-binding protein 1 inhibits apoptosis and upregulates EGFR in colon cancer. *Oncol. Rep.* **2019**, 41(5), 2889-2896.

20. Fujiwara-Okada, Y., Matsumoto, Y., Fukushi, J., Setsu, N., Matsuura, S., Kamura, S., Fujiwara, T., Iida, K., Hatano, M., Nabeshima, A., Yamada, H., Ono, M., Oda, Y., Iwamoto, Y. Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and is associated with clinical outcomes of osteosarcoma. *Br. J. Cancer.* **2013**, 108(4), 836-47.

21. Gao, Y., Fotovati, A., Lee, C., Wang, M., Cote, G., Guns, E., Toyota, B., Faury, D., Jabado, N., Dunn, S. Inhibition of Y-box binding protein-1 slows the growth of glioblastoma multiforme and sensitizes to temozolomide independent O6-methylguanine-DNA methyltransferase. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8(12), 3276-84.

22. Sengupta, S., Mantha, A., Mitra, S., Bhakat, K. Human AP endonuclease (APE1/Ref-1) and its acetylation regulate YB-1-p300 recruitment and RNA polymerase II loading in the drug-induced activation of multidrug resistance gene MDR1. *Oncogene.* **2011**, 30(4), 482-93.

23. Jiang, L., Yuan, G.-L., Liang, Q.-L., Zhang, H.-J., Huang, J., Cheng, S.-A., Peng, X.-X. Positive expression of Y-box binding protein 1 and prognosis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* **2017**, 8(33), 55613-55621.

24. Shiota, M., Takeuchi, A., Song, Y., Yokomizo, A., Kashiwagi, E., Uchiumi, T., Kuroiwa, K., Tatsugami, K., Fujimoto, N., Oda, Y., Naito, S. Y-box binding protein-1 promotes castration-resistant prostate cancer growth via androgen receptor expression. *Endocr. Relat. Cancer.* **2011**, 18(4), 505-17.

25. Bader, A.G., Vogt, P.K. Inhibition of protein synthesis by Y box-binding protein 1 blocks oncogenic cell transformation. *Mol. Cell Biol.* **2005**, 25(6), 2095-2106.

26. Eliseeva, I.A., Kim, E.R., Guryanov, S.G., Ovchinnikov, L.P., Lyabin, D.N. Y-box-binding protein 1 (YB-1) and its functions. *Biochemistry (Moscow).* **2011**, 76, 1402-1433.

27. Bauer, P., Buki, K., Hakam, A., Kun, E. Macromolecular association of ADP-ribosyltransferase and its correlation with enzymic activity. *Biochem. J.* **1990**, 270(1), 17-26.

28. Eustermann, S., Videler, H., Yang, J.C., Cole, P.T., Gruszka, D., Veprintsev, D., Neuhaus, D. The DNA-binding domain of human PARP-1 interacts with DNA single-strand breaks as a monomer through its second zinc finger. *J. Mol. Biol.* **2011**, 407, 149-170.

29. Andreini, C., Bertini, I., Cavallaro, G., Holliday, G. L., Thornton, J. M. Metal ions in biological catalysis: from enzyme databases to general principles. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry.* **2008**, 13(8), 1205-1218.

30. Kun, E., Kirsten, E., Mendelejev, J., Ordahl, C.P. Regulation of the enzymatic catalysis of poly(ADP-ribose) polymerase by dsDNA, polyamines, Mg²⁺, Ca²⁺, histones H1 and H3, and ATP. *Biochemistry*. **2004**, 43(1), 210-216.
31. Curtin, N., Szabo, C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond. *Mol Aspects Med*. **2013**, 34(6), 1217-1256.
32. Wilson, A., Sarfo-Kantanka, K., Barrack, T., Steck, A., Saskowski, J., Crispens, M., Khabele, D. Panobinostat sensitizes cyclin E high, homologous recombination-proficient ovarian cancer to olaparib. *Gynecol Oncol*. **2016**, 143(1), 143-151.
33. Yasen, M., Kajino, K., Kano, S., Tobita, H., Yamamoto, J., Uchiumi, T., Kon, S., Maeda, M., Obulhasim, G., Aarii, S., Hino, O. The up-regulation of Y-box binding proteins (DNA binding protein A and Y-box binding protein-1) as prognostic markers of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. **2005**, 11(20), 7354-7361.
34. Bargou, R., Jürchott, K., Wagener, C., Bergmann, S., Metzner, S., Bommert, K., Mapara, M., Winzer, K., Dietel, M., Dörken, B., Royer, H. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med*. 1997, 3(4), 447-450.
35. Gao, Y., Fotovati, A., Lee, C., Wang, M., Cote, G., Guns, E., Toyota, B., Faury, D., Jabado, N., Dunn, S. Inhibition of Y-box binding protein-1 slows the growth of glioblastoma multiforme and sensitizes to temozolomide independent O6-methylguanine-DNA methyltransferase. *Mol Cancer Ther*. **2009**, 8(12), 3276-3284.
36. Fischbach, A., Krüger, A., Hampp, S., Assmann, G., Rank, L., Hufnagel, M., Stöckl, M., Fischer, J., Veith, S., Rossatti, P., Ganz, M., Ferrando-May, E., Hartwig, A., Hauser, K., Wiesmüller, L., Bürkle, A., Mangerich, A. The C-terminal domain of p53 orchestrates the interplay between non-covalent and covalent poly(ADP-ribosyl)ation of p53 by PARP1. *Nucleic Acids Res*. 2018, 46(2), 804-822.
37. Tanabe, Y., Nagatoishi, S., Tsumoto, K. Thermodynamic characterization of the interaction between the human Y-box binding protein YB-1 and nucleic acids. *Mol. Biosyst*. **2015**, 11(9), 2441-8.
38. Steffen, J.D., McCauley, M.M., Pascal, J.M. Fluorescent sensors of PARP-1 structural dynamics and allosteric regulation in response to DNA damage. *Nucleic Acids Res*. **2016**, 44, 9771-9783.
39. Lonskaya, I., Potaman, V.N., Shlyakhtenko, L.S., Oussatcheva, E.A., Lyubchenko, Y.L., Soldatenkov, V.A. Regulation of poly(ADP-ribose) polymerase-1 by DNA structure-specific binding. *J Biol Chem*. **2005**, 280(17), 17076-17083.
40. Teloni, F., Altmeyer, M. Readers of poly(ADP-ribose): designed to be fit for purpose. *Nucleic Acids Res*. **2016**, 44(3), 993-1006.
41. Moor, N.A., Vasil'eva, I.A., Kuznetsov, N.A., Lavrik, O.I. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 is modified in vitro by poly(ADP-ribose) polymerase 1 under control of the structure of damaged DNA. *Biochimie*. **2020**, 168, 144-155.
42. Sukhanova, M.V., Abrakhi, S., Joshi, V., Pastre, D., Kutuzov, M.M., Anarbaev, R.O., Curmi, P., Hamon, L., Lavrik, O.I. Single molecule detection of PARP1 and PARP2 interaction with DNA strand breaks and their poly(ADP-ribosyl)ation using high-resolution AFM imaging. *Nucleic Acids Res*. **2016**, 44, e60.

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: Науменко Константин Николаевич

Проверяющий: Гапонова Светлана Константиновна (sveta-mira@yandex.ru / ID: 4540715)

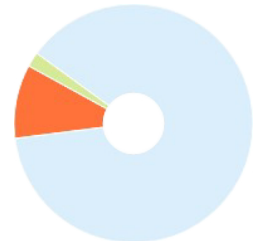
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://users.antiplagiat.ru>

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 7
Начало загрузки: 08.09.2021 10:30:16
Длительность загрузки: 00:00:38
Имя исходного файла: научный доклад Науменко .docx
Название документа: научный доклад Науменко
Языки текста документа: русский, английский
Размер текста: 1 кБ
Символов в тексте: 38230
Слов в тексте: 5060
Число предложений: 202
Method of text extraction: OCR

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)
Начало проверки: 08.09.2021 10:30:55
Длительность проверки: 00:01:14
Комментарии: не указано
Поиск с учетом редактирования: да
Модули поиска: ИПС Адилет, Библиография, Сводная коллекция ЭБС, Интернет Плюс, Сводная коллекция РГБ, Цитирование, Переводные заимствования (RuEn), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (KkRu), Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (KyRu), Переводные заимствования по Интернету (EnRu), Переводные заимствования по Интернету (KkRu), Переводные заимствования по Интернету (KyRu), Переводные заимствования (KkEn), Переводные заимствования (KyEn), Переводные заимствования издательства Wiley (RuEn), eLIBRARY.RU, СПС ГАРАНТ, Интернет, Медицина, Диссертации НББ, Перефразирования по eLIBRARY.RU, Перефразирования по Интернету, Патенты СССР, РФ, СНГ, СМИ России и СНГ, Шаблонные фразы, Кольцо вузов, Издательство Wiley, Переводные заимствования



ЗАИМСТВОВАНИЯ

9,87%

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0%

ЦИТИРОВАНИЯ

2,42%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

87,71%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.
Самоцитирования — доля фрагментов текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа, по отношению к общему объему документа.
Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.
Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.
Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.
Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.
Заимствования, самоцитирования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.
Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте	Комментарии
[01]	2,08%	3,61%	Мультифункциональный Y-бк-связывающий белок 1 : исследование его роли в репарации ДНК http://niboch.nsc.ru	01 Дек 2020	Интернет	4	8	
[02]	1,82%	2,74%	Алемасова, Елизавета Эдуардовна Мультифункциональный Y-бк-связывающий белок 1 : исследование его роли в репарации ДНК : автореферат дис. ... кандидата биологических наук : 03.01.04 Новосибирск 2018 http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2018	Сводная коллекция РГБ	5	6	
[03]	0,33%	2,32%	Мультифункциональный Y-бк-связывающий белок 1 : исследование его роли в репарации ДНК http://niboch.nsc.ru	01 Дек 2020	Интернет Плюс	2	10	
[04]	0,4%	2,03%	Отзыв ведущей организации – ИХБФМ СО РАН http://genebiology.ru	20 Авг 2017	Интернет	1	3	
[05]	0,93%	1,85%	не указано	раньше 2011	Шаблонные фразы	10	20	
[06]	0%	1,74%	Белогуров, Алексей Анатольевич Биохимические основы аутоиммунной нейродегенерации : автореферат дис. ... доктора химических наук : 02.00.10 Москва 2018 http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2018	Сводная коллекция РГБ	0	4	
[07]	0%	1,71%	Отзыв ведущей организации – ИХБФМ СО РАН http://genebiology.ru	20 Авг 2017	Интернет Плюс	0	6	
			ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ НА					

[08]	0,05%	1,59%	ИМПЛАНТАЦИЮ БИОПЛАСТИЧЕСКИХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ - Диссертация http://konf.x-pdf.ru	31 Авг 2021	Интернет Плюс	1	6
[09]	0%	1,46%	№1_2019 — АГРОФОРСАЙТ http://agroforsait.ru	07 Апр 2020	Интернет Плюс	0	4
[10]	0%	1,46%	№1_2019 — АГРОФОРСАЙТ http://agroforsait.ru	29 Апр 2021	Интернет Плюс	0	4
[11]	0%	1,42%	Поздравляем директора Российско-американского противоракового центра Андрея Ивановича Шаповала с защитой докторской диссертации! http://barnaul.bezformata.com	17 Авг 2019	СМИ России и СНГ	0	4
[12]	1,03%	1,31%	Постановление Управления Федеральной антимонопольной службы по Новосибирской области от 14 июля 2015 г. http://ivo.garant.ru	14 Янв 2017	СПС ГАРАНТ	3	4
[13]	0,18%	1,19%	РОЛЬ RARP2 В РЕПАРАЦИИ ДНК. http://elibrary.ru	30 Авг 2014	eLIBRARY.RU	2	8
[14]	0%	1,19%	Петрова, Полина Радиковна Хинолизидиновые алкалоиды растений семейства FABACEAE в синтезе новых противогриппозных агентов : автореферат дис. ... кандидата химических наук : 02.00.03 Уфа 2020 http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	3
[15]	1,11%	1,11%	Систематический обзор оригинальных исследований прогностических свойств белка УВ-1 в отношении общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы. http://elibrary.ru	11 Июн 2015	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1
[16]	0,47%	1,09%	Постановление Правительства Новосибирской области от 15 октября 2014 г. N 414-п "О внесении изменений в постановление Правительства Новосибирской области от 20.09.2013 N 399-п" http://ivo.garant.ru	13 Янв 2017	СПС ГАРАНТ	3	6
[17]	0%	1,05%	Рецепт «второго дыхания» от академика Кнорре. http://elibrary.ru	16 Янв 2016	eLIBRARY.RU	0	8
[18]	0,06%	0,98%	Российский кардиологический журнал http://roscardio.ru	23 Июн 2019	Интернет Плюс	2	4
[19]	0,05%	0,97%	Гурьянов, Сергей Георгиевич диссертация ... кандидата биологических наук : 03.01.03 Пушкино 2012 http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2012	Сводная коллекция РГБ	1	2
[20]	0%	0,93%	Российский онкологический журнал http://studentlibrary.ru	27 Ноя 2017	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[21]	0,29%	0,93%	Систематический обзор оригинальных исследований прогностических свойств белка УВ-1 в отношении общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы. http://elibrary.ru	11 Июн 2015	eLIBRARY.RU	2	6
[22]	0%	0,93%	Систематический обзор оригинальных исследований прогностических свойств белка уб-1 в отношении общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы https://yandex.ru	31 Окт 2018	Интернет	0	1
[23]	0%	0,93%	Российский онкологический журнал http://studentlibrary.ru	19 Дек 2016	Медицина	0	1
[24]	0%	0,87%	Ермаков, Евгений Александрович Природные каталитические иммуноглобулины класса G при шизофрении : диссертация ... кандидата биологических наук : 03.01.04 Новосибирск 2020 http://dlib.rsl.ru	16 Июн 2021	Сводная коллекция РГБ	0	2
[25]	0%	0,87%	T. 2 http://emll.ru	08 Июл 2017	Медицина	0	2
[26]	0%	0,87%	file_595465345d1c5мжпфи290617	29 Июн 2017	Кольцо вузов	0	2
[27]	0%	0,86%	Генетическое разнообразие белого журавля (Grus leucogeganus) на основе полиморфизма D-петли митохондриальной ДНК. http://elibrary.ru	01 Фев 2021	eLIBRARY.RU	0	4
[28]	0%	0,85%	Неферментативное матричнозависимое лигирование 2',3'-циклофосфатолигонуклеотидов, катализируемое ионами металлов.	28 Авг 2005	eLIBRARY.RU	0	4

			http://elibrary.ru				
[29]	0%	0,82%	Всероссийская (с международным участием) конференция "Физика низкотемпературной плазмы" ФНТП-2014: сборник материалов: в 2 т. Т. 2 http://studentlibrary.ru	19 Дек 2016	Медицина	0	2
[30]	0%	0,82%	Теоретические основы новых направлений в медицине http://emll.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	2
[31]	0%	0,82%	Способ очистки вируса осповакцины или его рекомбинантных вариантов. Патент РФ 2537000 http://findpatent.ru	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	2
[32]	0%	0,82%	Способ получения наноразмерной системы доставки нуклеозидтрифосфатов в клетки млекопитающих. Патент РФ 2527681 http://findpatent.ru	25 Июн 2015	Патенты СССР, РФ, СНГ	0	2
[33]	0%	0,82%	NYmnik_35098. Шедько Елизавета Дмитриевна. Оптимизация технологии наработки и очистки препаратов бактериофагов для персонализированного лечения инфекционных заболеваний у пациентов с гнойно-некротическими изменениями при синдроме диабетической http://umnik.fasie.ru	06 Мая 2017	Кольцо вузов	0	2
[34]	0%	0,82%	applied-research.ru_file_5a1691d9b6b19.docx	23 Ноя 2017	Кольцо вузов	0	2
[35]	0%	0,82%	antyuhovala_e_a_evolyuciya-otechestvennoy-sistemy-prisujdeniya-uchenyh-stepeny-problemy-i-resheniya.pdf	20 Фев 2020	Кольцо вузов	0	2
[36]	0%	0,76%	Макаров, Валентин Владимирович Структурно-функциональный анализ N-концевой половины белка ТБГ1 гордеивруса : диссертация ... кандидата биологических наук : 03.02.02 Москва 2010 http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2010	Сводная коллекция РГБ	0	1
[37]	0%	0,66%	Химия твердого топлива. 2017. № 4 http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	1	2
[38]	0%	0,63%	На стыке трех нуклеиновых кислот: роль РНК-связывающих белков и поли(ADP-рибозы) в репарации ДНК – тема научной статьи по биологическим наукам читайте бесплатно текст научно-исследовательской работы в электронной библиотеке КиберЛенинка https://cyberleninka.ru	31 Авг 2021	Интернет Плюс	0	3
[39]	0,25%	0,61%	Поли(ADP-рибоза)полимераза 1 – ключевой регулятор репарации ДНК. http://elibrary.ru	25 Янв 2016	eLIBRARY.RU	2	5
[40]	0%	0,57%	Флавоноиды и фталаты Equisetum silvaticum L., Equisetum arvense L. и Pseudosiphora alopecuroides L. http://dslib.net	31 Авг 2021	Интернет Плюс	0	2
[41]	0%	0,57%	http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-02-26-kuzina/fulltext.pdf http://chem.msu.ru	18 Янв 2021	Интернет Плюс	0	2
[42]	0%	0,57%	http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-02-26-kuzina/fulltext.pdf http://chem.msu.ru	18 Янв 2021	Интернет Плюс	0	2
[43]	0%	0,57%	Международные стандарты лечения онкогематологических заболеваний обсудили в Новосибирске http://gorod54.ru	28 Дек 2018	СМИ России и СНГ	0	2
[44]	0%	0,56%	141945 http://biblioclub.ru	18 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2
[45]	0,55%	0,55%	РОЛЬ РЕПАРАЦИИ ДНК В ОБЕСПЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА И ДОЛГОЛЕТИЯ. http://elibrary.ru	27 Окт 2019	eLIBRARY.RU	6	6
[46]	0,29%	0,51%	Неспецифическое и специфическое взаимодействие Y-б-б-связывающего белка 1 (YB-1) с мРНК и посттранскрипционная регуляция белкового синтеза в животных клетках. http://elibrary.ru	28 Авг 2006	eLIBRARY.RU	2	3
[47]	0,49%	0,49%	Перспективы развития фундаментальных наук. http://elibrary.ru	раньше 2011	Перефразирования по eLIBRARY.RU	1	1
[48]	0%	0,46%	Смолин Егор Алексеевич п в.docx	26 Июн 2018	Кольцо вузов	0	1

[49]	0%	0,46%	Минкевич, Наталья Игоревна диссертация ... кандидата биологических наук : 03.01.03 Москва 2013 http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2013	Сводная коллекция РГБ	0	1
[50]	0%	0,46%	Ефремова, Анна Сергеевна Роль системы поли(АДФ-рибозил)ирования белков в механизмах кардиотоксического действия доксорибуцина : диссертация ... кандидата биологических наук : 03.01.04 Москва 2016 http://dlib.rsl.ru	27 Дек 2019	Сводная коллекция РГБ	0	1
[51]	0,43%	0,43%	Диплом_Кочеткова_АС	11 Июн 2020	Кольцо вузов	1	1
[52]	0%	0,41%	НАУЧНЫЕ ТРУДЫ V СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ V СЪЕЗД БИОХИМИКОВ РОССИИ КОНФЕРЕНЦИЯ ADFLIM - PDF Free Download https://docplayer.ru	31 Авг 2021	Интернет Плюс	0	2
[53]	0%	0,41%	Наука в руках школьника: сибирские «охотники за микробами» https://elementy.ru	31 Авг 2021	Интернет Плюс	0	2
[54]	0%	0,41%	Номер №25 (2/3) http://vestnik.bsau.ru	08 Янв 2018	Переводные заимствования (RuEn)	0	1
[55]	0%	0,4%	Ощепкова_диплом без библиографии и титульного	05 Июн 2020	Кольцо вузов	0	1
[56]	0%	0,36%	Систематический обзор оригинальных исследований прогностических свойств белка уб-1 в отношении общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы https://yandex.ru	31 Окт 2018	Интернет Плюс	0	1
[57]	0%	0,36%	Госпремии области вручили новосибирцам ко Дню России: список награжденных https://vn.ru	17 Авг 2019	СМИ России и СНГ	0	2
[58]	0,32%	0,32%	Литературно-художественные издания Ирана: исторические традиции и современная медиапрактика http://dep.nlb.by	16 Янв 2020	Диссертации НББ	1	1
[59]	0%	0,31%	Молекулярная биология. 2017. Т. 51, № 5 http://biblioclub.ru	21 Янв 2020	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[60]	0%	0,31%	Вестник гематологии. Том IX. № 2, 2013 http://bibliorossica.com	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[61]	0%	0,31%	Артериальная гипертония у лиц призывного возраста: особенности клинического течения, диагностической и лечебно- профилактической помощи в амбулаторной практике http://emil.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1
[62]	0%	0,31%	Всероссийская научно-практическая конференция "Молекулярно- генетические и иммуногенетические методы диагностики в практике врача гематолога", Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2013 г. http://emil.ru	21 Дек 2016	Медицина	0	1
[63]	0,31%	0,31%	Автореферат http://oldvak.ed.gov.ru	30 Янв 2017	Перефразирования по Интернету	1	1
[64]	0%	0,31%	science- education.ru_file_5879043788084.doc	16 Янв 2017	Кольцо вузов	0	1
[65]	0%	0,31%	science- education.ru_file_58c63f9cd97ec.docx	13 Мар 2017	Кольцо вузов	0	1
[66]	0%	0,31%	Тикунов с соавт текст	13 Мая 2020	Кольцо вузов	0	1
[67]	0%	0,28%	https://rosinformagrotech.ru/files/synopsis/Mar%27in_D_M_2015.pdf https://rosinformagrotech.ru	13 Фев 2019	Интернет Плюс	0	1
[68]	0%	0,25%	Диссертация на тему «Алгоритмы и программные средства для вейвлет- сжатия и оценки качества изображений» автореферат по специальности ВАК 05.13.01 - Системный анализ, управление и обработка информации (по отраслям) disserCat — электронная библиотека ди... http://dissercat.com	11 Ноя 2018	Интернет Плюс	0	1
[69]	0,24%	0,24%	Нилов, Дмитрий Константинович диссертация ... кандидата химических наук : 03.01.04 Москва 2011 http://dlib.rsl.ru	07 Мар 2012	Сводная коллекция РГБ	1	1
			Умные" полимеры как поверхностные				

[70]	0,12%	0,24%	модификаторы биоаналитических устройств и биоматериалов: теория и практика. http://elibrary.ru	01 Янв 2017	eLIBRARY.RU	1	2	
[71]	0,23%	0,23%	Молекулярная экология как основа современной методологической базы оценки состояния окружающей среды https://cyberleninka.ru	08 Сен 2021	Интернет Плюс	1	1	
[72]	0%	0,23%	http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2010/2010_1_1103_1107.pdf http://ssc.smr.ru	31 Авг 2021	Интернет Плюс	0	1	
[73]	0,03%	0,21%	диссертация Зоткиной М.Н. http://science.sgm.ru	30 Авг 2017	Интернет Плюс	1	1	
[74]	0,21%	0,21%	http://www.solid.nsc.ru/upload/iblock/c67/nauchnyy-doklad_tyapkin.pdf http://solid.nsc.ru	19 Апр 2019	Интернет Плюс	1	1	
[75]	0%	0,21%	ПАМЯТКА АСПИРАНТУ (СОИСКАТЕЛЮ) МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ЮРИДИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ О.Е. КУТАФИНА Москва – 2016 Составитель: Доктор юридических наук, профессор Мацкевич Игорь http://metodichka.x-pdf.ru	08 Сен 2021	Интернет Плюс	0	1	
[76]	0%	0,21%	АСПИРАНТЫ ВОРОНЕЖСКОГО ГАУ ПОЛУЧИЛИ ЗАВЕТНЫЕ ДИПЛОМЫ http://voronej.bezformata.com	17 Авг 2019	СМИ России и СНГ	0	1	
[77]	0,04%	0,21%	Региональные особенности морфофизиологических характеристик и физической подготовленности студентов Северо-Восточного государственного университета – тема научной статьи по наукам о здоровье читайте бесплатно текст научно-исследовательской работы в элек... https://cyberleninka.ru	24 Дек 2020	Интернет Плюс	1	1	
[78]	0%	0,19%	Specific features of lipid exchange in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes of type 1 and 2 http://tibi-journal.com	16 Июл 2017	Интернет Плюс	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[79]	0%	0,19%	https://www.svf.ru/upload/iblock/ff2/ff2c90b93fe3191cfd28472d8cf0c79f.pdf https://s-vfu.ru	01 Сен 2021	Интернет Плюс	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.
[80]	0%	0,12%	Контактная информация об авторах статей. http://elibrary.ru	27 Окт 2018	eLIBRARY.RU	0	1	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Отчет о проверке текста научно-квалификационной работы на
объем заимствования

Науменко Константин Николаевич

«Мультифункциональный белок УВ-1: исследование его роли в регуляции
репарации и репликации ДНК»

Оригинальность работы составляет ___87.71___ %, что соответствует требованиям порядка и условиям допуска научно-квалификационных работ к защите на итоговом заседании Государственной итоговой аттестации в аспирантуре ИХБФМ СО РАН.

Проверку выполнила секретарь ГЭК - к.б.н. С.К. Гапонова