

## Отзыв

На автореферат диссертационной работы Кургиной Татьяны Андреевны «Влияние фактора модификации гистонов HPF1 на активность поли(ADP-рибоза)полимераз 1 и 2 при взаимодействии с нуклеосомами», представленной на соискание учёной степени кандидата наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

В нормальных клетках, обработанных ингибиторами ферментов поли-АДФ-рибозилирования (PARP), ферменты гомологичной рекомбинации осуществляют репарацию ДНК, а в опухолевых клетках с дефектом этой репарационной системы, в частности, лишенных функционально-активных BRCA1 или BRCA2, такая обработка запускает механизмы клеточной гибели. Это свидетельствует об исключительной важности информации об особенностях функционирования белков PARP для понимания как закономерностей процессов ДНК-репарации в нормальной клетке, так и возможности создания «синтетических леталей» при проведении химиотерапевтического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Диссертационная работа Кургиной Т.А. посвящена изучению роли недавно открытого фактора модификации гистонов HPF1 в функционировании PARP1 и PARP2. Множество функций и ведущая роль в репарации ДНК делает PARP1 и PARP2 перспективными мишенями для создания противоопухолевых и противовоспалительных препаратов. Подавление активности данных ферментов, особенно в комбинации с классической химио- или радиотерапией приводит к накоплению повреждений ДНК и гибели опухолевых клеток. Некоторые ингибиторы PARP уже применяются в клинике для терапии онкологических заболеваний. Однако, их применение связано с развитием побочных эффектов и развитию резистентности опухолевых клеток к химиотерапии. В связи с этим, актуальными являются как фундаментальные исследования ферментов PARP1 и PARP2 и белков, модулирующих их активность, так и создание новых поколений химиопрепаратов-ингибиторов PARP.

Белок HPF1 образует с PARP1 и PARP2 совместный активный центр, добавляя в него каталитически-активный остаток глутамата. Такое изменение структуры активного центра, с одной стороны, расширяет субстратную специфичность PARP1 и PARP2, делая возможным модификацию остатков серина, а с другой – оказывает влияние на синтез поли-АДФ-рибозы. Очевидно, что совместный активный центр HPF1 с PARP1 и PARP2 может служить мишенью для создания новых поколений ингибиторов PARP. Однако, этому должно предшествовать детальное изучение закономерностей влияния HPF1 на активность PARP1 и PARP2.

Работа Татьяны Андреевны вносит в существенный вклад в это направление исследований, поскольку она выполнена с использованием нуклеосом, что позволило оценить влияние HPF1 не только на активность PARP1 и PARP2, но и на модификацию гистонов. Научная значимость исследования Татьяны Андреевны обусловлена растущим интересом к фактору HPF1 и его взаимодействию с PARP1 и PARP2, а практическая значимость – потенциальным вкладом в разработку новых поколений ингибиторов PARP1 и PARP2.

Автором работы был использован широкий набор методов. В том числе, представлена методика исследования активности PARP1 и PARP2 *in vitro* в реальном времени, позволяющая отслеживать как связывание ферментов с различными ДНК-активаторами, так и их диссоциацию из комплекса с ДНК в процессе PAR-илирования. Примечательно, что методика адаптирована для использования нуклеосом в качестве активаторов PARP1 и PARP2. Использование этой методики в сочетании с классическими биохимическими подходами позволило провести детальное исследование модуляции активности PARP1 и PARP2 фактором HPF1. Автором показаны различия во взаимодействии PARP1 и PARP2 с повреждениями ДНК, в том числе в составе нуклеосомы. Показано, что присутствие двух конкурирующих сайтов связывания (тупых концов и одноцепочечной брешы) на расстоянии до 30 п.о. влияет на связывание PARP1 с брешью. В случае PARP2 такого эффекта не наблюдается, так как тупые концы ДНК, лишённые фосфатов, не являются для него сайтом взаимодействия. Татьяной Андреевной предложена модель, описывающая временное взаимодействие HPF1 с ферментами для осуществления инициации поли-АДФ-рибозилирования, происходящего с высокой скоростью и эффективностью. Для эффективной элонгации необходима диссоциация HPF1 из комплекса с PARP. Автор предполагает специфическую роль PARP2 в ответе на повреждения ДНК в контексте хроматина. В работе показано, что изначально низкая активность PARP2 может быть многократно усилена присутствием HPF1, брешы в ДНК и гистонов, выступающих в роли акцепторов поли-АДФ-рибозы.

Таким образом, научные результаты, полученные диссертантом, несомненно имеют высокую практическую значимость и будут иметь существенное значение для развития областей молекулярной биологии, связанных с ферментами семейства PARP. Автореферат хорошо структурирован и иллюстрирован, содержит подробное описание основных результатов, которые подтверждают положения, выносимые на защиту. По содержанию работы замечаний нет.

Работа Кургиной Т.А. соответствует требованиям, установленным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и

фундаментальной медицины СО РАН, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Кургина Т.А., заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. - молекулярная биология.

Я, Якубовская Марианна Геннадиевна, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с защитой Кургиной Татьяны Андреевны.

Якубовская Марианна Геннадиевна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая отделом химического канцерогенеза  
НИИ канцерогенеза  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
Минздрава России  
Адрес: г. Москва, 115522, Каширское шоссе 24.  
Электронный адрес: [mgyakubovskaya@mail.ru](mailto:mgyakubovskaya@mail.ru)  
Тел.: +7 925 676 1167

*Якубовская М.Г.*  
15.11.2023

Подпись Якубовской М. Г. удостоверяю:

Красильников Михаил Александрович  
директор НИИ канцерогенеза  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

