

Отзыв

на автореферат диссертации **Науменко Константина Николаевича**
«Роль РНК-связывающего белка YB-1 в регуляции активности поли(ADP-рибоза)полимеразы 1», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. - молекулярная биология

Диссертационная работа Науменко Константина Николаевича посвящена изучению механизма влияния онкобелка YB-1 на активность фермента PARP1, ключевого регулятора репарации ДНК. Идентификация и изучение белков, влияющих на активность PARP1 и синтез поли(ADP-рибозы) в ответ на генотоксический стресс, является важной задачей в современной биологии. В настоящее время многие РНК-связывающие белки рассматриваются как возможные участники поддержания стабильности генома, являются мишенями поли(ADP-рибозил)ирования или способны взаимодействовать с поли(ADP-рибозой) и поэтому могут являться потенциальными регуляторами активности PARP1. Данная работа продолжает серию исследований лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН, в которых были установлены и количественно охарактеризованы белок-белковые взаимодействия YB-1 с PARP1 и была показана способность YB-1 модулировать каталитическую активность PARP1.

Для проведения работы автором были использованы современные биохимические, молекулярно-биологические и физические методы. С использованием рекомбинантного белка YB-1 было установлено влияние этого белка на кинетику поли(ADP-рибозил)ирования PARP1. YB-1 увеличивает начальную скорость и суммарный выход реакции поли(ADP-рибозил)ирования, катализируемой PARP1, в том числе её мутантными формами, синтезирующими полимер АДФ-рибозы с разной структурой. С использованием делеционных мутантов YB-1 было установлено, что последовательное укорочение C-концевого домена YB-1 приводит к снижению сродства YB-1 к поврежденной ДНК и поли(ADP-рибозе). Установлено, что YB-1, взаимодействуя с синтезируемым полимером ADP-рибозы в процессе авто-поли(ADP-рибозил)ирования PARP1, способен ингибировать реакцию элонгации цепи. На основании полученных данных автором работы предложен механизм влияния YB-1 на каталитическую активность PARP1, где ключевыми событиями является формирование гетеродимера PARP1•YB-1 на поврежденной ДНК и поли(АДФ-рибозе) в котором YB-1 является основным акцептором синтезируемой поли(АДФ-рибозы) удаляет продукт реакции, что приводит к увеличению числа оборотов и стимуляции процесса поли(ADP-рибозил)ирования.

По результатам работы было опубликовано 5 статей в рецензируемых научных

журналах. Также результаты были представлены на шести конференциях, где соискатель был докладчиком.

Из замечаний стоит отметить, что для анализа данных, представленных на рисунке 2 следовало выбрать гель с более высокой процентностью для анализа возможного поли(ADP-рибозил)ирования гистонов, обладающих молекулярной массой около 10 кДа, тогда как нижний маркер молекулярной массы соответствовал 28 кДа. На рисунке 16 не приведены изображения, полученные методом атомно-силовой микроскопии, модифицированного белка PARP1^{G972R}. Однако это замечание не является критичным, поскольку авторами указано, что данный белок сходен по морфологии с белком PARP1^{Y986S}, изображения которого приведены на этом рисунке.

Работа Наumenко К.Н. выполнена на высоком экспериментальном уровне, данные получены с использованием современных методов проведения научных исследований, и представляет собой законченный научный труд. Таким образом, все поставленные научные задачи решены, а выводы экспериментально обоснованы.

Работа Наumenко К.Н. 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 Наumenко К.Н. заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. - молекулярная биология.

Я, Готтих Марина Борисовна, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с защитой Наumenко Константина Николаевича.

Заведующий отделом химии нуклеиновых кислот
Научно-исследовательского института физико-химической
биологии имени А.Н.Белозерского Московского
государственного университета имени М.В.Ломоносова,
д.х.н., профессор

Готтих Марина Борисовна
25 мая 2023 г.

Подпись заверяю
И.о. директора НИИ физико-химической биологии
имени А.Н.Белозерского
МГУ имени М.В.Ломоносова
Член-корреспондент РАН, профессор, д.х.н.

Сергиев Петр Владимирович
мая 2023 г.

