

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Украинцева Александра Андреевича «Роль белков PARP1, PARP2 и PARP3 в регуляции активности ферментов BER на нуклеосоме и в стабилизации её структуры», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 — «биоорганическая химия».

Автор сформулировал цель диссертационной работы как исследование взаимодействия белков PARP1, PARP2 и PARP3 с интермедиатами различных этапов эксцизионной репарации оснований (BER) в составе нуклеосом, а также влияния этих белков на активность ферментов BER и на структуру нуклеосомы. Эта тема является достаточно актуальной. Дело в том, что белки поли(ADP-рибоза)полимераза 1 и 2 (PARP1 и PARP2) играют ключевую роль в системах репарации ДНК и могут являться мишениями для противоопухолевой терапии. Активно ведутся исследования по расширению показаний для PARPi и их комбинациям с другими видами терапии (ДНК-повреждающие агенты, иммунотерапия), а также по повышению селективности их воздействия на различные белки семейства PARP, что может значительно снизить их токсичность и привести к более эффективной терапии различных видов онкозаболеваний.

Автор впервые в данной работе исследовал влияние белков PARP1, PARP2 и реакции поли(ADP-рибозил)ирования на каталитическую активность ключевых ферментов BER (APE1, Pol β и LigIII α). Нужно отметить, что важным результатом работы стало обнаружение способности PARP3 специфически взаимодействовать с AP-сайтами в структуре нуклеосом.

Проведенное исследование впервые обеспечило комплексную оценку того, как три ДНК-зависимые PARP влияют на организацию нуклеосом. Результаты демонстрируют, что PARP3 обладает уникальной функцией – способностью компактизировать хроматин и стабилизировать нуклеосомную структуру. Эти данные вносят фундаментальный вклад в понимание механизмов репарации ДНК в контексте хроматина и открывают перспективы для разработки терапевтических подходов, направленных на регуляцию PARP.

Замечания к автореферату диссертации:

Для визуализации нуклеосом L-NCP603 и их комплексов с белками PARP методом ACM автор использовал модифицированную поверхность слюды 1-(3-аминопропил) силатраном (APS). Но для изучения CLP601-8 и их комплексов с белками PARP методом ACM использовали метод иммобилизации на поверхности слюды хлоридом никеля (II). Вопрос: Почему автор использовал различные способы модификации слюды. Как каждый из этих способов влияет на структуру исследуемых объектов?

Диссертационное исследование А.А. Украинцева соответствует высоким профессиональным стандартам. Автор демонстрирует глубокий анализ полученных результатов и формулирует аргументированные выводы. Актуальность работы обусловлена высокой значимостью изучения роли белков PARP в организации хроматина для понимания фундаментальных механизмов репарации ДНК. Результаты, представленные в работе, вносят существенный вклад в развитие биоорганической химии, биохимии и молекулярной биологии, а также обладают значительным практическим потенциалом для создания новых методов противоопухолевой терапии. Содержание автореферата полностью отражает материал диссертации. Работа полностью соответствует требованиям п. 2.1—2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Автор диссертационной работы Украинцев А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 — «биоорганическая химия».

Заведующий лабораторией медицинских нанотехнологий,
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства».

кандидат физ.-мат. наук,

Клинов Дмитрий Владимирович

Россия, Москва, 119435, Малая Пироговская, д. 1а

Телефон: +7 9166830318

e-mail: klinov.dmitry@mail.ru



/ Д.В. Клинов
Подпись ФИО

25.09.2025

Публик Клинов Д.В.
«Зеленое»
Согласие отдано ксерокс

Васильев Василий Г.Г.