

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».

Ферменты PARP1, PARP2 и PARP3 играют ключевую роль в репарации ДНК, катализируя реакцию поли(ADP-рибозил)ирования белков-мишеней и выполняют функции молекулярных сенсоров повреждений ДНК. Несмотря на длительный период изучения этих белков, многие аспекты их функционирования, включая специфичность и кооперативность, остаются недостаточно исследованными. Диссертационная работа Украинцева А.А. посвящена выяснению роли PARP1, PARP2 и PARP3 в регуляции активности ферментов эксцизионной репарации оснований (BER) на нуклеосомном субстрате, а также в стабилизации его структуры.

Автором проведено систематическое исследование, в рамках которого впервые выполнено сравнительное изучение влияния белков PARP1, PARP2 и реакции поли(ADP-рибозил)ирования на каталитическую активность ключевых ферментов BER (APE1, Pol β и LigIII α) в нуклеосомном контексте. Важнейшим достижением работы стало обнаружение ранее неизвестной способности PARP3 специфически взаимодействовать с AP-сайтами в структуре нуклеосом. Впервые проведен комплексный анализ воздействия всех трех ДНК-зависимых белков PARP на структурную организацию нуклеосомы, в результате которого установлена уникальная способность PARP3 к компактизации хроматина и стабилизации нуклеосомной структуры. Наряду с физико-химическими методами характеризации комплексов белков PARP с нуклеосомами, такие комплексы охарактеризованы с помощью Атомно Силовой Микроскопии (Atomic Force Microscopy, AFM). Полученны изображения высокого качества, анализ которых позволил автору выявить структурные изменения нуклеосом при взаимодействии с белками PARP. Важно отметить, что использование AFM позволило автору выявить различия в комплексах, образованными белками PARP1, PARP2 и PARP3. Представленные результаты имеют фундаментальное значение для понимания механизмов репарации ДНК в хроматине и открывают новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на регуляцию активности белков PARP.

Замечания к автореферату диссертации:

В целом результаты исследований изложены автором ясно, хотя ряд замечаний хотелось бы отметить. В начале автореферата указывается ключевая роль PARP1 и PARP2 в качестве мишеней для разработки подходов к противоопухолевой терапии, но роль PARP3 не указана. Было бы логически правильно обсудить биомедицинскую роль PARP3, поскольку в диссертации много внимание уделено именно этому белку. Структурная часть работы с использованием AFM

изложена очень коротко, хотя заключение из этих данных интригующее. Автором обнаружена компактизация нуклеосом при взаимодействии со всеми исследуемыми в работе белками PARP, хотя для PARP3 наблюдали более выраженный эффект. Это новое явление стоило бы подтвердить измерением длины ДНК в нуклеосомных частицах. Однако, это технические замечания и они не умаляют общего впечатления о проделанной работе.

Диссертационная работа Украинцева А.А. выполнена на высоком профессиональном уровне. Автор подробно обсуждает результаты и делает из них обоснованные выводы. Данное исследование представляет особую актуальность, поскольку изучение механизмов функционирования белков PARP в контексте хроматина является важным шагом к пониманию физиологических аспектов репарации ДНК. Полученные результаты имеют не только фундаментальное значение для биоорганической химии, биохимии и молекулярной биологии, но и очевидный практический потенциал для разработки новых подходов в противоопухолевой терапии. Автореферат даёт полное представление о диссертационной работе Украинцева А.А. 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».

Yuri L. Lyubchenko, PhD, DSc, Professor

Department of Pharmaceutical Sciences, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-6025

Phone 402-559-1971 (office)

E-Mail 1: ylyubchenko@unmc.edu

Assignor: Yuri Lyubchenko



Signature

Date

9-8-2025

State of Nebraska)

County of Douglas)

On this 8 day of September 2025, before me personally appeared Yuri Lyubchenko to me known and known to me be the person of that name, whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that they executed the same in their authorized capacity, and that by their signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, execute the instrument.

WITNESS by hand and official seal.



(Signature of Notary)

9/8/2025

