

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология Старковой Татьяны Юрьевны на тему

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ «ЛИНКЕРНЫХ» БЕЛКОВ ХРОМАТИНА HMGB1 И H1

Хроматин эукариотических клеток представляет собой сложный высоко динамичный ДНК-белковый комплекс, структурная организация и функционирование которого напрямую связаны с взаимодействием между его структурными элементами: ДНК и белками. Она может включать изменение характера связывания между молекулами путем изменения заряда взаимодействующих участков, а также включать структурно-адаптивные механизмы. Понимание деталей регуляции ДНК-белкового и белок-белкового взаимодействия является важной темой современных исследований функционирования генома. В этой связи тема диссертационной работы Татьяны Юрьевны Старковой, посвящённая исследованию механизмов взаимодействия негистонового хромосомного белка HMGB1 с ДНК и взаимодействующими с ним белковыми молекулами, в частности гистона H1, представляется актуальной.

Целью работы являлся анализ структурных характеристик белка HMGB1 в свободном состоянии и в составе комплексов с ДНК и с гистонами H1, а также выявление посттрансляционных модификаций «линкерных» белков хроматина HMGB1, HMGB2 и гистона H1.

В работе впервые показано, что функционирование негистонового хромосомного белка HMGB1 опосредовано наличием как минимум двух видов регуляции: введением клеточной системой посттрансляционных модификаций и наличием структурно-адаптивного механизма белка к объекту связывания. Белок HMGB1, используемый в работе, характеризуется отсутствием ацетилирования в NLS областях полипептидной цепи, что свидетельствует о его ядерной локализации в клетке. Связывание HMGB1 с ДНК в межнуклеосомной области может происходить за счет вытеснения гистона H1, поскольку взаимодействие N- и C-концевых доменов H1 ослаблено вследствие ацетилирования и фосфорилирования в данных областях белковой молекулы. При этом возможно образование промежуточного HMGB1-H1 комплекса по типу гетеродимера. А-домен белка характеризуется наличием сайтов ацетилирования, что вследствие экранировки положительного заряда данной области белка, способствует ослаблению взаимодействия домена с ДНК и формированию промежуточного регуляторного комплекса «TF/HMGB1/ДНК». При этом функционально-значимые для выполнения внеклеточных функций участки В-домена белка, в частности, область связывания RAGE рецептора, сильно метилированы. Внесение дополнительного положительного заряда в данный участок полипептидной цепи белка в этом случае способствует увеличению силы связывания В-домена белка с ДНК, и как следствие, уменьшения вероятности связывания HMGB1 с RAGE рецептором. Хромосомный белок HMGB1 способен по-разному изменять свою вторичную структуру при связывании с биологическими молекулами. В процессе взаимодействия HMGB1 с высокомолекулярной ДНК тимуса телят происходит увеличение на 20% содержания аминокислотных остатков, находящихся в  $\alpha$ -спиральной конформации, в то время как связывание HMGB1 с плазмидной ДНК pUC19 проходит без изменений вторичной структуры белка. Взаимодействие белка HMGB1 с гистонами H1 так же приводит к изменениям вторичной структуры как минимум одного из белков.

