

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Т.Ю. Старковой «Структурно-функциональные особенности «линкерных» белков хроматина HMGB1 и H1», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Многочисленные исследования подтверждают важную роль эпигенетических модификаций гистонов и негистоновых белков семейства HMG в регуляции транскрипции, развитии и возникновении патологических состояний. В связи с этим, углубленное понимание эпигенетического контроля, осуществляемого этими белками, может помочь при поиске новых мишеней для таргетной терапии. Диссертация Татьяны Юрьевны Старковой посвящена изучению посттрансляционных модификаций негистоновых белков HMGB1, HMGB2 и гистона H1, а также структурных изменений белка HMGB1 при взаимодействии с ДНК и с гистоном H1.

Применив методы спектроскопии кругового дихроизма, спектрофотометрического плавления и двумерного электрофореза, автор впервые показала, что белок HMGB1 способен менять структуру в зависимости от мишени связывания. Например, в случаях связывания с ДНК, происходит увеличение содержания аминокислотных остатков в α -спиральной конформации. В случае связывания белка HMGB1 с ДНК плазмиды pUC19, взаимосвязь происходит без явных изменений во вторичной структуре белка. Также было показано, что взаимодействие белка HMGB1 с гистоном H1 приводит к изменению вторичной структуры минимум одного белка.

С помощью метода МАЛДИ масс-спектрометрии Татьяна Юрьевна впервые идентифицировала ряд ранее не известных посттрансляционных модификаций белков HMGB1 и 2, которые могут влиять на пространственную укладку и функциональную активность белковой молекулы. Это новые сайты метилирования (более 15), фосфорилирования и ацетилирования. При этом положение посттрансляционных модификаций для белков HMGB1 и HMGB2 может быть различно. Также автор показала, что среди посттрансляционных модификаций гистона H1 доминируют модификации положительно заряженных остатков лизина в различных положениях, что может влиять на связывание гистона H1 и HMGB1 между собой и с ДНК.

Следует отметить, что работа Татьяны Юрьевны особенно актуальна, поскольку создание систем доставки лекарственных препаратов в ядра трансформированных клеток является новым направлением, развитие которого требует накопления больших фактических знаний и создания новых теоретических подходов. В связи с этим, выяснение закономерностей взаимодействия ДНК с белками-регуляторами структуры и функции хроматина, такими как белки HMGB1 и 2 и гистон H1 может внести ощутимый вклад в понимание процессов лекарственной трансфекции.

Все результаты диссертации вызывают доверие: каждый тип экспериментов имеет достаточное число повторений. Статистическая обработка проведена соответствующими методами и тщательно. Автореферат написан четким стилем, выводы сформулированы ясно и подчеркивают наиболее важные результаты. В реферате есть лишь одна небольшая неточность – двум небольшим разным главам даны одинаковые названия. Также может быть, было бы не лишним немного расширить раздел методы, внося туда описание применения метода кругового дихроизма. Указанные мелкие замечания никак не уменьшают ценность работы.

По материалам диссертационной работы автором опубликовано 18 печатных работ, из которых 7 статей и 11 тезисов. Из них 5 входят в список изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных работ.

По актуальности, научной новизне и объему проведенных исследований, диссертация Старковой Татьяны Юрьевны «Структурно-функциональные особенности

«линкерных» белков хроматина HMGB1 и H1» является научной квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 года №842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям, выдвигаемым на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Ольга Владимировна Анацкая,
к.б.н, снс
ФГБУН Институт цитологии РАН,
Группа Биоинформатики
и Функциональной геномики.

Тихорецкий пр 4, Санкт-Петербург,
194064

olga.anatskaya@gmail.com
телефон: +7 (812)-534-30-68

28 мая 2015 года.

