



Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

28.05.15 № 401/1-214.1-471

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института биоорганической химии им.
академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
академик



Иванов В.Т.

28 мая 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Старковой Татьяны Юрьевны "СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ «ЛИНКЕРНЫХ» БЕЛКОВ ХРОМАТИНА NMGB1 И N1", представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Т.Ю. Старковой имеет фундаментальную направленность и расширяет представление об особенностях взаимодействия негистонового хромосомного белка NMGB1 семейства NMG с ДНК и линкерным гистоном N1, что имеет важное значение для понимания механизмов структурно-функциональной организации хроматина на участке между нуклеосомами, и как следствие, механизмов регуляции экспрессии генов.

Новизна исследований и полученных результатов

Целью данной работы являлось анализ структурных характеристик белка NMGB1 в свободном состоянии и в составе комплексов с ДНК и с гистоном N1, выявление посттрансляционных модификаций «линкерных» белков хроматина NMGB1, NMGB2 и гистона N1. В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи: 1)

определить вторичную структуру полноразмерного природного белка HMGB1 в условиях эксперимента и охарактеризовать ее термодинамическую стабильность; 2) провести сравнительный анализ вторичной структуры белка HMGB1 в свободном состоянии и при взаимодействии с ДНК и гистоном H1; 3) определить влияние HMGB1 на структурные и термодинамические параметры ДНК при взаимодействии; 4) провести сравнительный анализ посттрансляционных модификаций негистоновых белков хроматина HMGB1 и HMGB2; 5) охарактеризовать посттрансляционные модификации подтипов линкерного гистона H1.

В работе ряд результатов получен впервые. На ДНК-белковых системах (высокомолекулярная ДНК тимуса теленка/HMGB1 и плазмидная ДНК pUC19/HMGB1) впервые показано, что HMGB1 способен изменять свою структуру в зависимости от мишени связывания. Впервые выявлены сайты ряда посттрансляционных модификаций белка HMGB1 по ацетилированию, метилированию и фосфорилированию в функционально-значимых участках полипептидной последовательности белка. Подтверждена биологическая роль наличия ацетилирования по лизину в положении K81 в аминокислотной последовательности белка о влиянии дополнительного отрицательного заряда на пространственную укладку белковой молекулы. Впервые показано, что положение посттрансляционных модификаций высоко гомологичных белков HMGB1 и HMGB2 различно. Большая часть найденных в белках модификаций идентичны, в то время как модификации AcK57, AcK76, AcK85, AcK152, AcK154, MetK82, PY78 характерны только для белка HMGB2.

Научно-практическая значимость работы

Научная новизна определяется фундаментальностью поставленных задач в области молекулярной биологии, развитием представлений о структурно-функциональной организации хроматина с возможностью использования полученных результатов при подготовке специалистов в области молекулярной биологии и биофизики.

Новые знания о структурных особенностях белка HMGB1 в комплексе с ДНК и с линкерным гистоном H1 могут быть полезны при создании фармакологических подходов при разработке новых терапевтических средств. Это связано с тем, что HMGB-доменные белки могут выступать как посредники при переносе в ядро клетки широко используемого в клинической практике противоопухолевого препарата цисплатина.

Оценка содержания диссертации

Диссертация (изложена на 125 стр.) имеет стандартную структуру и содержит следующие разделы: введение (5 стр.), обзор литературы (21 стр.), материалы и методы (23

