

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации В.В. Нефёдовой « Влияние аминокислотных замен в кристаллиновом домене, коррелирующих с развитием периферических невропатий, на структуру и свойства малого белка теплового шока HSPB1 », представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - Биохимия.

Известно, что малые белки теплового шока (sHsp) принимают участие в регуляции многочисленных процессов, протекающих в клетке, таких как защита клетки от накопления агрегатов неправильно свернутых белков, реорганизация сократительного аппарата и цитоскелета, апоптоз и пролиферация. Мутации в генах sHsp часто приводят к развитию различных заболеваний. Так, некоторые из мутаций в HspB1 ассоциированы с врожденной моторной невропатией (ДВМН) и болезнью Шарко-Мари-Тута 2 типа (ШМТ2). Исследования по влиянию аминокислотных замен на структуру и функцию HspB1 ведутся давно, однако, остается непонятным, каким образом точечные замены в HspB1 приводят к развитию невропатий. Принято считать, что аминокислотные замены в HspB1 могут оказывать влияние на его взаимодействие с легкой цепью нейрофиламентов. Поскольку α -кристаллиновый домен играет важную роль в стабилизации структуры sHsp и в их взаимодействии с белками-субстратами, анализ структуры и свойств мутантных форм малого белка теплового шока HspB1 с аминокислотными заменами G84R, L99M, R140G и K141Q, экспрессия которых коррелирует с развитием наследственных нейродегенеративных заболеваний, актуальность данного направления исследований, выполненных В.В. Нефёдовой, не вызывает сомнений.

В работе с помощью целого ряда современных молекулярно-биологических, биохимических и биофизических методов исследования были получены доказательства того, что замена консервативного остатка R140, расположенного в области контакта мономеров в составе димера HspB1, оказывает наибольшее влияние на структуру и уменьшает шапероноподобную активность белка. Тогда как замены G84R и L99M, расположенные на границе N-концевого и кристаллинового доменов, дестабилизируют олигомерную структуру HspB1 и способствуют диссоциации, индуцированной фосфорилированием. Оказалось, что малый белок теплового шока HspB1 взаимодействует с белком легкой цепи нейрофиламентов NFL и ингибирует полимеризацию нейрофиламентов, образованных NFL, при этом эффект мутантных форм белка сопоставим с эффектом белка дикого типа. Кроме того, В.В. Нефёдовой получена клеточная линия НЕК293F, стабильно синтезирующая мутантную форму HspB1 с заменой R140G.

Полученные в работе результаты достоверны и хорошо проиллюстрированы в автореферате.

Считаю, что диссертационная работа В.В. Нефедовой представляет собой полноценное научное исследование, в результате которого получены новые данные о влиянии точечных мутаций на шапероноподобную активность HspB1. Полученные результаты достаточно полно отражены в пяти статьях, опубликованных в международных рецензируемых журналах, в том числе в Arch. Biochem. Biophys, Biochimie, и неоднократно были представлены автором диссертации на отечественных и международных симпозиумах и конференциях. Данная работа удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Виктория Викторовна Нефёдова заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Заведующий лабораторией

Молекулярных основ клеточной подвижности

ФГБУН «Институт цитологии» РАН,

Доктор биологических наук, профессор



Юрий Сергеевич Боровиков

Адрес: 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4

Контактный телефон: +7(812) 297-37-98

E-mail: borovikov@incras.ru

