



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

(ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

ОГРН 1037739144640 ИНН 7731243467
121552, г.Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А
Тел.: +7(499)140-93-36, факс: +7(495)414-60-31
www.cardioweb.ru, e-mail: info@cardioweb.ru

Исх.№ _____ от _____
на № _____ от _____

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Виктории Викторовны Нефедовой
"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

Диссертационная работа В.В. Нефедовой направлена на исследование отлично сформулированной гипотезы о влиянии природных мутаций на структуру и свойства белка HspB1, влияние HspB1 на образование полимеров белка NFL, и на выяснение возможного молекулярного механизма. Актуальность работы очевидна. Она связана с вероятным участием HspB1 и его мутаций в развитии невропатий с участием компонента нейрофиламентов, белка NFL. Просматривается явный выход на возможность практического использования результатов исследования.

Автореферат написан прекрасно. Введение полноценно отражает суть проблемы. Цель и задачи четко сформулированы, результаты хорошо представлены, выводы полностью обоснованы. Имеется отличный список публикаций по проекту.

В работе использован большой методический арсенал (стр 6-9), классические и отшлифованные в лаборатории методы анализа структуры и химии белка. Наверное именно поэтому автор уверена, что "достоверность представленных в диссертации данных и выводов определяется использованием большого количества разнообразных современных физико-химических методов исследования белков" (стр 5). Это, конечно, справедливо, но не столь же важно число воспроизводимых экспериментов?

Описание Обзора литературы в автореферате было бы хорошо расширить, указав основные природные мутации HspB1, почему были выбраны только определенные, кратко осветить предполагаемые функции и роль белка NFL в развитии невропатий. В принципе, объем рукописи это позволял.

Первая часть работы, посвященная влиянию мутаций на свойства HspB1 (стр 9- 17), весьма показательно характеризует достижение высокого профессионального уровня

соискателем, также как и фирменный стиль лаборатории, отражающий ее высокую публикационную активность. Оценка исключительно положительная.

Сильное впечатление оставляет следующий раздел по моделированию структуры и мутаций HspB1 (стр 17-18). Эта информация дает понимание того, как могут работать эти мутации. Она показывает, что механизм мутаций по остаткам 140/141, вероятно, иной, чем по остаткам 84 и 99.

Следующие разделы посвящены изучению функционального смысла природных мутаций HspB1. Чтобы узнать как влияют мутации на взаимодействие HspB1 с NFL и на полимеризацию филаментов, автор использует разные подходы *in vitro*. Результаты коседиментации (рис 9) показывают, что HspB1 входит вместе с NFL в состав нейрофиламентов. Но это еще не означает, что "HspB1 может каким-то образом ингибировать образование филаментов NFL" (стр.19). Такой вывод следует из дальнейших экспериментов по измерению динамики флуоресценции PM-NFL при индукции его полимеризации (рис. 10 и стр. 20).

Конечно, возникает вопрос, связан ли эффект исследованных мутаций HspB1 с полимеризацией нейрофиламентов в нативных условиях? Механизмы мутаций разные (см выше), но эффекты *in vitro* кажутся сходными. Вероятно, для более точного ответа на этот вопрос в дальнейшем можно использовать клетки HEK293, экспрессирующие HspB1 (стр 13), и их котрансфекцию мутантами HspB1 вместе с NFL, с последующим анализом нейрофиламентов. Очевидно, что диссертационное исследование В.В. Нефёдовой создает нужную базу и открывает перспективу для последующих работ.

Результаты исследования В.В. Нефёдовой полностью отражены 5 полноценными статьями и 10 тезисными сообщениями. Я считаю, что работа В.В. Нефёдовой «Влияние аминокислотных замен в кристаллиновом домене, коррелирующих с развитием периферических невропатий, на структуру и свойства малого белка теплового шока HspB1» полностью отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, а её автор безусловно заслуживает присуждения искомой степени.

14 февраля 2018 г

В.н.с. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ,
к.б.н. ((специальность ВАК РФ: 03.01.04 – «биохимия»)
адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
эл. почта: a.vorotnikov@icloud.com,
телефон: 8 (985) 150-02-20



Воротников А.В.

Подпись ведущего научного сотрудника, к.б.н. Воротникова А.В. заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ,
д.м.н.

Скворцов А.А.