

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Кошеверовой Веры Владиславовны на тему

«Роль EEA1-положительных везикул в эндоцитозе рецептора эпидермального фактора
роста и их биогенез»

Везикулярный транспорт – один из базовых клеточных процессов, обеспечивающий биогенез и поддержание специфичности мембран большинства клеточных компартментов, секрецию, а также адаптацию клетки к сигналам внешней среды. По определению, везикулярный транспорт заключается в переносе молекул-грузов от компартмента к компартменту с помощью транспортных везикул. В настоящее время изучению механизмов везикулярного транспорта уделяется большое внимание. Роль везикул, несущих на своей поверхности аутоантиген ранних эндосом EEA1, в эндоцитозе рецептора эпидермального фактора роста остается неоднозначной. Результаты ранее проведенных исследований указывают на то, что EEA1-везикулы могут представлять собой долгоживущий раннеэндосомальный везикулярный компартмент, временно взаимодействующий с интернализирующимися с плазматической мембраной транспортными везикулами, несущими груз.

Цель данной работы состояла в том, чтобы проверить предположение о том, что EEA1-положительные везикулы можно рассматривать как постоянно существующий везикулярный компартмент, обеспечивающий ранние этапы эндоцитозного пути мембранных белков, направляемых на лизосомную деградацию.

В работе показано, что стимуляция в клетках эндоцитоза ЭФР-рецепторных комплексов приводит к увеличению времени жизни части популяции EEA1 на мембране, не изменяя при этом общее количество EEA1, ассоциированного с мембранами везикул. На ранних этапах эндоцитоза ЭФР-рецепторных комплексов в примембранном пространстве происходит слияние вновь образованных транспортных везикул, содержащих ЭФР-рецепторные комплексы, с предсуществующими EEA1-везикулами. На поздних стадиях именно рецепторный домен вместе с внутренними пузырьками выделяется (сегрегируется) из состава гибридной везикулы. Рецепторный домен выделяется из состава гибридной везикулы при участии атипичной ГТФазы динамина и Arp2/3-зависимой актиновой сети. Процесс Rab5-Rab7 конверсии не связан с заменой Rab5 на Rab7 на одних и тех же участках мембраны. В ходе сегрегации Rab7 привлекается к рецептор-содержащему домену гибридной эндосомы, в то время как EEA1 и Rab5 отделяются в составе единой везикулы. EEA1-везикулы не являются аутофагосомами и производными эндоцитозного пути. Популяция EEA1-везикул поддерживается за счет функционирования биосинтетического

пути, что характерно именно для предсуществующих компартментов, но не транспортных везикул.

Таким образом, в данной работе впервые методом прижизненной съемки визуализированы процессы слияния и сегрегации EEA1- и РЭФР-содержащих везикул в ходе эндоцитоза ЭФР. Получены приоритетные данные об участии биосинтетического пути в биогенезе EEA1-положительных везикул. Впервые продемонстрировано, что стимуляция эндоцитоза ЭФР-рецепторных комплексов приводит к увеличению времени жизни части EEA1 на мембране везикул. Предложен новый механизм Rab5-Rab7 конверсии. Полученные данные существенно изменяют представления об организации и механизмах функционирования эндоцитозного пути сигнальных рецепторов.

Результаты проведенных автором исследований опубликованы в 12 печатных работах, включая 3 журнальные статьи (1 иностранная и 2 отечественных).

Основные результаты были доложены и обсуждены на XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2015 г.), на Международной конференции «Super-resolution in different dimensions» (Москва, 2015 г.), на II Всероссийской конференции «Внутриклеточная сигнализация, транспорт, цитоскелет» (Санкт-Петербург, 2015 г.) и на V Молодежной конференции по молекулярной и клеточной биологии Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, 2016 г.).

По актуальности, научной новизне и объёму проведённых исследований диссертация Кошеверовой Веры Владиславовны «Роль EEA1-положительных везикул в эндоцитозе рецептора эпидермального фактора роста и их биогенез» является научной квалификационной работой и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №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 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Анна Борисовна Малашичева, к.б.н.

по специальности 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, цитология»,

зав. НИЛ Молекулярной кардиологии

ФГБУ «Федерального медицинского

исследовательского центра им. В. А. Алмазова»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Сайт: www.almazovcentre.ru

Тел. (812)702-37-77

Эл. адрес: amalashicheva@gmail.com

6 февраля 2017 г.



А.М. Малашичева

