

## Отзыв

на автореферат диссертации Михайловой Елены Радиславовны «Роль фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в межклеточном переносе патогенных белковых комплексов в клеточной модели болезни Хантингтона», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

**Актуальность темы.** Изучение переноса внеклеточных белковых агрегатов через плазматические мембраны в клетки, в результате чего изменяется конформация нативных внутриклеточных белков, является одним из перспективных направлений в области исследования нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением внеклеточных или внутриклеточных агрегатов мутантных белков. Однако в настоящее время данных о токсичности внеклеточных агрегатов, их белковом составе и участии в межклеточной миграции недостаточно. Фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД), помимо участия в метаболизме глюкозы, может принимать участие в межклеточной миграции полиглутаминовых олигомеров и агрегатов. Комплекс ГАФД с polyQ воспроизведён в клеточных моделях болезни Хантингтона и в моделях других polyQ заболеваний. В связи с этим выявление роли ГАФД в развитии патологического процесса при болезни Хантингтона является актуальным и представляет несомненный научный и практический интерес.

**Научная новизна исследования.** Впервые показано, что цитотоксические комплексы ГАФД с polyQ могут высвобождаться из повреждённых или мертвых клеток в культуре клеток болезни Хантингтона. Впервые установлено, что ГАФД повышает способность polyQ проникать внутрь живых клеток и ускоряет агрегацию нативных белков с полиглутаминовым трактом нормальной длины. Доказано, что внеклеточные комплексы polyQ-ГАФД более токсичны, чем внутриклеточные агрегаты.

**Научно-практическая значимость.** Установлена роль ГАФД в развитии нейродегенеративных патологий, таких как болезнь Хантингтона. Доказана ведущая роль ГАФД в межклеточном переносе polyQ, а также её способность усиливать прионо-подобные свойства polyQ.

Поставленные диссертантом задачи соответствуют цели исследования и полностью решены. Диссертационная работа Е. Р. Михайловой, научным руководителем которой является доктор биологических наук И. В. Гужова, выполнена с использованием современных методов, адекватных поставленным задачам. Выводы диссертационной работы логично обоснованы и сформулированы, исходя из представленного фактического материала. В результате проведенных исследований установлено, что ГАФД способна проникать внутрь интактных клеток и обеспечивать включение polyQ в клетки; ГАФД

усиливает способность polyQ индуцировать агрегацию внутриклеточных нативных белков; агрегаты polyQ-ГАФД более токсичны, чем каждый из белков в отдельности. Результаты диссертационной работы доложены на научных конференциях, а также опубликованы в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК РФ.

Таким образом, диссертация Елены Радиславовны Михайловой «Роль фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в межклеточном переносе патогенных белковых комплексов в клеточной модели болезни Хантингтона» представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по выяснению роли глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в межклеточном переносе патогенных белковых комплексов в клеточной модели болезни Хантингтона, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает искомой степени.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории структурной биохимии белка  
Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»  
доктор биологических наук по специальности:  
03.01.04 – биохимия (по биологическим наукам),

*К. Маркосян* Маркосян Кира Андреевна

Российская Федерация, 119071, г. Москва,  
Ленинский проспект, дом 33, строение 2.  
Контактный телефон: 8(495) 952-5886.  
Электронная почта: markossian@inbi.ras.ru



119071 г. Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2,  
Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии» наук  
телефон: 8(495) 952-5886, факс: 8(495) 954-2732.

7 апреля 2016 г.