

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации СТАРКОВОЙ Татьяны Юрьевны «Структурно-функциональные особенности «линкерных» белков хроматина HMGB1 и H1» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Выбор темы для диссертационной работы Т.Ю. Старковой представляется весьма актуальным, поскольку вопрос о структурной организации хроматина и его функциональной активности является одним из ключевых в биологии. Наряду с особенностями взаимодействия с ДНК архитектурных белков хроматина, в частности, гистона H1 и негистоновых белков семейства HMG (от англ. High Mobility Group) HMGB1/2, интерес представляет исследование их посттрансляционных модификаций в связи с тем, что изменение заряда белковых молекул в области модификации, как правило, оказывает влияние на характер связывания белков с ДНК и между собой. В ходе выполнения работы соискателем получены новые данные о механизмах взаимодействия негистонового хромосомного белка HMGB1 с ДНК и с гистонами H1, выявлены новые посттрансляционные модификации «линкерных» белков хроматина HMGB1, HMGB2 и гистона H1 в функционально-активных участках полипептидной последовательности белков и охарактеризовано потенциальное влияние выявленных модификаций на структуру хроматина в межнуклеосомной области.

В своей диссертации Т.Ю. Старкова успешно использовала биохимические (выделение белков и плазмидной ДНК), биофизические (УФ спектроскопия поглощения и кругового дихроизма, спектрофотометрическое плавление ДНК) и молекулярно-биологические (2D-электрофорез, МАЛДИ масс-спектрометрия) методы исследования. Применение такого комплексного методологического подхода позволило соискателю охарактеризовать не только структурные (посттрансляционные модификации, вторичная структура), но и термодинамические параметры белков в свободном состоянии и в составе ДНК-белкового комплекса. В работе показано, что белок HMGB1 способен изменять свою вторичную структуру в зависимости от объекта связывания: в процессе взаимодействия HMGB1 с высокомолекулярной ДНК тимуса теленка происходит увеличение на 20 % содержания аминокислотных остатков, находящихся в α -спиральной конформации, в то время как связывание HMGB1 с плазмидной ДНК pUC19 проходит без изменений вторичной структуры белка. Показано, что взаимодействие белка HMGB1 с гистонами H1 приводит к изменениям вторичной структуры как минимум одного из белков. При этом в месте связывания HMGB1, взаимодействие данного белка с ДНК приводит к увеличению термостабильности двойной спирали ДНК, что выражается в увеличении ее температуры плавления в составе комплекса на 20 °С. Т.Ю. Старкова убедительно показала, что среди выявленных в работе подтипов гистонов H1.1-H1.4 доминируют модификации положительно заряженных остатков лизина в области N- и C-концевых участков, что приводит к уменьшению положительного заряда полипептидной цепи вне ДНК-связывающего глобулярного домена белка. Это обстоятельство, по мнению автора, может привести к нарушению связывания H1 с ДНК и способствовать формированию фибриллы с меньшей плотностью упаковки, что в свою

очередь должно оказывать непосредственное влияние на доступ к ДНК структурно-регуляторных белков, в частности HMGB1, и транскрипционных факторов.

В работе показано, что основная часть найденных посттрансляционных модификаций белков HMGB1 и HMGB2 располагается в области А-домена, линкерного участка между двумя HMGB-доменами и RAGE-связывающей последовательности белка, что может оказывать влияние на связывание с белками факторов транскрипции, на пространственную укладку белковой молекулы и выполнение белками внеядерных функций соответственно.

Данные, полученные в ходе исследования, достаточно полно отражены в 18 научных работах, в том числе 7 статьях в журналах, рекомендуемых ВАК Российской Федерации.

Автореферат отражает содержание проделанной работы, выводы диссертации соответствуют полученным результатам.

Материалы исследования могут быть рекомендованы для подготовки курсов лекций и практических занятий по молекулярной биологии в высших учебных заведениях России.

В целом, диссертация Старковой Т.Ю. «структурно-функциональные особенности «линкерных» белков хроматина HMGB1 и H1» по актуальности проблемы, качеству представленного материала и новизне полученных результатов является научно-квалифицированной работой, в которой успешно решен целый спектр задач, имеющих существенное значение в области молекулярной биологии. Работа соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Старкова Т.Ю., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

профессор кафедры биологии

доктор биологических наук

ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»

392000, г. Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33

EmelyanovAV@yandex.ru, priem1@tsu.tmb.ru

www.tsutmb.ru

8(4752) 72-34-34 (доб. 0100)

А.В. Емельянов

