

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Старковой Татьяны Юрьевны "СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ «ЛИНКЕРНЫХ» БЕЛКОВ ХРОМАТИНА HMGB1 И H1"

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.03 - молекулярная биология

Автореферат отражает результаты диссертационной работы Т.Ю.Старковой, в которой исследуется взаимодействие ДНК и белков хроматина HMGB1 и H1, а также посттрансляционные модификации белков H1, HMGB1 и HMGB2. Понимание механизмов структурирования хроматина и изменения его активности – это ключ к решению проблемы регуляции экспрессии генов. Таким образом, актуальность представленной работы не вызывает сомнений.

Автор применяет комплексный подход к решению поставленной задачи: с помощью спектральных методов одновременно отслеживает изменения во вторичной структуре и ДНК, и белка HMGB1, и в результате приходит к важному выводу, что в процессе взаимодействия HMGB1 с линейной высокомолекулярной ДНК происходит заметное увеличение содержания аминокислотных остатков, находящихся в α -спиральной конформации. Это свидетельствует о "подстройке" пространственной структуры белка для образования комплекса с ДНК. В то же время наблюдается увеличение термостабильности ДНК при связывании с HMGB1. Показано также, что комплексообразование HMGB1 с гистоном H1 приводит к изменениям вторичной структуры как минимум одного из белков. Лабильность конформации белка HMGB1 в зависимости от мишени связывания – это, на мой взгляд, один из интереснейших выводов данной работы.

Посттрансляционные модификации белков H1, HMGB1 и HMGB2 в клетке влияют на пространственную организацию этих белков и, как следствие, на их способность комплексообразования друг с другом и с ДНК. Это служит одним из способов изменения структуры хроматина и доступности различных его участков для транскрипционных и регуляторных факторов. В работе проведен анализ подобных модификаций в первичной структуре и предложено объяснение соответствующих изменений функциональной активности изучаемых белков для разных видов млекопитающих (теленки, мышь, крыса). Многие сайты посттрансляционных модификаций выявлены впервые. Обнаружено, что характер и положение посттрансляционных модификаций в H1, HMGB1 и HMGB2 отличаются высокой межвидовой консервативностью. На основании проведенного анализа предложена модель функционирования HMGB1 в ядре клетки, которая выглядит вполне обоснованно.

Автореферат позволяет заключить, что автором проделана весьма значительная и скрупулезная работа. Хочется отметить тщательную обработку спектров кругового

дихроизма, позволившую получить важные и достоверные количественные результаты. Вместе с тем, по моему мнению, из представленных кривых плавления ДНК в комплексе с HMGB1 (рис.5) можно было бы извлечь больше информации. На приведенных на рис.5 дифференциальных кривых плавления явно заметно (за пределами указанной погрешности) смещение главного максимума, соответствующего плавлению свободных участков ДНК, в область меньших T при $r=0.15$ и затем в область больших T при дальнейшем росте r по сравнению с T_m' ДНК в свободном состоянии. Возможно, это указывает на двухстадийность процесса связывания ДНК с HMGB1. Также на дифференциальных кривых плавления виден резкий скачок в области $T_m'' = (62,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, соответствующей плавлению участков ДНК, связанных с белком. Этот эффект в тексте автореферата также не обсуждается. Однако, эти замечания носят непринципиальный характер и не влияют на общее, весьма благоприятное, впечатление от прочтения автореферата.

В целом автореферат свидетельствует, что работа Татьяны Юрьевны Старковой полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология.

Доцент кафедры молекулярной биофизики
и физики полимеров СПбГУ, к. ф.-м. н. С. В. Пастон



Сайт организации	http://www.phys.spbu.ru
e-mail	tgand@phys.spbu.ru
тел.	(812) 428 72 00
адрес	198504 Санкт-Петербург, Старый Петергоф, ул. Ульяновская, д.3

ПОДПИСЬ РУКИ
ЗАВЕД. НАЧАЛЬНИК
ОТДЕЛА КАДРОВ
Н.А. ГОРИНОВА

С.В. Пастон
14.05.14

