

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология Старковой Татьяны Юрьевны на тему

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ «ЛИНКЕРНЫХ» БЕЛКОВ ХРОМАТИНА HMGB1 И H1

Хроматин эукариотических клеток представляет собой сложный высоко динамичный ДНК-белковый комплекс, структурная организация и функционирование которого напрямую связаны с взаимодействием между его структурными элементами: ДНК и белками. Она может включать изменение характера связывания между молекулами путем изменения заряда взаимодействующих участков, а также включать структурно-адаптивные механизмы. Понимание деталей регуляции ДНК-белкового и белок-белкового взаимодействия является важной темой современных исследований функционирования генома. В этой связи тема диссертационной работы Татьяны Юрьевны Старковой, посвящённая исследованию механизмов взаимодействия негистонового хромосомного белка HMGB1 с ДНК и взаимодействующими с ним белковыми молекулами, в частности гистоном H1, представляется актуальной.

Целью работы являлся анализ структурных характеристик белка HMGB1 в свободном состоянии и в составе комплексов с ДНК и с гистоном H1, а также выявление пост-трансляционных модификаций «линкерных» белков хроматина HMGB1, HMGB2 и гистона H1.

В работе впервые показано, что функционирование негистонового хромосомного белка HMGB1 опосредовано наличием как минимум двух видов регуляции: введением клеточной системой посттрансляционных модификаций и наличием структурно-адаптивного механизма белка к объекту связывания. Белок HMGB1, используемый в работе, характеризуется отсутствием ацетилирования в NLS областях полипептидной цепи, что свидетельствует о его ядерной локализации в клетке. Связывание HMGB1 с ДНК в межнуклеосомной области может происходить за счет вытеснения гистона H1, поскольку взаимодействие N- и С-концевых доменов H1 ослаблено вследствие ацетилирования и фосфорилирования в данных областях белковой молекулы. При этом возможно образование промежуточного HMGB1-H1 комплекса по типу гетеродимера. А-домен белка характеризуется наличием сайтов ацетилирования, что вследствие экранировки положительного заряда данной области белка, способствует ослаблению взаимодействия домена с ДНК и формированию промежуточного регуляторного комплекса «TF/HMGB1/ДНК». При этом функционально-значимые для выполнения внеклеточных функций участки В-домена белка, в частности, область связывания RAGE рецептора, сильно метилированы. Внесение дополнительного положительного заряда в данный участок полипептидной цепи белка в этом случае способствует увеличению силы связывания В-домена белка с ДНК, и как следствие, уменьшения вероятности связывания HMGB1 с RAGE рецептором. Хромосомный белок HMGB1 способен по-разному изменять свою вторичную структуру при связывании с биологическими молекулами. В процессе взаимодействия HMGB1 с высокомолекулярной ДНК тимуса телят 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. Взаимодействие белка HMGB1 с гистоном H1 так же приводит к изменениям вторичной структуры как минимум одного из белков.

Результаты проведенных автором исследований опубликованы в 18 печатных работах, включая 7 статей в рецензируемых журналах (из них 3 в изданиях Web of Science и 5 — Scopus), в том числе 5 — в журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов кандидатских диссертаций, и 11 тезисов докладов. в 4 журнальных статьях (2 иностранных и 2 отечественных), представлены на нескольких всероссийских и международных конференциях.

По актуальности, научной новизне и объёму проведённых исследований диссертация Старковой Татьяны Юрьевны «Структурно-функциональные особенности «линкерных» белков хроматина HMGB1 и H1» 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 03.01.03 - молекулярная биология.

Анна Борисовна Малашичева, к.б.н.
зав. НИЛ Молекулярной кардиологии
ФГБУ СЗФМИЦ
ул. Аккуратова, д.2
197341 Санкт-Петербург

18 мая 2015 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр
Адрес: 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Сайт: www.almazovcentre.ru
Тел. (812)702-37-77
Электронный адрес: amalashicheva@gmail.com



Малашичева А.Б.

Малашичева А.Б.

Генерал В.Б.