

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Лидии Константиновны Мурановой «ВЛИЯНИЕ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ И НЕКОТОРЫХ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ НА СТРУКТУРУ И СВОЙСТВА МАЛЫХ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА ЧЕЛОВЕКА», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Актуальность темы диссертационной работы Л.К. Мурановой никаких сомнений не вызывает, поскольку затрагивает фундаментальные аспекты функционирования малых белков теплового шока. Особое значение имеет и тот факт, что в работе были исследованы малые белки теплового шока человека, связанные с развитием ряда патологических состояний - с болезнью Шарко-Мари-Тутса II типа и врожденной катарактой. Кроме того была исследована посттрансляционная модификация одного из малых белков теплового шока, возникающая при диабете, а именно гликирование. Все это свидетельствует и о важном фундаментальном значении работы, и о возможности применения полученной информации в прикладных целях, а именно в медицине.

Работа Л.К. Мурановой производит очень хорошее впечатление. Сразу хотелось бы отметить, что приятно и легко читать автореферат, который часто бывает написан довольно формально. Данный реферат написан с душой и чувствуется, что работа интересна автору. Список опубликованных работ показывает, что Л.К. Муранова трудилась все прошедшие годы очень интенсивно и, вероятно, с этим связано необычное для диссертационных работ соотношение тезисов докладов и статей. 5 журнальных статей и только 2 тезиса докладов (да и то на конференциях в Москве). Работа очень продуманная четкая и большая. Были получены рекомбинантные мутантные формы малого белка теплового шока HspB1, экспрессия которых коррелирует с болезнью Шарко-Мари-Тутса II типа, и мутантные формы HspB5, экспрессия которых коррелирует с врожденной катарактой, а также HspB6, который подвергался гликированию. Многочисленные мутантные формы HspB1 и HspB5 были подвергнуты всестороннему анализу с целью установить влияние данных мутаций, связанных с развитием патологических состояний, на функционирование данных белков. Было доказано, что мутации в центральной части альфа-кристалинового домена HspB1 нарушают правильную упаковку мономеров в составе олигомеров и в определенных условиях приводят к диссоциации олигомеров (мутантные формы R127W и S135F при низкой концентрации белка). Однако те же мутантные формы, а также R136W, при высокой концентрации

белка склонны к ассоциации и к формированию очень крупных олигомеров. Было показано также, что мутации в N-концевом домене HspB1 (G34R, P39L, E41K) препятствуют диссоциации олигомеров, вызываемой фосфорилированием, и таким образом нарушают механизмы регуляции активности HspB1. Точечные мутации в N-концевом домене HspB5 приводят либо к увеличению размера олигомера (P20S и R56W), либо к некоторому уменьшению размера олигомера (R11H), а также влияют на способность HspB5 взаимодействовать с белками-партнерами, HspB4 и HspB6. Важно отметить, что именно эти мутации HspB5 коррелируют с врожденной катарактой. На основании полученных данных автором делается вполне разумный и важный вывод о том, что как увеличение, так и уменьшение стабильности олигомеров малых белков теплового шока сопровождается развитием различных патологических процессов. Вероятно, для эффективного функционирования олигомерные комплексы должны обладать достаточной лабильностью и при этом не быть ни слишком прочными, ни слишком склонными к диссоциации.

Несколько в стороне стоит изучение влияния гликирования малых белков теплового шока на их функционирование, поскольку оно было проведено на другом белке HspB6. В этом случае изучалось не влияние мутаций, связанных с развитием определенных патологий, а модификации этого белка, которая может происходить при разных нарушениях обмена, способствующих накоплению метилглиоксаля. Повышение концентрации этого высокореакционного соединения может происходить по разным причинам (высокие концентрации глюкозы, приводящие к каскаду реакций гликирования, ингибированием определенных этапов гликолиза и связанных с ним метаболических путей) и, вероятно, оказывает влияние на многие процессы, в том числе те, в которых участвуют малые белки теплового шока. Автору удалось не только детально изучить особенности модификации HspB6 вплоть до идентификации модифицированных остатков, но и показать, что модификация метилглиоксалем, ингибирует фосфорилирование HspB6 под действием сАМР-зависимой протеинкиназы. Следовательно, гликирование HspB6 может нарушать регуляцию активности этого малого белка теплового шока. В результате проведенного кропотливого исследования автору удалось доказать, что как точечные мутации, так и определенные химические модификации могут нарушать нормальное функционирование малых белков теплового шока.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что Лидией Константиновной Мурановой была проведена большая, интересная и важная работа, посвященная изучению

фундаментальных аспектов функционирования малых белков теплового шока. Следует также отметить, учитывая значение нарушения функционирования этих белков в развитии ряда патологий, диссертационная работа Л.К. Мурановой важна и с прикладной точки зрения. Основные результаты работы изложены в автореферате диссертации и опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus (5 журнальных статей). Сделанные автором выводы полностью соответствуют полученным результатам.

Автореферат диссертации Л.К. Мурановой отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода.

Таким образом, соискатель Лидия Константиновна Муранова достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующий отделом биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,

доктор биологических наук, профессор

Владимир Израилевич Муронец



13 сентября 2019 г.

Контактные данные:

адрес места работы: 119234 Москва, ул. Ленинские горы, д.1., стр. 40,

рабочий телефон: [REDACTED]

рабочий e-mail: [REDACTED]

Подпись В.И. Муронца удостоверяю:



ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ
Зав.нац.офисом [Signature]