

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени

кандидата биологических наук Кудрявцевой Софии Станиславовны

на тему: «Взаимодействие амилоидогенных белков с шаперонинами»

по специальности 1.1.10. – «Биомеханика и биоинженерия»

Диссертация С.С. Кудрявцевой посвящена выяснению механизмов взаимодействий бактериального шаперонина GroEL (включая комплекс GroEL-GroES), а также эукариотического шаперонина TRiC с двумя амилоидогенными белками – прионом (PrP) и альфа-синуклеином. Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений, так как исследуемые в работе взаимодействия играют существенную роль в образовании патологических агрегатов PrP и альфа-синуклеина, ассоциированных с патогенезом прионных болезней и болезни Паркинсона, соответственно. Полученные при выполнении представленной работы фундаментальные результаты позволяют развивать научно обоснованные стратегии в области создания методов терапии вышеназванных нейродегенеративных патологий.

Диссертация С.С. Кудрявцевой построена по классическому плану и включает следующие основные разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и их обсуждение. В разделе «Введение» даётся обоснование актуальности исследования, декларируются цель, основные задачи и научная новизна работы, а также приводятся данные о практической значимости полученных результатов и сведения о вкладе автора и публикациях автора по теме исследования. Раздел «Обзор литературы» посвящен структуре и функциям исследуемых в работе амилоидогенных белков (Prp и альфа-синуклеин) и АТФ-зависимых шаперонинов, а также представлены различные гипотезы о роли шаперонинов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Литературные данные приведены с достаточной степенью детализации и раскрывают основные аспекты

проблематики, затронутой в диссертации. В разделе «Материалы и методы» подробно описываются экспериментальные подходы, используемые автором в своем исследовании для получения и характеристики препаратов белков, для оценки агрегатного состояния приона и альфа-синуклеина, для анализа белок-белковых взаимодействий, для определения структурной организации комплексов шаперонинов с прионом и с альфа-синуклеином. Раздел «Результаты и их обсуждение» структурирован в соответствии с задачами исследования и содержит данные о взаимодействиях шаперонинов с альфа-синуклеином и с различными агрегатными формами прионного белка, а также результаты исследования структуры комплексов шаперонинов и амилоидогенных белков методами криоэлектронной микроскопии и молекулярного моделирования.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы в полной мере представленными экспериментальными результатами. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, основные результаты диссертации отражены в 5 экспериментальных и в 2 обзорных статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, РИНЦ.

В диссертации С.С. Кудрявцевой впервые получены структурные и функциональные доказательства участия АТФ-зависимых шаперонинов GroEL-GroES и TRiC в образовании нековалентных комплексов как с овечьим прионом подварианта «VRQ», так и с альфа-синуклеином. Также впервые экспериментально продемонстрировано, что АТФ-зависимые шаперонины не препятствуют, а способствуют патологической трансформации приона и альфа-синуклеина. На основании полученных результатов автором делаются научные выводы о возможных молекулярных механизмах патологической трансформации приона и альфа-синуклеина *in vivo* и даются рекомендации об использовании исследованных комплексов АТФ-зависимых шаперонинов с прионом и альфа-синуклеином в качестве перспективных лекарственных

мишеней для разработки новых подходов к терапии прионных болезней и болезни Паркинсона, соответственно.

Имеются следующие замечания:

- (1) неясно, почему в качестве одного из объектов исследования был выбран именно VRQ-вариант овечьего приона;
- (2) не приведена аминокислотная последовательность исследованного в диссертации приона;
- (3) для полученных в диссертации пространственных структур шаперонинов желательно показать их основных сходства и отличия по сравнению с аналогичными структурами, которые были уже известны из литературных данных.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.1.10. – «Биомеханика и биоинженерия» (по биологическим наукам), а именно следующим ее направлениям: изучение механических основ и проявлений процессов роста, развития и адаптации биологических объектов и/или инженерия белков, разработка принципов модификации и создания белков с ценными свойствами, протеомика, фолдинг белков, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Кудрявцева София Станиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. – «Биомеханика и биоинженерия».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,

главный научный сотрудник лаборатории конформационного полиморфизма белков в норме и патологии,


Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук

Козин Сергей Александрович



05 июля 2023

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 135-98-24; e-mail: 

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 1.5.3. - Молекулярная биология

Адрес места работы:

119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук

тел.: +7 (499) 135-98-24; e-mail: 