

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 Софии Станиславовны Кудрявцевой «Взаимодействие амилоидогенных белков с шаперонинами» посвящена актуальной и социально значимой теме исследования патогенеза нейродегенеративных заболеваний, связанных с агрегацией прионного белка и альфа-синуклеина, и в частности, влияния важных участников защитной системы клеток - шаперонинов – на их развитие. Рост распространения заболеваний, связанных с агрегацией амилоидогенных белков, которые в большинстве своём синтезируются в клетках нервной системы, негативно влияет не только на самих пациентов, снижая качество их жизни, но и затрагивает более широкую прослойку общества. Поэтому изучение факторов, усиливающих или наоборот препятствующих агрегации, важных для функционирования организма молекул белка, безусловно, является практически значимой и актуальной задачей научных исследований.

Изучение процесса образования высокомолекулярных белковых комплексов, а также оценка результатов такого взаимодействия относятся к сложным экспериментальным задачам, требующим внимания, аккуратности в построении эксперимента и интерпретации полученных результатов, уверенного владения разнообразными биохимическими и физико-химическими методами. Данные, полученные при выполнении рецензируемой работы, помогают дополнить и визуализировать всё чаще звучащие предположения о влиянии родных систем организма на развитие заболеваний, поражающих нервную систему. Информация о вносимом системами шаперонинов вкладе в развитие нейродегенеративных заболеваний интересна

не только для изучения фундаментальных процессов, протекающих в клетках и тканях, она также может быть полезна для разработки методов профилактики и лечения.

Рецензируемая диссертационная работа построена по традиционному плану и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы и список цитируемой литературы.

Раздел «Обзор литературы» написан хорошим научным языком, читается легко, содержит полную сводку данных о современном состоянии проблемы, что логично подводит к важности проведения исследований в выбранном направлении, а также знакомит с основными характеристиками объектов исследования. Автор указывает на значимость правильной работы систем шаперонов для полноценного функционирования различных организмов и обсуждает взаимное влияние и хрупкость баланса взаимодействия белков, относящихся к двум разным системам - защитной внутриклеточной и сигнальной нервной - в живой системе. Отдельная глава посвящена возможной роли микробиоты кишечника в развитии патологических процессов, протекающих в нервной системе животных. Единственное, чего не хватает данному разделу – это информации о достоинствах криоэлектронной микроскопии, которая является относительно новым методом, раз многие результаты в рамках обсуждаемой работы были получены именно с его помощью.

Раздел «Материалы и методы» содержит подробное описание основных экспериментальных подходов, использованных при проведении исследования. Это и классические методы биохимии и энзимологии, и биоинженерные и физико-химические методы, и микроскопия, и молекулярное моделирование. Не все методы применялись напрямую С.С. Кудрявцевой, на что она честно обращает внимание, указывая вклад своих коллег при проведении тех или иных экспериментов. Возможно этим фактом обусловлена и краткость подачи материала в секции «Молекулярная

динамика». Параллельно с этим следует отметить сложность исследуемых систем, которые одновременно содержали до трёх белковых компонентов, функциональное состояние которых было необходимо контролировать.

Первая часть работы С.С. Кудрявцевой посвящена взаимодействию бактериального комплекса шаперонинов GroEL-GroES с разными формами прионного белка и альфа-синуклина. В ходе этого исследования автору удалось показать, что бактериальный шаперонин в функционально активном состоянии может не только вызывать быстрое образование крупных агрегатов амилоидной природы, но и формировать небольшие агрегаты неизвестной этиологии, которые в виду особенностей протекания амилоидной агрегации внутри живого организма могут служить новыми очагами роста фибрилл, что в свою очередь может привести к повреждению нервной ткани.

Во второй части работы автор переходит к экспериментам с белками, полученными из организмов близкородственных представителей млекопитающих, что добавляет естественности данной работе. Функционально активный эукариотический шаперонин TRiC также приводит к амилоидной агрегации прионного белка, однако в данном случае указанный результат подтверждён не только физико-химическими методами, но и убедительно визуализирован с помощью электронной микроскопии с использованием негативного контрастирования.

Заключительная часть работы посвящена получению 3D структур различных белковых комплексов, с использованием современного активно развивающегося метода - криоэлектронной микроскопии. С.С. Кудрявцевой и её коллегам удалось, с одной стороны, подтвердить полученные ими ранее данные о способности бактериального шаперонина GroEL связываться с амилоидогенными белками: прионным белком и альфа-синуклеином, а также указать на возможный путь начала агрегации белка. С другой стороны, ими была обнаружена новая конформация бактериального комплекса GroEL-GroES-нуклеотид. На этом автор не остановилась и уделила особое внимание закономерному поиску места, которое новая структура может занимать в

рабочем цикле бактериального шаперонина, изучение которого продолжается на протяжении многих лет.

В качестве небольших недостатков раздела «Результаты и их обсуждение» я бы отметил отсутствие сводной таблицы уже существующих 3D структур шаперонинов, которые были исследованы в данной работе. В тексте С.С. Кудрявцева лишь мельком упоминает статьи и структуры, которые были получены ранее, что, на мой взгляд, может помешать оценке проделанной работы. Кроме того, автор не указывает, были ли внесены структуры, полученные с помощью криоэлектронной микроскопии, в какие-либо базы данных, что послужило бы дополнительной валидацией указанных результатов. В тексте также выявлено некоторое количество опечаток, но на передачу смысла они не оказывают влияния.

Текст диссертации заканчивается чётко сформулированными и хорошо аргументированными выводами, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Считаю, что указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация С.С. Кудрявцевой является полноценным научным исследованием, решающим важные фундаментальные и практические задачи современной биологии, и 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: инженерия белков, разработка принципов модификации и создания белков с ценными свойствами, протеомика, фолдинг белков. Также она соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова и 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 София Станиславовна Кудрявцева заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. – «Биомеханика и биоинженерия».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,
директор, Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»

Федоров Алексей Николаевич

09.06.2023

Контактные данные:

тел.: +7 (495) 660-86-11; e-mail: a.fedorov@fbras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.00.04. - Биохимия

Адрес места работы:

119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2

Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук»

тел.: +7 (495) 660-86-11; e-mail: a.fedorov@fbras.ru

Подпись или Федоров А.Н. завуч

Ученый
Федерального государственного
исследовательского центра
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук

