

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Кузиной Екатерины Сергеевны «Убиквитин-независимый протеолиз основного белка миелина и его роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Работа Кузиной Екатерины Сергеевны посвящена изучению механизмов деградации основного белка миелина протеасомой и особенности протекания этого процесса в норме и при развитии аутоиммунных патологий. Рассеянный склероз (РС) – одно из наиболее социально и экономически значимых неврологических заболеваний современности. Патогенез данного заболевания включает в себя повреждение миелиновой оболочки нервных волокон. В разрушении миелиновых волокон принимают участие в основном Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, активируемые в ответ на презентацию на молекулах главного комплекса гистосовместимости первого класса пептидов, образующимися при гидролизе основного белка миелина (MBP) 26S протеасомой. Таким образом, одним из основных аутоантигенов, на который направлен иммунный ответ, является основной белок миелина. Актуальность изучения фундаментальных основ и молекулярных механизмов развития рассеянного склероза, одного из самых распространенных аутоиммунных нейродегенеративных заболеваний, не вызывает сомнений.

Новизна выполненной работы состоит в обнаружении наличия убиквитин-независимого протеолиза аутоантигенного белка. Полученные в настоящей работе данные расширяют знания об убиквитин-независимой деградации белков 26S протеасомой, указывают на возможную связь между протеолитической активностью иммунопротеасомы и развитием аутоиммунных патологий ЦНС, а также на перспективность специфических ингибиторов иммунопротеасомы как потенциальных



лекарственных средств. Диссертационная работа имеет чётко выраженный фундаментальный характер и вносит существенный вклад в прояснение этиологии и патогенеза рассеянного склероза. Детальное изучение данной проблемы позволит в дальнейшем использовать полученные данные для создания новых методов терапии рассеянного склероза и создания лекарственных препаратов, направленных на подавление протеолитической активности иммунопротеасомы в центральной нервной системе.

Диссертация построена по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, методическую часть, изложение и обсуждение полученных результатов и список литературы. Диссертационная работа изложена на 110 страницах текста. Материал иллюстрирован 35 рисунками и 4 таблицами. Библиографический указатель включает 187 цитированных работ.

Обзор литературы максимально приближен к теме исследований и посвящен характеристике предмета исследования – основного белка миелина и современном представлении о протеасоме. Описано отличие строения и свойств конститутивной протеасомы и иммунопротеасомы. Подробно разбирается система убиквитинилирования, как необходимый элемент деградации большинства внутриклеточных белков. Отмечено также существование альтернативного убиквитин-независимого пути деградации белков. Имеются разделы обзора, в которых подробно описаны ингибиторы конститутивной и иммунопротеасомы. Значительная часть обзора посвящена рассеянному склерозу и описанию его общепринятой животной модели – экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. Обзор заслуживает самых высоких оценок: написан хорошим литературным языком, экспериментальные данные детально анализируются, проводится их оценка, делаются собственные заключения и прогнозы. Этот обзор можно было бы рекомендовать для публикации в одном из журналов. Продуманность работы в целом не могла ни сказаться на логике построения и изложения литературных данных, накопленных по этому вопросу.



Разделы, посвященные описанию использованных в работе методов производят сильное впечатление. В работе были задействованы самые современные и эффективные методы молекулярной биологии. Освоение всех достаточно сложных методик и, главное, умелое их использование для получения необходимых результатов, уже является самой лучшей характеристикой квалификации Екатерины Сергеевны, как высокопрофессионального специалиста, отличного ученого. Высшим достижением представленных в работе методов является, конечно, освоение и успешное использование масс-спектрометрического анализа продуктов гидролиза МВР протеасомой, метод, основанный на применении воды, содержащей нуклид кислорода 18 и методы, позволившие продемонстрировать, что обнаруженный фрагмент является антигенным пептидом. Все это позволяет утверждать, что выполненная работа является примером исследования экстракласса. Итогом проведенных работ явился убедительный вывод, что при развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита меняется состав каталитических субъединиц протеасомы, что создает условия для процессинга и презентации аутоантигенов, приводящей к активации специфичных к нейроантигенам Т-клеток и дальнейшему прогрессу аутоиммунной патологии. Уже один этот вывод достаточен для оформления кандидатской диссертации, но автор идет дальше и проводит серию экспериментов по направленному подавлению нежелательного гидролиза МВР протеасомой для терапии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. Таким образом, работа не заканчивается установлением молекулярного механизма возникновения патологии, в ней предлагаются пути практического решения борьбы с этой патологией. Это заслуживает самых высоких похвал.

Замечаний по существу работы нет. Однако имеются опечатки, присутствует, иногда, излишняя лаконичность, граничащая с небрежностью, достаточно много англицизмов. Тем не менее сделанные замечания не снижают ценности работы. Полученные результаты заслуживают внимания и рекомендуются для дальнейшего



исследования в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Институте биологии гена, Институте молекулярной генетики РАН и других учреждениях медико-биологического профиля.

В целом следует отметить, что работа Кузиной Екатерины Сергеевны «Убиквитин-независимый протеолиз основного белка миелина и его роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита» актуальна и современна. Полученные автором результаты являются оригинальными, а сделанные выводы достаточно обоснованы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Представленная работа полностью соответствует предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. Автор диссертационной работы Кузина Екатерина Сергеевна несомненно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

26 апреля 2016 года

Заведующий лабораторией регуляции внутриклеточного протеолиза  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,  
доктор биологических наук, профессор

В.Л. Карпов

ГСП-1, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

karpov@eimb.ru

8(499)135-99-33

