

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Учёного совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук (Протокол № 10 от 18 декабря 2014 г.).

Научные руководители:

Маркосян Кира Андреевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурной биохимии белка Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Курганов Борис Иванович, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории структурной биохимии белка Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Подготовленная диссертационная работа Борзовой В.А. была представлена 24 декабря 2015 года на совместном семинаре лабораторий структурной биохимии белка, биомедицинских исследований и молекулярной инженерии Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы и направленность исследования.

С проблемой агрегации белков сталкиваются биотехнологи, которые занимаются выделением и очисткой рекомбинантных белков, созданием, производством и хранением медицинских препаратов белковой природы, а также медицинские биохимики, занимающиеся изучением развития заболеваний, связанных с неправильным сворачиванием белков. Механизмы, обеспечивающие подавление агрегации белков в клетке, реализуются с участием шаперонов белковой природы (малых белков теплового шока) и низкомолекулярных химических шаперонов. Поиск агентов, предотвращающих агрегацию белков, является одной из важных задач современной биотехнологии и медицинской биохимии. Для оценки защитного действия антиагрегационных агентов широко используются тест-системы на основе агрегации модельных белков. При интерпретации экспериментальных результатов должны учитываться механизмы агрегации и особенности кинетики агрегации выбранных белков-мишеней. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные на определение кинетического режима агрегации модельных белков, и разработка методов количественной оценки антиагрегационной активности шаперонов на основе установленных закономерностей протекания процесса агрегации.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов.

Представленные в диссертационной работе экспериментальные данные получены либо автором, либо при его непосредственном участии на всех этапах исследований, включая планирование и проведение экспериментов, обработку, оформление и публикацию результатов. Обсуждение, обобщение и интерпретация некоторых экспериментальных данных, формулировка основных положений диссертации,

составляющих её новизну и практическую значимость, формирование цели, задач, выводов и обсуждение результатов проводилось совместно с научными руководителями.

Степень достоверности результатов проведённых соискателем учёной степени исследований.

Выводы, представленные в работе, полностью подтверждены экспериментальными данными. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Использованные методики исследования и проведённые расчёты корректны.

Новизна и ценность результатов, полученных лично автором в ходе научного исследования.

Впервые проведено сопоставление кинетики тепловой и дитиотреитол-индуцированной агрегации модельного белка (бычьего сывороточного альбумина), изученной двумя методами – методом фракционирования в поле асимметричного потока и методом динамического светорассеяния. Определены соотношения между начальной скоростью агрегации и кинетическим параметром, характеризующим скорость прироста интенсивности светорассеяния для начальных участков кинетических кривых агрегации, и определен кинетический режим процессов агрегации. Показана важность установления кинетического режима агрегации модельного белка для интерпретации эффектов, характеризующих защитное действие молекулярных шаперонов, и для выяснения механизмов их антиагрегационной активности.

Практическая значимость диссертации и использование полученных результатов.

Разработаны методы количественной оценки антиагрегационной активности белковых и химических шаперонов. Эти методы могут быть применены для поиска агентов, проявляющих высокую антиагрегационную активность, и для изучения влияния различных факторов (например, химической модификации или действия ультрафиолетового излучения) на активность белковых шаперонов.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите.

Представленная Борзовой Верой Александровной диссертационная работа посвящена изучению механизмов аморфной агрегации белков и антиагрегационного действия белковых шаперонов (малого белка теплового шока альфа-кристаллина) и химических шаперонов (пролина, аргинина и его производных – аргининамида и этилового эфира аргинина), а также разработке методов количественной оценки антиагрегационной активности белковых и химических шаперонов. Работа соответствует специальности 03.01.04 Биохимия, по которой рекомендуется к защите.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем учёной степени.

По теме диссертации опубликовано 5 статей, отражающих основной объём диссертационной работы, в изданиях, удовлетворяющих требованиям п. 13 «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого Правительством РФ от 24.09.2013 г. № 842, и перечню рецензируемых журналов ВАК РФ:

Список публикаций:

1. Eronina T., **Borzova V.**, Maloletkina O., Kleymenov S., Asryants R., Markossian K., Kurganov B. (2011) A protein aggregation based test for screening of the agents affecting thermostability of proteins. PLoS One. V. 6. No. 7. e22154.
2. **Borzova V.A.**, Markossian K.A., Kara D.A., Chebotareva N.A., Makeeva V.F., Poliansky N.B., Muranov K.O., Kurganov B.I. (2013) Quantification of anti-aggregation activity of chaperones: a test-system based on dithiothreitol-induced aggregation of bovine serum albumin. PLoS One. V. 8. No. 9. e74367.
3. **Borzova V.A.**, Markossian K.A., Kurganov B.I. (2014) Relationship between the initial rate of protein aggregation and the lag period for amorphous aggregation. International Journal of Biological Macromolecules. V. 68. P. 144–150.
4. **Borzova V.A.**, Markossian K.A., Muranov K.O., Polyansky N.B., Kleymenov S.Yu., Kurganov B.I. (2015) Quantification of anti-aggregation activity of UV-irradiated alpha-crystallin. International Journal of Biological Macromolecules. V. 73. P. 84-91.
5. **Borzova V.A.**, Markossian K.A., Kara D.A., Kurganov B.I. (2015) Kinetic regime of dithiothreitol-induced aggregation of bovine serum albumin. International Journal of Biological Macromolecules. V. 80. P. 130-138.

Результаты работы также были опубликованы в материалах 6 конференций и представлены на 3 международных и 3 всероссийских конференциях.


считать диссертационную работу **Борзовой Веры Александровны** «Механизмы защитного действия шаперонов при агрегации белков» законченным научно-квалификационным исследованием, которое соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утверждённом Правительством РФ от 24.09.2013 г. № 842, и профилю диссертационного совета Д 002.247.01 на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». Работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и может быть представлена к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия.

Рекомендовать диссертационному совету Д 002.247.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» принять к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия диссертационную работу Борзовой Веры Александровны «Механизмы защитного действия шаперонов при агрегации белков» (научные руководители д.б.н. Маркосян К.А. и д.х.н., проф. Курганов Б.И.)

Заключение принято на совместном семинаре лабораторий структурной биохимии белка, биомедицинских исследований и молекулярной инженерии Института

биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» путём открытого голосования. Присутствовало на семинаре – 18 человек. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет. Протокол №1 от «24» декабря 2015 г.

Председатель
совместного семинара лабораторий
заведующий лабораторией
биомедицинских исследований
д.б.н., проф.

 /Шишкин С.С./

Секретарь
совместного семинара лабораторий
старший научный сотрудник лаборатории
структурной биохимии белка
к.б.н.

 /Ерошина Т.Б./