

Отзыв

на автореферат Кузиной Е.С.: «Убиквитин-независимый протеолиз основного белка миелина и его роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита».

Автореферат Кузиной Е.С. посвящен изучению деградации основного белка миелина (МВР). Изучение путей деградации МВР является фундаментальной задачей, имеющей большое практическое значение, поскольку он является одним из основных аутоантигенов, на которые направлен иммунный ответ при рассеянном склерозе (РС), а также его экспериментальной модели на животных – экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелимите (ЕАЕ). Решение этой проблемы будет способствовать разработке новых лекарственных препаратов для лечения РС.

Работа интересна по набору используемых методов и объёму полученных данных. Проведена на высоком техническом уровне, а тщательно продуманные эксперименты позволили автору получить важные результаты и сделать адекватные выводы.

Кузиной Е.С. впервые показано, что МВР эффективно разрушается протеасомами по убиквитин-независимому пути. Известно, небольшое количество белков, деградация которых убиквитин-независима и, как правило, это связано со структурными особенностями белка. Кузина Е.С. дополнила растущий список таких субстратов основным белком миелина, более того, предложила возможное объяснение феномену убиквитин-независимой деградации МВР. Используя денситометрический анализ и метод поверхностного плазменного резонанса, автор охарактеризовала деградацию МВР в присутствии различных белков и показала, что деградация МВР замедляется при взаимодействии последнего с актином. В этой же серии экспериментов было выявлено взаимодействие 26S протеасомы с гистоном H1.3 и ацетатом глатирамера, получив важные данные о механизме действия препарата (глатирамера ацетат), применяемого в современной медицине для лечения РС.

Кузиной Е.С. была изучена экспрессия конститутивных и иммунных субъединиц протеасом в различных областях мозга мышей BALB/c, мышей линии SJL, предрасположенных к ЕАЕ. В работе показано, что при развитии ЕАЕ у мышей во фронтальной коре, стриатуме, медиабазальном гипоталамусе, мозжечке и стволе головного мозга выявляется значительно больше иммунных субъединиц протеасом $\beta 1i$ и $\beta 5i$ по сравнению с соответствующими отделами мозга контрольных мышей. Автор отмечает локализацию $\beta 1i$ в олигодендроцитах, в то время как $\beta 5i$ обнаруживается в инфильтрирующих ткани мозга Т-лимфоцитах. Кузина Е.С. обнаружила корреляцию повышения экспрессии $\beta 1i$ в тканях ЦНС с пониженной окраской клеток маркером NeuN, что, указывает на связь между нейродегенерацией и активностью протеасомы содержащей субъединицу $\beta 1i$.

Используя метод масс-спектрометрии Кузина Е.С. провела сравнительный анализ пептидов, образующихся после деградации МВР в 26S протеасомах, выделенных из клеток мозга, как здоровых мышей, так и больных ЕАЕ. При этом протеасомы ЕАЕ-мышей значительно эффективнее генерировали пептиды из МВР, подходящие для презентации в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости первого типа (МНС I). Более того, была подтверждена возможность презентации одного из таких пептидов МВР₈₃₋₉₀ мононуклеарами крови больных мышей. Роль иммунных субъединиц протеасом в образовании пептида МВР₈₃₋₉₀ из эндогенного МВР была дополнительно подтверждена увеличением его наработки олигодендроцитами под действием интерферона- γ . Автором были получены CD8⁺ Т лимфоциты, специфически распознающие выявленный пептид, и показано, что иммунные клетки *ex vivo* распознают и лизируют олигодендроциты продуцирующие МВР₈₃₋₉₀.

Е.С. Кузиной на основе экспериментальных данных была предложена модель развития демиелинизации как следствия изменений в протеолизе МВР в олигодендроцитах. Основную роль при этом играет индукция в этих клетках протеасом содержащих иммунную субъединицу $\beta 1i$. В этой связи Е.С. Кузина предложила стратегию терапии ЕАЕ основанную на подавлении деградации МВР с помощью ингибиторов протеасом. На основании полученных данных автор делает важный вывод о роли деградации МВР протеасомами, содержащими иммунную субъединицу $\beta 1i$. Полученные автором результаты, могут существенно ускорить разработку новых лекарственных средств для лечения РС.

Автореферат Е.С. Кузиной написан четко, правильным научным русским языком. Представленная работа является всесторонним исследованием, выполненным на высоком методическом уровне, содержит много новых данных. Работа отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – “Биоорганическая химия”, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Мельникова Виктория Ильинична,
к.б.н.,
Старший научный сотрудник.
лаб. гистогенеза
ИБР им. Н.К. Кольцова РАН.

г. Москва, ул. Вавилова д. 26,
тел.: +7 (499) 135-33-22, факс: +7 (499) 135-80-12

Главный секретарь ИБР РАН

Подпись Мельниковой В.И.

заведующей

М.И. Кольцова

Колбаева М.Ю.

