

## ОТЗЫВ

о диссертации **Нижникова Антона Александровича** на тему: «Особенности формирования и действия конформационных белковых матриц в протеомах прокариот и эукариот», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Патологические амилоиды идентифицированы в виде включений в клетках различных тканей в случае многих заболеваний человека и животных, относящихся к амилоидозам. Все это делает актуальным изучение особенностей формирования и действия конформационных белковых матриц в протеомах прокариот и эукариот. Амилоидозы – это гетерогенная группа заболеваний, которые, в основном, неизлечимы. Особенностью этой патологии является то, что патогенность инфекционного агента амилоидной природы способна сохраняться в пищеварительном тракте человека и преодолевать некоторые межвидовые барьеры.

К настоящему времени известно около 40 белков, амилоидная агрегация которых ассоциирована с развитием неизлечимых заболеваний человека, таких как диабет II типа и болезнь Альцгеймера. Распространенность амилоидов у представителей различных таксонов предполагала возможность существования характерных особенностей этой группы белков. Это и составило основу исследований, выполненных в рамках настоящей диссертации, возможность рассматривать амилоиды как совокупность белков с различными последовательностями, но объединенных пространственной структурой, имеющей целый ряд общих черт. Новизна результатов, представленных в диссертационной работе А.А.Нижникова, заключается в том, впервые

были открыты амилоидные белки у растений и симбиотических бактерий.

Основой для поиска потенциальных амилоидогенных белков послужили данные о том, что многие известные амилоидные белки имеют повышенное содержание аминокислот N, Q или N и Q одновременно. На основании масштабного биоинформатического скрининга потенциально амилоидогенные белки в протеомах растений были идентифицированы среди белков, запасаемых в семенах растений.

Среди них амилоиды вицилина, которые накапливаются по мере созревания семян. При прорастании семян амилоиды разбираются, вероятно, путем ограниченного протеолиза. Как и другие амилоиды, амилоиды вицилина высоко стабильны, выдерживают обработку ферментами пищеварительного тракта в физиологических концентрациях и обладают токсичностью для клеток грибов и млекопитающих [Antonets *et al.*, 2020].

В работе впервые идентифицированы амилоидные белки и у симбиотических бактерий. Среди них амилоиды белков наружной мембраны RopA и RopB, у клубеньковой бактерии *R. leguminosarum*. Эти белки обладают структурой типа «β-баррель». Белки со структурой типа «β-баррель» представляют собой важные амилоидогенные детерминанты не только у прокариот, но и у эукариот. Количество амилоидов RopA увеличивается при стимуляции бактериальных клеток флавоноидом лютеолином, который вызывает у этих микроорганизмов ответ, сходный с наблюдаемым на начальных стадиях формирования растительно-микробного симбиоза. Эти данные свидетельствуют в пользу вовлеченности амилоидогенеза в симбиотические надорганизменные взаимодействия [Kosolapova *et al.*, 2020].



Показано, что амилоидогенными свойствами обладает и муциновая металлопептидаза YghJ, опосредующая патогенез энтеротоксигенных штаммов гаммапротеобактерии *E. coli*.

Результаты, представленные в диссертационной работе А.А.Нижникова, свидетельствуют о том, что прионизация белка не тождественна делеции кодирующего его гена (loss-of-function), а может действовать подобно доминантной мутации, изменяющей функцию гена (gain-of-function), поскольку присутствие в клетке амилоидов вызывает целый ряд специфичных доминантно негативных эффектов, включающих в себя и активацию, и подавление различных клеточных процессов.

В работе охарактеризован новый класс белков, не способных к прионизации в физиологических условиях, но приобретающих и поддерживающих прионные свойства при изменении условий продукции без изменения первичной структуры. Такие прионы были названы «условными» [Antonets *et al.*, 2019]. Они приобретают и поддерживают прионные свойства только при уровнях продукции, отличающихся от естественных.

Предложена и обоснована классификация прионов, которые подразделяются на истинные, условные и искусственные [Antonets *et al.*, 2019].

Полученные в диссертационной работе результаты имеют существенное значение для сельского хозяйства и пищевой биотехнологии, учитывая возможность создания новых сортов растений со сниженными амилоидогенными свойствами запасных белков семян для увеличения их пищевой ценности и снижения аллергенности. Распространенность амилоидов и их ключевая роль в адаптационных стратегиях различных систематических групп живых организмов [Santos,

Ventura, 2021] подтверждает общебиологическую значимость диссертационной работы А.А.Нижникова.

Результаты диссертации были представлены в докладах на более чем пятидесяти международных конференциях.

Диссертация Нижникова Антона Александровича на тему: «ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ДЕЙСТВИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ БЕЛКОВЫХ МАТРИЦ В ПРОТЕОМАХ ПРОКАРИОТ И ЭУКАРИОТ» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Нижников Антон Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07. – генетика. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Председатель диссертационного совета

Доктор биологических наук  
старший научный сотрудник  
профессор кафедры генетики  
и биотехнологии СПбГУ

Людмила Андреевна Мамон



26 апреля 2021 г.