

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Нижникова Антона Александровича на тему: «ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ДЕЙСТВИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ БЕЛКОВЫХ МАТРИЦ В ПРОТЕОМАХ ПРОКАРИОТ И ЭУКАРИОТ», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.07. – генетика.

Диссертационное исследование А.А. Нижникова посвящено исследованию различных аспектов возникновения в клетках конформационных белковых матриц – амилоидных фибрилл, и их действия, то есть биологических функций, которые эти упорядоченные белковые агрегаты выполняют. Диссертация написана простым и четким языком, является концептуально целостным исследованием и опубликована в 20 статьях в международных изданиях преимущественно из первого квартала. Необходимо отметить, что все выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, подкреплены публикациями в международных изданиях, что подтверждает их достоверность и высокий уровень проведенной работы.

Вероятно, наибольший интерес представляет проведенное в работе изучение функциональных амилоидов растений. Эта работа является пионерской и в ее рамках впервые показан амилоидогенез запасных белков семян с консервативными доменами, относящимися к семейству CUPIN и имеющих структуру типа «бета-бочка». Автором установлено, что при прорастании семян происходит элиминация амилоидов запасных белков. В этой связи представляется любопытным, какая молекулярная система может контролировать данный процесс? Есть ли свидетельства в пользу вовлеченности шаперонов в разборку агрегатов запасных белков семян? Как автор объясняет практически полное отсутствие полноразмерного вицилина

в белковых лизатах проростков семян на рисунке 7? Какими могут быть механизмы цитотоксичности фибрилл вицилина в отношении клеток млекопитающих и проверяли ли токсичность фибрилл этого белка в отношении клеток бактерий?

Примечательно, что по данным автора, белки со структурой «бета-бочка» формируют амилоиды не только у растений, но и у клубеньковых бактерий являющихся важными симбиотическими партнерами бобовых. В этой связи представляется любопытным узнать мнение автора о возможной роли амилоидов во взаимодействии растений с клубеньковыми бактериями. Изучал ли взаимодействие амилоидов этих организмов и его функциональную роль коллектив вашей лаборатории или иные исследовательские группы?

В результате анализа протеома кишечной палочки автором выявлен набор кандидатов на новые амилоиды. Среди них, как и в случае белков растений и клубеньковых бактерий присутствует значительное количество белков со структурой «бета-бочка». Как автор может объяснить это? Были ли продолжены исследования амилоидных свойств муциновой протеазы YghJ *in vivo*, или же работа закончилась на исследованиях *in vitro*?

Дальнейшие главы диссертации посвящены исследованию прионов дрожжей в контексте особенностей их возникновения и функций. Для приона [SWI⁺] показано действие на дрожжевой транскриптом, отличающееся от действия делеции соответствующего гена. Какими могут быть молекулярные механизмы таких эффектов, ведь согласно главенствующим в настоящее время представлениям прионы рассматривают скорее в качестве функционально инактивированных в результате агрегации белков?

Весьма любопытным представляется исследование прионных свойств белка Gln3 дрожжей, в результате которого установлено, что этот белок приобретает и поддерживает прионные свойства лишь при сверхпродукции. Автор вводит термин «условный прион» для белков, которые подобно Gln3 обладают прионными свойствами лишь в условиях, отличающихся от нативных. В это связи возникает вопрос, чем «условные» прионы отличаются от прионоподобных (prion-like) белков, что является более устоявшимся в мировой литературе термином? Ключевым функциональным партнером Gln3 является Ure2, который сам формирует прион [URE3]. Исследовал ли автор взаимодействия прионных форм Gln3 и Ure2?

В целом, можно констатировать, что 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.

«30» апреля 2021 г.

Член диссертационного совета
Доктор биологических наук, Профессор Университета Массачусетс
Медицинской школы

Евгений Иванович Рогаев

