

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.

Представленная на рассмотрение диссертация посвящена изучению особенностей возникновения и работы в клетке белковых агрегатов с особенной пространственной структурой – прионов и амилоидов, имеющих важное значение для биомедицины и сельского хозяйства. Актуальность темы исследования не вызывает сомнений, поскольку, как отмечает автор, помимо нескольких десятков белков человека, формирующих патологические амилоиды, ассоциированные с развитием неизлечимых заболеваний, сотни и даже тысячи видов патогенных для человека микроорганизмов формируют биопленки, одним из основных структурных компонентов которых являются амилоидные фибриллы. Таким образом, патогенный аспект амилоидов крайне значим, однако в последние годы стало понятно, что эти белковые агрегаты являются и важным функциональным вариантом четвертичной структуры белка, связанной с выполнением целого ряда жизненно-важных функций у эукариот и прокариот, что детально описано во введении диссертации. В этой связи данное исследование иллюстрирует дуализм амилоидных белков, являющихся и патогенами, и функциональными агентами.

Первая глава диссертационного исследования посвящена поиску амилоидных белков у растений. Работа эта обладает мировым приоритетом и проведена автором впервые. В результате масштабного биоинформатического анализа А.А. Нижникову удалось предсказать, что белками, наиболее обогащенными амилоидогенными участками в протеомах растений, являются запасные белки семян - один из ключевых компонентов рациона питания человека, причем амилоидогенные свойства запасных белков присущи большинству видов наземных растений. Далее, в результате трудоемкой экспериментальной работы были впервые показаны *in vivo* амилоидные свойства запасного белка вицилина из семян гороха. Это открытие, опубликованное в журнале PLOS Biology, впервые показало наличие функциональных амилоидных белков у растений. Было установлено, что амилоиды вицилина очень стабильны и плохо перевариваются пищеварительными ферментами, приводя к снижению пищевой ценности

семян. Результаты этой работы имеют высокую значимость для практики, поскольку создают перспективы для селекции растений по новым признакам, ранее не подвергавшимся селекционной работе. К этой главе у рецензента возник вопрос, планирует ли автор исследовать амилоидные свойства других глобулинов семян: конвицилина и легумина? Также не могут ли быть связаны аллергенные свойства вицилина с образованием им амилоидных агрегатов в семенах?

Дальнейшие исследования А.А. Нижникова, описанные во второй главе, позволили идентифицировать амилоидные белки у клубеньковых бактерий. Ранее амилоидные белки были известны у патогенных бактерий, однако у симбиотических бактерий они выявлены впервые. Данная работа обладает значимостью для практики, поскольку клубеньковые бактерии широко используются в сельском хозяйстве, и выявление у них амилоидов может представлять новый молекулярный механизм контроля растительно-микробных взаимодействий, о чем свидетельствуют и данные автора о возрастании количества амилоидных полимеров у клубеньковых бактерий после воздействия на их культуру флавоноидом лютеолином, имитирующим начальные этапы растительно-микробного симбиоза. По мнению рецензента важным является то, что амилоидные белки как растений, так и клубеньковых бактерий, идентифицированные в работах А.А. Нижникова, обладают единой пространственной структурой «бета-бочки». Эти данные говорят о том, что такая структура является важным фактором, опосредующим амилоидные свойства белков и, вероятно, возможность конверсии из мономерного в амилоидное состояния, поскольку структура «бета-бочка» обогащена бета-слоями подобно фибриллам амилоидов. В этой связи у рецензента возник вопрос, известны ли амилоидные белки человека с подобной структурой и какова их роль в патогенезе?

В следующих главах диссертации А.А. Нижников анализирует фундаментальные свойства инфекционных амилоидов – прионов и приходит к важным выводам о том, что прионизация белка не тождественна его функциональной инаktivации, как это предполагалось ранее, и о том, что некоторые белки обладают прионными свойствами только в строго определенном диапазоне условий, приобретая и теряя эти свойства при соответствующих изменениях условий. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что прионизация белков может являться важным регуляторным механизмом контроля их функциональной активности на протеомном уровне. При прочтении этих глав возникает закономерный вопрос о том, какая доля белков в протеоме может быть способна к прионизации, и насколько широко прионизация как механизм регуляции функциональной

активности белков может быть задействована в контроле молекулярных процессов, протекающих в живой клетке?

В заключительном разделе диссертации А.А. Нижников обсуждает полученные результаты в контексте роли амилоидов в патогенных и симбиотических взаимодействиях бактерий с многоклеточными хозяевами, а также их функции в качестве важных структурных и резервных компонентов, обеспечивающих хранение белкового запаса у различных групп организмов. Выводы диссертации в полной мере соответствуют полученным результатам и замечаний не вызывают.

В целом, результаты диссертационного исследования А.А. Нижникова обладают новизной и приоритетным характером на мировом уровне; опубликованы в 20 статьях в журналах, индексируемых в международных базах цитирования, большинство из первого квартиля; апробированы в докладах на десятках конференций, поддержаны целым рядом грантов; достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Можно заключить, 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 нарушены.

Член диссертационного совета

Д.б.н., профессор, академик РАН



Янковский Николай Казимирович

19 марта 2021

19.03.2021