

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Фролова Андрея Александровича на тему: «Гликирование белков: от патологии человека к физиологии растений», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия

### **Актуальность темы исследования**

Гликирование - совокупность неферментативных посттрансляционных модификаций нуклеофильных остатков белков, образованных восстанавливающими сахарами и карбонильными продуктами их деградации. Данное понятие охватывает не только процессы взаимодействия белков с восстанавливающими сахарами, но и весь спектр возможных реакций между аминокислотными остатками белков и карбонильными соединениями, характеризующимися широким структурным разнообразием. Необходимо отметить, что термин «гликирование» также распространяют на карбонильные модификации липидов и нуклеиновых кислот. Таким образом, аддукты нуклеотидов ДНК и РНК, образованные глиоксалем и метилглиоксалем также могут рассматриваться в качестве продуктов гликирования.

### **Степень обоснованности научных положений и выводов**

Приведенные в рассматриваемом диссертационном исследовании выводы обоснованы, логично следуют из полученных результатов. Работа диссертанта представлена в форме научного труда, который основан на тридцати публикациях в международных реферируемых журналах, преимущественно с высоким импакт-фактором, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science Core Collection. Таким образом, представленные данные получены с использованием современных, адекватных поставленным целям и задачам, методов, в том числе – статистической обработки, проведенной с помощью корректных подходов. Результаты диссертационного исследования были представлены на многочисленных международных конференциях и семинарах. В целом, научные положения и выводы в диссертационной работе Фролова А.А. можно считать корректными и доказанными.

### **Оценка научной новизны исследования**

Автором были разработаны три концепции, которые можно считать принципиально новыми: (i) расширенные представления о сайтах гликирования белков плазмы крови как маркерах сахарного диабета, (ii) модели гликирования, основанные на синтетических пептидах и (iii) представление о гликировании белков растений как стресс-зависимой регуляторной модификации, затрагивающей строго определенные остатки – горячие точки гликирования. Все три концепции раскрыты в соответствующих сериях публикаций с детальным литературным описанием предшествующих работ, которые послужили основанием к разработке выносимых на защиту положений. Таким образом, новизна исследования не вызывает сомнений.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость результатов исследования представляется очевидной. Так, использование биомаркеров сахарного диабета второго типа, основанных на

индивидуальных сайтов гликирования позволяет достичь значительной эффективности аналитической стратегии, что особенно важно в контексте концепции персонализированной медицины. Широкий набор сайтов гликирования в белках, характеризующихся разным временем полужизни, позволяет контролировать гликемический статус в течение периодов различной продолжительности, что может повысить показатели раннего выявления диабета.

Использование моделей гликирования, основанных на синтетических пептидах, с применением методов масс-спектрометрии высокого разрешения позволяет быстро и эффективно оценивать гликирующий или антигликирующий потенциал различных метаболитов, биологически активных веществ и лекарственных средств. Это безусловно один из наиболее простых, адекватных и универсальных способов получения новых модификаций белков.

Наконец, более глубокое изучение вопроса гликирования белков растений (впервые выявленное профессором Торнелли) показало наличие специфических сайтов, характеризующихся повышенным уровнем этой модификации – горячих точек гликирования. Этот факт является весомым доводом в пользу наличия сигнальных систем, в основе функционирования которых может лежать химия Майяра. Эксперименты соискателя, проведенные с растениями, подвергнутыми действию засухи, подтверждают справедливость этого предположения.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности**

Представленная диссертация выполнена в форме научного доклада, основанного на тридцати публикациях в рейтинговых международных журналах; представлена в виде автореферата на 33 страницах, изложенного на двух языках (18 страниц – вариант, написанный на русском языке, и 15 страниц – на английском). Работа состоит из разделов «Введение» и «Результаты исследований». Последний раздел логично разделен на три части, соответствующих выносимым на защиту концепциям.

Выводы обоснованы и корректны, соответствуют поставленным задачам. Работа является завершенным научным исследованием и, в целом, производит благоприятное впечатление. К числу критических замечаний можно отнести наличие опечаток и не совсем удачных стилистических оборотов. Указанные недочеты не влияют на положительную оценку диссертационной работы Фролова А.А..

Таким образом, можно сделать заключение, что работа Фролова А.А. является научно-квалификационной работой в области биохимии, в которой содержится решение научной задачи, связанных с разработкой трех новых научных концепций. В целом, полученные данные могут быть использованы в медико-биологических исследованиях, направленных на поиск путей ранней диагностики диабета, а также в поиске методов повышения устойчивости растений к действию стрессоров и патогенов.

### **Вопросы:**

1. Известно, что перекисное окисление липидов (и окислительная дегградация жирных кислот) являются маркером стресса. Насколько этот процесс согласован со стресс-индуцированным гликированием и может ли он быть изучен с помощью пептидных моделей?
2. Вопрос про горячие точки гликирования – известны ли они для других живых организмов, кроме растений?

**Заключение.** Диссертационная работа Фролова Андрея Александровича на тему: «Гликирование белков: от патологии человека к физиологии растений», соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Фролов Андрей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Председатель  
доктор биологических наук,  
член-корреспондент РАН  
профессор кафедры биохимии  
Биологического факультета СПбГУ



Шамова О.В.

03.05.2023 г.