

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Малыгина Алексея Аркадьевича “ Структурно-функциональные особенности взаимодействий рибосомных белков человека с различными видами РНК”, представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Диссертационная работа А.А. Малыгина охватывает почти два десятилетия исследований различных деталей структуры рибосомы человека, и прежде всего взаимодействия структурных рибосомных белков с рРНК и мРНК. Публикации в автореферате начинают датировку прямо с начала XXI века, то есть с 2000 года. Неудивительно, что конкретные научные интересы автора в рибосомологии за это время менялись неоднократно, что и отразилось на весьма общем названии диссертационной работы “ Структурно-функциональные особенности взаимодействия рибосомных белков человека с различными видами РНК”. Но, наверное, трудно было бы найти более точное название для совокупности того, что было сделано за эти годы, настолько разнообразны оказались задачи, которые ставил перед собой А.А. Малыгин. На раннем этапе автора интересовали общие закономерности строения рибосом млекопитающих с точки зрения природы РНК-белковых взаимодействий и насколько они отличаются от соответствующих взаимодействий в бактериальных рибосомах. Вывод из этих исследований вытекает совершенно четкий, рибосомы животных устроены по другому и можно даже не мечтать собрать субчастицы рибосом млекопитающих из отдельных молекул рРНК и смеси рибосомных белков как это удалось когда-то Масаясу Номуре в случае рибосом *E.coli*. Из опытов диссертанта следует, что сборка рибосомных субчастиц млекопитающих это гораздо более сложный процесс, требующий участия дополнительных шаперонов и определенной программы сборки. Правда, автору удалось собрать из 3'-концевого сегмента 18S рРНК и суммарного белка что-то похожее на “голову” 40S рибосомной субчастицы, однако, это выглядит скорее как забава, т.е. как такой “конструктор для взрослых”, поскольку голова включала некоторое количество “не тех” белков и содержала “не те” экспонированные участки 18S рРНК. Значит, существуют сомнения в правильности ее сборки, а, следовательно, научное значение этого эксперимента рецензенту представляется сомнительным.

Выводы автора, что рибосомные белки могут стабилизировать структуру рРНК, действуя подобно ионам магния или как “молекулярные скрепки” кажутся довольно тривиальными, хотя в соответствующих опытах Алексей Аркадьевич и проявил себя как искусный экспериментатор.

Однако, на этом упреки в адрес работы А.А. Малыгина фактически исчерпываются, Переходя к другим разделам читатели диссертации найдут там весьма интересные наблюдения, открытия и гипотезы, а ряд данных носят несомненно приоритетный характер. Прежде всего, это касается регуляции рибосомными белками своего собственного синтеза, а следовательно регуляции сборки рибосомных субчастиц. Мы знаем, что в случае бактериальных рибосом регуляция синтеза рибосомных белков осуществляется на уровне инициации трансляции. Избыточные рибосомные белки

блокируют работу своих собственных матриц по принципу обратной связи, используя сходство структуры соответствующих элементов в мРНК с элементами в рРНК, которые связывают данные белки, то есть по принципу молекулярной мимикрии. К началу работ А.А. Малыгина по этой проблеме в случае эукариот, мы фактически мало что знали о том, как регулируется синтез рибосомных белков у млекопитающих, так что статьи автора диссертации по этой теме безусловно можно считать пионерскими. Они хорошо цитируются и заслужили международное признание. Как показал А.А. Малыгин и его соавторы на примере рибосомных белков человека uS15, uS9 и eS26, они ингибируют свой собственный синтез не на уровне инициации трансляции как у прокариот, а на уровне сплайсинга первых интронов в соответствующих пре-мРНК. Ингибирование сплайсинга происходит путем связывания с элементами пре-мРНК, имитирующих участки связывания этих рибосомных белков в рРНК, то есть используется и в этом случае принцип молекулярной мимикрии, но при сплайсинге.

Другим выдающимся достижением автора можно считать исследование совершенно другой проблемы, хотя и связанное также со взаимодействием рибосомных белков с РНК. Это детальное картирование участков связывания IRES-элемента РНК вируса гепатита С (ВГС) на поверхности 40S субчастицы рибосом человека в их бинарных комплексах. Впервые убедительно показано, что наряду с рибосомными белками, в это взаимодействие вовлекается соответствующий комплементарный участок в 18S рРНК. На тему комплементарных взаимодействий между мРНК и рРНК у эукариот в литературе существует множество измышлений, но ни в одном случае эти предположения не получили сколько-нибудь убедительных экспериментальных подтверждений. Кроме того, на основе экспериментов с делетантами IRES-элемента ВГС, автором предложена весьма правдоподобная гипотеза о конформационных перестройках в 18S рРНК, которые при связывании IRES'а в конце концов приводят к подготовке участка связывания инициаторной тРНК на поверхности 40S рибосомной субчастицы. Работа, описывающая эти эксперименты, опубликована в высокорейтинговом журнале *Nucleic Acids Research* и очень хорошо цитируется, что также говорит об их безусловном международном признании.

Кроме того, рецензент хотел бы отметить раздел диссертации, который исследует роль пост-трансляционной модификации на функции рибосомы человека, а именно роль гидроксирования рибосомного белка uL2 по остатку His216 в формировании структуры каталитического центра рибосомы человека. Роль пост-трансляционных модификаций в функционировании разных клеточных систем вообще является весьма модной темой в настоящее время и А.А. Малыгин вносит существенную лепту в это направление биохимической науки. Им четко показано, что гидроксирование белка uL2 способствует конформационным перестройкам 28S рРНК, которые придают каталитическому центру большой субчастицы рибосом именно ту структуру, которая необходима для его функционирования. Негидроксированный белок этого делать не может.

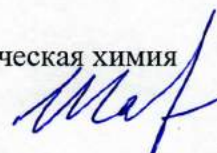
Из всего выше сказанного следует однозначный вывод, что в целом мы имеем дело с выдающейся работой. Для рецензента это не явилось сюрпризом. Он давно следит за работами диссертанта и знает его как блестящего экспериментатора и как одного из лучших специалистов по применению методов биоорганической химии в биохимии и молекулярной биологии.

У рецензента нет сомнений, что по актуальности тематики и объёму проведенных исследований и значимости полученных результатов, описанных в автореферате, работа Малыгина Алексея Аркадьевича соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 - биохимия, а её автор давно заслуживает присуждения ему искомой степени.

Шатский Иван Николаевич, доктор химических наук, главный научный сотрудник НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 11992 Москва Ленинские горы д.1, стр. 40

shatsky@genebee.msu.su

телефон +7 (985) 974 9288; Код специальности 02.00.10 – биоорганическая химия



Подпись главного научного сотрудника доктора химических наук Шатского И.Н.

заверяю

Ученый секретарь НИИ физико-химической биологии МГУ, доктор физ.-мат. наук,
З.Г. Фетисова

06.11.2018

