

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бобылёва Александра Геннадьевича «Амилоидная агрегация мышечных белков суперсемейства иммуноглобулинов», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Диссертационная работа А.Г. Бобылёва посвящена актуальной и фундаментально значимой проблеме современной биофизики – исследованию механизмов амилоидной агрегации мультидоменных мышечных белков суперсемейства иммуноглобулинов. Особый интерес представляет выбор объектов исследования: гладкомышечного титина и миозин-связывающего белка С (С-белка), которые обладают выраженной модульной организацией и состоят преимущественно из иммуноглобулин-подобных и фибронектин III-подобных доменов.

Актуальность работы не вызывает сомнений. В последние годы стало очевидно, что амилоидная агрегация не может рассматриваться исключительно как патологический процесс образования фибриллярных белковых отложений. Всё больше данных указывает на существование функциональных и промежуточных амилоидных/амилоидоподобных состояний белков. В этой связи особенно важным является вопрос о том, как агрегируют крупные структурные белки, состоящие из большого числа повторяющихся доменных элементов. Ранее было показано, что отдельные иммуноглобулин-подобные домены титина способны к агрегации и формированию структур с амилоидными свойствами. Однако принципиально важной нерешённой задачей оставалось понимание того, как агрегируют не отдельные домены, а целые молекулы титина и С-белка.

Работа представляет особый интерес, поскольку исследуемые белки являются сложными для исследования объектами, состоящими из нескольких (от 10 и более) доменов, в которых агрегационное поведение не может быть объяснено только свойствами одного изолированного участка. Для таких белков принципиальное значение имеют доменная архитектура, степень идентичности аминокислотных последовательностей соседних доменов, наличие потенциально амилоидогенных и неупорядоченных участков, а также особенности междоменных взаимодействий. В автореферате показано, что автор учитывает эти аспекты и рассматривает агрегацию титина и С-белка не только как физико-химический процесс, но и как следствие структурной организации их молекул.

Научная новизна работы состоит в том, что автором охарактеризован особый вариант амилоидной агрегации мультидоменных мышечных белков. Показано, что гладкомышечный титин и скелетномышечный С-белок способны формировать аморфные агрегаты с признаками кросс- β -структуры, но без образования классических протяжённых фибрилл и без выраженной перестройки вторичной структуры белковой молекулы. Такой результат имеет принципиальное значение, поскольку указывает на возможность локального, частичного формирования амилоидных межмолекулярных контактов между отдельными доменными участками при сохранении значительной части исходной структуры белка.

Важным достоинством работы является комплексный методический подход. Автор использовал широкий набор взаимодополняющих экспериментальных методов, включая динамическое рассеяние света, электронную и атомно-силовую микроскопию, флуоресцентную спектроскопию с тиофлавином Т, круговой дихроизм, ИК-Фурье спектроскопию, рентгеновскую дифракцию, малоугловое рентгеновское рассеяние, дифференциальную сканирующую калориметрию и клеточные тесты. Существенно, что экспериментальные данные интерпретируются в контексте доменной организации белков, что усиливает обоснованность сделанных автором выводов.

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении современных представлений о природе амилоидогенеза. Полученные данные позволяют рассматривать амилоидную агрегацию как более широкий спектр надмолекулярных состояний, включающий не только классические патологические фибриллы, но и аморфные, частично обратимые амилоидные структуры. Это особенно важно для белков саркомерного цитоскелета, где локальные междоменные взаимодействия потенциально могут участвовать в поддержании прочности саркомера и регуляции вязко-упругих свойств мышечного волокна.

Практическая значимость работы определяется тем, что полученные результаты могут быть использованы при разработке биоинформатических и экспериментальных критериев оценки амилоидогенной предрасположенности многодоменных белков, а также при создании новых белковых или белок-содержащих материалов с заданными поверхностными свойствами. Результаты работы также представляют интерес для использования в образовательном процессе при подготовке студентов и аспирантов по биоинформатике, структурной биологии, биофизике, молекулярной биологии и биохимии белка.

Автореферат написан ясно, логично и достаточно полно отражает основные положения диссертационной работы. Представленные результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях, прошли апробацию на научных конференциях и обладают высокой степенью достоверности.

Таким образом, диссертационная работа Бобылёва Александра Геннадьевича «Амилоидная агрегация мышечных белков суперсемейства иммуноглобулинов» является завершённым научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом и теоретическом уровне. По актуальности, научной новизне, достоверности результатов, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Гриневич Андрей Анатольевич,

Доктор физико-математических наук, 1.5.2 – Биофизика,

Заместитель директора Института по научной работе,

Институт биофизики клетки Российской академии наук — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ИБК РАН),

142290, Московской обл., г. Серпухов, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3,

Телефон: (4967) 73-05-19. Факс: (4967) 33-05-09. E-mail: icb-info@pbcras.ru

Я, Гриневич Андрей Анатольевич, даю согласие на включение и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя учёной степени.

09.06.2026 г.



Гриневич А.А.

Получено 9-го июня А.А. Гриневича
УДОСТОВЕРЯЮ
ЗАМ. ДИРЕКТОРА ИБК РАН ФИЦ ПНЦБИ РАН
ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ, КБН
И.С. МАСУЛИС

