Отзыв

на автореферат диссертации Нестерчука М.В. «Выключение синтеза белка в бактериальной клетке с помощью олигоглутамилирования рибосомного белка S6», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

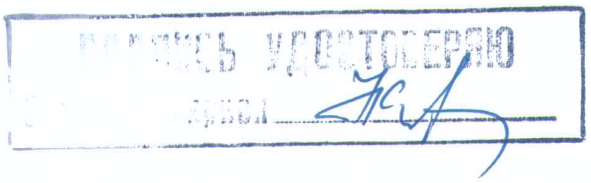
Диссертационная работа Нестерчука М.В. посвящена изучению функции крайне необычной посстрансляциооной модификации рибосомного белка S6 у бактерий. На его С-конец при помощи АТР-зависимого фермента RimK присоединяется от одного до четырёх остатков глутаминовой кислоты. Сама модификация была известна ранее, однако для чего она нужна, оставалось неизвестно.

В ходе данной работы Нестерчуком М.В. было установлено, что S6 модифицируется только тогда, когда он уже находится в составе рибосомы, модификация происходит в стационарной фазе роста, модификация необратима и приводит к снижению активности рибосомы. Наконец, продемонстрирована функциональная значимость этой модификации *in vivo* – олигоглутамилирование S6 необходимо для перехода бактериальной клетки в “спящее состояние”. Популяции бактериальных клеток, находящихся в “спящем” состоянии, способны благополучно переживать неблагоприятные воздействия, в том числе и воздействие антибиотиков. Таким образом, полученные данные могут иметь важное прикладное значение – разработка ингибитора модификации S6 (например – ингибитора RimK) должна усилить действие классических антибиотиков на патогенные бактерии.

К работе имеется замечание, которое, однако, нисколько не снижает ее ценность. Так, предложен механизм воздействия модификации S6 на активность рибосомы – дополнительные остатки глутаминовой кислоты увеличивают отрицательный заряд в области связывания мРНК, что препятствует аккомодации мРНК в канале рибосомы (рис 17). Если это так, то кажется, что эффективность трансляции любых мРНК должна быть понижена. Однако данные анализа протеома штамма дикого типа и ΔRimK (рис 5 и 6) говорят о том, что в присутствии модификации наблюдается избирательная трансляция некоторых белков. Есть ли предположение, почему это так? Возможно, в штамме ΔRimK изменятется транскриптом, и дифференциальная экспрессия белков обьясняется изменением количества соответствующих мРНК? В противном случае, у некоторых мРНК должны иметься особенности, которые позволяют им активно транслироваться в присутствии модификации S6.

В целом же нужно отметить, что работа выполнена на очень высоком уровне, результаты имеют большое фундаментальное значение для понимания принципов регуляции синтеза белка у бактерий. Безусловно, это одна из самых сильных кандидатских диссертаций, с которыми мне приходилось сталкиваться.

Очевидно, что диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Нестерчук М.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Андреев Дмитрий Евгеньевич
Старший научный сотрудник
НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова

02 декабря 2014 года