

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Никифоровой Алёны Алексеевны «Влияние белок-лигандных взаимодействий на процесс фибриллообразования ряда белков»

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия.

Диссертация Никифоровой А.А. посвящена изучению кинетики фибриллообразования ряда белков, а также влияния на нее лигандов, взаимодействующих с этими белками. Образование амилоидных фибрилл играет важную роль во многих биологических процессах, в том числе в патогенных. Интерес к изучению этого процесса в последнее время стремительно возрастает, однако большая часть исследований посвящена биологической стороне вопроса, в то время как физикохимия фибриллообразования остается малоизученной. Это обуславливает высокую актуальность диссертационного исследования. Возможность применения полученных данных и моделей в разработке антиамилоидных препаратов обеспечивает также высокую практическую значимость результатов. В целом работа является примером грамотно выстроенного и качественного исследования в области физической химии белков. Получен большой объем экспериментальных данных; проведено их теоретическое осмысление, предложены объясняющие кинетические модели и структурные гипотезы. Все модели и гипотезы проверены несколькими методами. Результаты работы и сделанные на ее основе выводы не вызывают сомнений.

В качестве объектов были выбраны белки бычий (БСА) и человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), бычий α -лактальбумин и куриный лизоцим, в качестве лигандов рассматривались как малые лекарственные молекулы, так и двухвалентные катионы металлов и полисахаридный альгинат натрия. Основой работы являются флуоресцентные методы, однако выводы подтверждаются атомно-силовой микроскопией, спектроскопией кругового дихроизма и методами молекулярного докинга. Особенно следует отметить использование дифференциальной сканирующей калориметрии и установление связи между результатами ДСК и кинетическими кривыми, что является значимым оригинальным результатом автора. Это позволило подтвердить предлагаемые автором кинетические схемы фибриллообразования и объяснить причину влияния на него выбранных лигандов. Ценной и важной является идея автора о возможности ингибировать рост фибрилл путем стабилизации нативной конформации белка, которую автор подтвердила на многих примерах. Наконец, по результатам работы автор разработала и апробировала собственную методику определения констант связывания лигандов с фибриллами. Этот результат крайне значим, поскольку дает заинтересованным исследователям ценный инструмент, позволяющий детальнее изучать процессы фибриллообразования.

Результаты работы опубликованы в пяти публикациях в высокорейтинговых журналах и представлены на семи конференциях. Все поставленные в работе задачи решены, работа А.А. Никифоровой является самостоятельным и законченным научным исследованием. Автореферат имеет классическую структуру и кратко отражает суть диссертационного исследования.

После ознакомления с авторефератом диссертации у меня возник ряд вопросов и замечаний:

1. Накопления фибрилл БСА и ЧСА может быть эффективно описано кинетикой первого порядка. Однако для α -лактальбумина и лизоцима характерна сигмоидная кривая с периодом индукции. Известно ли, с чем связаны эти различия?
2. Приведенная автором на рис. 5 кинетическая схема с равновесием между нативной и развернутой формой белка является сильным упрощением. И нативная, и, в особенности,

развернутая форма белка представляют собой широкий спектр состояний. Вероятно, лишь некоторая часть из их способна вступать в дальнейшую, реакцию с растущей фибриллой.

3. Автор отмечает, что в наблюдаемое в растворах альгината изменение кинетики фибриллообразования не может объясняться изменением вязкости. Значимый вклад в растворах полимеров могут вносить, однако, краудинг-эффект, локальное изменение концентраций и коэффициентов активности белка. Может ли это быть альтернативным (но не отменяющим авторского) объяснением наблюдаемых эффектов?

Обозначенные комментарии носят исключительно уточняющий характер и не ставят под сомнение саму работу, ее результаты и защищаемые положения. Полученные автором экспериментальные данные, их интерпретация и обнаруженные закономерности являются как крайне важными в практическом отношении, так и представляют значительный теоретический интерес. Считаю, что по своей актуальности, научному уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа «Влияние белок-лигандных взаимодействий на процесс фибриллообразования ряда белков» отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Никифорова Алёна Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 «Физическая химия».

Я, Кадцын Евгений Дмитриевич, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной динамики и структуры ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского» СО РАН даю свое согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой Диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

Кадцын Евгений Дмитриевич

кандидат химических наук по специальности 1.3.17 — химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества
научный сотрудник Лаборатории молекулярной динамики и структуры
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук
630090, Россия, Новосибирск, Институтская ул., 3, <http://www.kinetics.nsc.ru>
тел: +79138922779
e-mail: kadtsyn@kinetics.nsc.ru

Дата

17.08.26

Подпись

Подпись Кадцына Е.Д. заверяю

Зам. директора ИХКГ СО РАН по научной работе

к.х.н., Валиулин С.В.