

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Никифоровой А.А. «Влияние белок - лигандных взаимодействий на процесс фибриллообразования ряда белков», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности: 1.4.4. – Физическая химия.

Диссертационная работа Никифоровой А.А. посвящена одной из актуальных проблем современной физической химии и биофизики – изучению механизмов амилоидной агрегации белков и поиску закономерностей влияния на этот процесс лигандов различной природы. Интерес к этой теме обусловлен как фундаментальным значением для понимания молекулярных основ амилоидозов – группы неизлечимых заболеваний, так и практическими перспективами разработки терапевтических и диагностических агентов, а также новых биоматериалов на основе амилоидных фибрилл. Несмотря на обилие работ в этой области, остаются нерешёнными вопросы о связи аффинности лигандов с их ингибирующей активностью, о механизмах действия на разных стадиях фибриллообразования, а также о разработке стандартизированных подходов для количественной оценки этих взаимодействий. В этом контексте работа Никифоровой А.А., представляющая собой систематическое исследование влияния трёх классов лигандов на агрегацию нескольких модельных белков с использованием комплекса современных физико-химических методов, является своевременной и высоко востребованной.

Автором впервые на обширном экспериментальном материале установлены количественные корреляции между термодинамической стабильностью альбуминов в присутствии низкомолекулярных лигандов (определённой методом дифференциальной сканирующей калориметрии) и кинетическими параметрами их фибриллообразования. В рамках работы обсуждается связь между структурой и аффинностью низкомолекулярных органических лигандов к амилоидным фибриллам. В частности, показано, что в структуре веществ с высокой аффинностью присутствует бензолсульфамидный фрагмент.

Для выполнения диссертационного исследования А.А. Никифоровой был использован комплексный подход, включающий широкий набор экспериментальных методов, включая дифференциальную сканирующую калориметрию, спектрофлуориметрию, УФ-видимую спектрофотометрию и спектроскопию кругового дихроизма. Экспериментальные результаты были дополнены результатами метода молекулярного докинга. Особый интерес представляет разработка спектрофлуориметрической методики определения констант связывания лигандов с амилоидными фибриллами, основанной на конкурентном вытеснении тиюфлавина Т. Данный подход, апробированный на фибриллах лизоцима, является доступным, воспроизводимым и не требует радиоактивных меток, что открывает широкие возможности для его внедрения в лабораторную практику и накопления сравнительных данных об аффинности различных соединений к амилоидным агрегатам.

Представленные результаты обладают несомненной практической ценностью и удачно изложены в автореферате. Тем не менее, хотелось бы задать несколько уточняющих вопросов:

Предложенная модель фибриллообразования альбуминов как обратимой реакции первого порядка представляется убедительной в рамках исследованных условий. Вместе с тем было бы полезно более подробно обсудить границы применимости этой модели, в частности возможность её использования при изменении температуры, pH, ионной силы и концентрации белка за пределами исследованного диапазона.

Среди низкомолекулярных органических лигандов наибольший ингибирующий эффект на фибриллообразование оказали малорастворимые гидрофобные соединения (ибупрофен, флурибупрофен, напроксен), требующие добавления ДМСО в качестве соразтворителя. Поскольку в ряде литературных источников отмечается, что малые добавки ДМСО за счет сольватации

[illegible]