

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Е.Ю. Агутиной «Образование белковых агрегатов, индуцируемое пептидами», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Известно, что при неблагоприятных условиях (тепловой, осмотический и окислительный стрессы, действие продуктов вирусных генов и др), а также при неправильном фолдинге образуются структурно-нефункциональные белковые агрегаты, с генерацией которых связан целый ряд так называемых «конформационных болезней», к которым, в частности, относятся различного рода нейродегенеративные заболевания. В этой связи, проблемы, связанные с неправильным фолдингом, являются весьма актуальными при решении медицинских и биотехнологических задач, а также при производстве рекомбинантных белков и продуктов питания. Кроме того, наряду с данными о роли растворимых олигомеров, аморфных агрегатов и амилоидоподобных фибрилл в патогенезе «конформационных болезней» существуют представления о функциональной активности белковых агрегатов в живой системе («функциональных амилоидах»).

В научной литературе широко представлена информация относительно антиагрегационной активности молекулярных шаперонов, которая выражается в поддержании нативной структуры белковых молекул. Однако данные о функционировании низкомолекулярных биогенных соединений, которые способны предотвращать агрегацию белков, а также участвовать в трансформации агрегатов, весьма ограничены. На роль таких соединений могут претендовать аминокислоты и пептиды, естественно присущие биологическим системам, которые могут влиять на конформацию склонных к агрегации белков. При определенных условиях данные соединения могут выступать в роли регуляторов процесса агрегатообразования.

Актуальность представленной работы заключается в поиске агентов, индуцирующих формирование определенных белковых агрегатов с заданными свойствами.

Необходимо отметить, что при исследовании механизмов защитного действия на агрегацию модельных белков L-аргинина (Arg), L-лизина (Lys) и Arg- и Lys-содержащих пептидов и сравнительном исследовании морфологических характеристик белковых агрегатов, сформированных под влиянием этих агентов, диссертант использовал современные методы физико-химической биологии адекватные поставленной цели.

Диссертантом получены данные относительно способностей Arg- и Lys-содержащих амфифильных дипептидов подавлять агрегацию модельных белков и изменять морфологические характеристики белковых агрегатов, сформированных на начальных этапах процесса агрегации, а также зависимости действия исследуемых дипептидов от pH среды.

Кроме того, показано, что в торможении агрегации белков под действием Arg существенную роль играет его гуанидиновая группа. Включение Lys в состав дипептида Lys-Leu вызывает торможение процесса агрегации при pH 7.0, в противоположность эффекту свободной аминокислоты Lys, ускоряющей агрегацию модельного белка. Также установлена зависимость действия дипептидов Arg-Phe и Asp-Phe на агрегацию модельных белков от их заряда.

Представленные в диссертации данные освещают ряд новых аспектов, открывающих перспективные возможности в понимании механизмов взаимодействия аминокислот и пептидов с модельными белковыми субстратами, склонными к агрегации, что может способствовать расширению представлений о фундаментальных аспектах конформационной лабильности белков и процессах самоассоциации и агрегации белков *in vivo*.

В целом можно отметить, что работа новая, интересная, выполнена на высоком методическом уровне с применением современных физико-химических и аналитических методов, выводы логичны и обоснованы. Считаем, что по уровню выполнения и полноте представления в публикациях диссертация заслуживает положительной оценки, а её автор - присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.04 – биохимия.

Зав. кафедрой медицинской  
биохимии и микробиологии  
биолого-почвенного факультета  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
университет», д.б.н., профессор



Т.Н. Попова

Ассистент кафедры медицинской  
биохимии и микробиологии  
биолого-почвенного факультета  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
университет», к.б.н.

А.А. Агарков