

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Агутиной Е.Ю. посвящена исследованию молекулярных механизмов ассоциации и агрегации белков. Проблемы, связанные с нарушениями фолдинга, лежащими в основе формирования как аморфных, так и высокоструктурированных фибриллоподобных белковых агрегатов, неизменно возникают при разработке терапевтических подходов к лечению так называемых «конформационных» нейродегенеративных заболеваний (болезней Альцгеймера, Паркинсона и др.). При биотехнологическом производстве рекомбинантных белков проблема обеспечения их рефолдинга из агрегированного состояния также является одной из самых важных.

В отличие от торможения агрегатообразования под действием молекулярных шаперонов, защитная функция которых по отношению к белкам, утратившим нативную конформацию, достаточно хорошо изучена, в настоящее время сведения о функционировании низкомолекулярных соединений, которые способны предотвращать агрегацию белков, а также участвовать в трансформации агрегатов, весьма ограничены. В данной диссертационной работе автор выдвигает на роль подобных соединений аминокислоты и пептиды в качестве инструмента для исследования способности агентов, естественно присущих биологическим системам, влиять на конформацию склонных к агрегации белков.

В настоящее время в биотехнологии и медицине широко используется аргинин, шапероноподобные свойства которого в большинстве случаев

проявляются при больших концентрациях, что не всегда приемлемо. В этой связи работа Агутиной Е.Ю. представляется весьма актуальной, поскольку при разработке новых эффективных добавок, влияющих на агрегацию белков при более низких концентрациях, автор предлагает использовать аргинин, включенный в состав коротких амфифильных пептидов, проявляющих способность вступать как в электростатические, так и гидрофобные взаимодействия с развернутыми белками. В работе показано, в частности, что действие аргинин- и лизин-содержащих амфифильных пептидов на агрегацию противоположно заряженных модельных белков проявляется при концентрациях, в 100–1000 раз меньших по сравнению с эффектами свободного аргинина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подобные пептиды могут быть более эффективными защитными агентами, предотвращающими белковую агрегацию, по сравнению со свободным аргинином.

Интерес вызывают также продемонстрированные в работе разнонаправленные эффекты на агрегацию модельных белков аргинина и аргинин-содержащих пептидов (торможение или ускорение агрегации) в результате изменения рН среды в узком диапазоне физиологических значений от рН 7.0 до рН 8.0, что свидетельствует о возможности тонкой регуляции процесса агрегатообразования.

Работа, несомненно, нова и оригинальна. Ее научно-практическая значимость состоит в том, что она расширяет современные представления о многообразии регуляторных механизмов агрегации развернутых белков. Результаты исследований могут быть использованы при разработке новых эффективных добавок в биотехнологии при получении рекомбинантных белков, а также при создании белковых препаратов медицинского назначения. Работа выполнена с использованием современных методов, адекватных поставленным задачам, ее результаты опубликованы в 14

печатных работах, в том числе в 5 статьях в ведущих рецензируемых зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Таким образом, диссертация Агутиной Е.Ю. «Образование белковых агрегатов, индуцируемое пептидами», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Агутина Екатерина Юрьевна, заслуживает присуждения искомой степени.

Заместитель директора по научной работе,
зав. лабораторией биохимии процессов онтогенеза
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института биологии развития
им. Н.К. Кольцова РАН (ИБР РАН)
д.б.н.

Н.П. Шарова

Полный адрес: Российская Федерация, 111401,
г. Москва, ул. 2-ая Владимирская, 15-4-30,
контактный телефон: 8(985)986-47-22,
E-mail: npscharova@bk.ru

08.02.2016.

Подпись Н.П. Шаровой заверяю
Ученый секретарь ИБР РАН
к.б.н.



М.Ю. Хабарова

Полный адрес: Российская Федерация, 119334,
г. Москва, ул. Вавилова, 26
контактный телефон: 8(499)135-33-22,
E-mail: idbras@bk.ru

08.02.2016.