

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сулацкой Анны Игоревны «Амилоидные фибриллы: структурный полиморфизм, устойчивость к внешним воздействиям, цитотоксичность», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Амилоидоз — это системное поражение организма, вызванное отложением в тканях и органах человека упорядоченных белковых агрегатов, амилоидных фибрилл. Амилоидозы преимущественно возникают в пожилом возрасте, когда организм перестает справляться с выведением неправильно свернутых белков, что приводит к их неконтролируемой агрегации. Однако, в последние годы наблюдается заметное «омоложение» амилоидозов по не до конца понятным причинам. Интерес к изучению амилоидных фибрилл с каждым годом растет, поскольку проблема амилоидозов до сих пор является неразрешенной, и эффективных лекарственных средств для лечения этих патологий не существует. Диссертация Анны Игоревны Сулацкой является важным шагом к ее решению и представляет собой новый взгляд на существующие представления о структуре, стабильности и патогенности амилоидов, что придает работе несомненную актуальность.

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения основных результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 365 страницах, содержит 187 рисунков и 18 таблиц. Список литературы включает 540 источников. Работа хорошо оформлена и логично выстроена, текст диссертации легко читается.

Во введении обоснованы и сформулированы актуальность работы; цель и задачи данного исследования; научная новизна полученных результатов и их достоверность; теоретическое и практическое значение работы; основные положения, выносимые на защиту; апробация материалов диссертации и вклад соискателя.

Литературный обзор содержит достаточно обширную информацию о имеющихся к настоящему времени данных о сворачивании белков и формировании амилоидных структур как в норме так и при различных патологиях. Особое внимание уделяется структурным аспектам амилоидов (в частности, полиморфизму амилоидных структур) и методам их исследования. Следует отметить присутствие определенной доли «критического» восприятия литературных данных, что помогло соискателю сформулировать цели и задачи работы. К недостаткам литературного обзора можно отнести заметное количество «англизма» («фолдинг» вместо сворачивания или «эксклюзионная» хроматография вместо гель-фильтрационной хроматографии), а

также отсутствие раздела, посвященного шаперонам как природным факторам, препятствующим агрегации белков в клетках, а также их способности разрушать различные агрегационные формы белков, включая амилоидные структуры.

Среди используемых методов следует выделить разработанный ранее с участием соискателя метод равновесного микродиализа для исследования связывания небольших лигандов с существенно большими по размеру белковыми структурами. Этот метод позволил определить не только параметры связывания тиофлавина с амилоидными фибриллами, но и коэффициенты экстинкции связанного красителя.

Среди большого количества результатов работы мне представляется важным выделить следующие:

1. Флуоресцентный зонд тиофлавин является, пожалуй, самым широко используемым для детекции амилоидных фибрилл, однако его спектральные свойства и их изменения при связывании с амилоидами изучены явно недостаточно. В диссертационной работе Сулацкой А.И. проведены очень важные эксперименты по установлению влияния первичного и вторичного внутренних фильтров, а также формирование эксимеров, на спектральные характеристики тиофлавина. Эти эксперименты позволили также подтвердить модель связывания мономерного тиофлавина в бороздках амилоидов, сформированных боковыми цепями аминокислот бета-листа (модель Кребса).

2. Создан и изучен новый флуоресцентный зонд, флюоресцирующий в длинноволновой области спектра и позволяющий детектирование амилоидных структур *in vivo*.

3. Приведены убедительные данные, указывающие на структурное многообразие (полиморфизм) амилоидных структур, которое определяется их склонностью к кластеризации, длиной и составом амилоидогенного полипептида.

4. Изменение структурного полиморфизма амилоидов (изменением внешних воздействий) может приводить к изменению их токсичности для клеток.

Остальные результаты также очень интересны и позволяют лучше понять и интерпретировать основные. Вместе с тем, при описании действия на амилоидные фибриллы белков с шаперонной активностью явно не хватает информации о структурно-функциональных свойствах альфа-В-кристаллина при pH 2. К тому же этот шаперон не является белком теплового шока.

Несмотря на отмеченные небольшие и не затрагивающие основные выводы замечания, диссертационная работа Анны Игоревны Сулацкой на тему «Амилоидные фибриллы: структурный полиморфизм, устойчивость к внешним воздействиям, цитотоксичность» выполнена на высоком профессиональном уровне и является законченным научно-квалификационным исследованием в рамках поставленных задач.

В ходе проведения данного исследования автором разработан ряд теоретических положений, которые в совокупности с экспериментальными результатами можно квалифицировать как крупное научное достижение в области молекулярной биологии.

Результаты работы опубликованы в высокорейтинговых российских и зарубежных научных изданиях, что подтверждает высокий научный уровень диссертационной работы.

Автореферат включает описание основных наиболее значимых результатов и их обсуждение и отражает основное содержание работы.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в научных коллективах, исследующих амилоидогенез, а также различные биотехнологические и биомедицинские проблемы, связанные с агрегацией белков.

В заключение можно констатировать, что диссертационная работа А.И. Сулацкой полностью удовлетворяет требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 1.5.3 – молекулярная биология. А.И. Сулацкая несомненно заслуживает присуждения ученой степени доктора наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология.

Руководитель группы экспериментальных исследований и инженерии олигомерных структур, ведущий научный сотрудник Института белка Российской академии наук, доктор физико-математических наук, профессор

Г.В. Семисотнов

15.11.2022

E-mail: nina@vega.protres.ru

сл. тел.: 8-4967-31-84-01

адрес: 142290 г. Пущино, Московская область, ул. Институтская, д. 4

ФГБУН Институт белка Российской академии наук

