

Отзыв

на автореферат диссертации Колядко Владимира Николаевича «Механизмы избирательного ингибирования контактного пути свертывания крови каноническими ингибиторами», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Свёртывание крови – чрезвычайно важный процесс в жизнедеятельности позвоночных животных, в том числе человека. Для нормальной жизнедеятельности необходимо, чтобы процесс свёртывания крови проходил именно тогда, когда существует риск кровопотери. Нарушения регуляции этого процесса приводят к развитию различных патологий – внутренних кровотечений в случае пониженной свёртываемости, тромбозов и тромбоземболий в случае повышенной свёртываемости.

Контактный путь свёртывания крови включает в себя активацию фактора свёртывания XIIa (фXIIa) при контакте крови с отрицательно заряженными поверхностями.

Работа Владимира Николаевича Колядко посвящена исследованию механизма ингибирования контактного пути свёртывания крови так называемыми каноническими ингибиторами – инфестином-4 и его мутантами, а также ингибиторами трипсина из кукурузы, огурца и тыквы.

Основными результатами этой работы можно назвать следующее:

- 1) Установлено, что инфестин-4 является самым сильным ингибитором фXIIa; кукурузный ингибитор трипсина является вторым по силе в исследованной группе, при этом превосходит по селективности инфестин-4 на три порядка.
- 2) Автору удалось повысить селективность инфестина-4 к фактору фXIIa в 100 раз путем внесения мутаций.
- 3) Исследованы механизм и характер ингибирования фXIIa, а также факторов VIIa и Xa мутантами инфестина-4.

В работе была применена очень удачная комбинация экспериментальных и вычислительных методов. В эксперименте исследовалась протеолитическая активность факторов свёртывания, в том числе после контактной активации, и определялись ингибирующие концентрации и константы ингибирования для перечисленных ингибиторов. Кроме того, были экспериментально исследованы процессы локальной генерации тромбина и пространственного распространения фибрина в плазме крови, а также процесс появления фосфатидилсерина при стимуляции тромбоцитов. Вычислительные методы включали в себя молекулярную динамику и белок-белковый докинг.

В работе сделан важный вывод о том, что на основе канонических ингибиторов можно сделать высокоспецифичные ингибиторы контактной активации свертывания крови.

Вместе с тем, к работе есть замечание. Полагаю, что автору следовало бы задаться вопросом о влиянии фолдинга ингибиторов фактора XIIa в разных системах на аффинность ингибирования, поскольку исследованные ингибиторы были получены в разных системах.

При том, что работа, безусловно, обладает практической значимостью, остается следующий вопрос: какие пары значений аффинность-селективность ингибирования

