

Отзыв официального оппонента

На диссертацию А.Г. Рогова «Взаимосвязь между окислительным стрессом, дисфункцией митохондрий, их фрагментацией и апоптозом в клетках дрожжей»

Целью настоящей работы явилось исследование взаимосвязи между тремя типами различных патологий в митохондриях дрожжей, которые возникают под действием третбутилперекиси, которая была выбрана автором диссертации в качестве искусственного индуктора окислительного стресса.

Забегая вперёд можно сказать, что автор успешно выполнил задачу установления корреляции между дисфункцией дрожжевых митохондрий, фрагментацией этих органелл и апоптозом, которые индуцируются в митохондриях дрожжей при воздействии на клетки третбутилперекиси. Надо подчеркнуть, что работа имеет еще одну важную задачу – а именно задачу исследовать в условиях окислительного стресса воздействия на митохондрии биологическую активность двух типов антиоксидантов, а также положительно заряженного поверхностно-активного катиона ряда бензохинона (БХ). В качестве антистрессовых ловушек свободных радикалов в работе были изучены производные бутилпродамина (C_4R_1) и толухинона ($SKQT_1$).

Можно предполагать, что именно вторая задача – выяснение механизмов действия на митохондрии антиоксидантов и блокатора комплекса I – (БХ) явилась ключевым фактором определившим выполнение настоящего исследования.

При этом конечно, необходимо отметить, что в работу включен значительный чисто теоретический раздел посвященный изучению особенностей структуры и функции альтернативной оксидазы дрожжей, которая в значительной степени определяет устойчивость дрожжевых клеток в жёстких условиях окислительного стресса, при которых происходит индукция апоптоза. При этом, автором было проведено системное теоретическое исследование, направленное на выявление генов, контролирующих развитие апоптоза дрожжей в условиях стресса.

В процессе выполнения прикладной задачи выявления фармакологической активности антиоксидантов автору удалось охарактеризовать производное родамина (C_4R_1) как наиболее активный препарат, который эффективно защищает клетки дрожжей от апоптоза и фрагментации в условиях искусственного окислительного стресса, индуцированного третбутилперекисью.

Необходимо подчеркнуть, что эксперименты выполнены очень тщательно, работа красиво оформлена и хорошо написана и полученные результаты полностью достоверны и подтверждены независимыми экспериментами.

Замечания:

1) Теоретическая часть стоит несколько особняком и мне кажется, что конкретное описание значимости альтернативной оксидазы при апоптозе дрожжей безусловно могло сделать работу более цельной.

2) Очень запутанным является рассуждение о разобщающей активности родамина C_4R_1 , который представлен в работе то как разобщитель, то как детергент, сбрасывающий потенциал (рис. 10, 11), иногда он рассматривается как фактор который открывает неспецифичную пору (PTP) в митохондриях, или описан как переносчик жирных кислот. В то же время автору совершенно очевидно, что положительно заряженный протонофор-разобщитель теоретически не может существовать, поскольку положительный заряд в молекуле делает невозможным осуществлять полный цикл переносчика протонов. Именно это автору и следовало бы указать в самом начале обсуждения проблемы, а потом рассмотреть возможные варианты объяснения полученных данных.

Указанный недостаток принципиально не снижает ценности хорошо выполненной и весьма непростой многоплановой работы.

Приведенные выше замечания не снижают научной ценности и значимости представленной работы, а носят характер пожеланий и предложений по ее дальнейшему развитию.

Материалы диссертации опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК, неоднократно докладывались на российских и международных научных конференциях. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и практической значимости диссертационная работа Рогова А.Г. соответствует

