

# ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

## Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ИНСТИТУТ БИОХИМИИ И ФИЗИОЛОГИИ МИКРООРГАНИЗМОВ им. Г.К. Скрябина Российской академии наук (ИБФМ РАН)

142290, Московская обл., г. Пущино, просп. Науки, д. 5  
Тел./факс: (495) 956-33-70, тел. (495) 625-74-48, E-mail: [boronin@ibpm.pushchino.ru](mailto:boronin@ibpm.pushchino.ru), <http://www.ibpm.ru>  
ИНН/КПП 5039000146/503901001, ОГРН 1025007771491

Зам. директора Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Института биохимии и  
физиологии микроорганизмов им.  
Г.К. Скрябина РАН  
д.б.н. Леонтьевский А.А.



### Отзыв ведущей организации

на диссертационную работу Рогова Антона Геннадьевича «Взаимосвязь между  
окислительным стрессом, дисфункцией митохондрий, их фрагментацией и  
апоптозом в клетках дрожжей», представленную на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия

**Актуальность темы диссертации.** Одной из актуальнейших проблем современной биохимии и клеточной биологии является раскрытие механизмов программируемой клеточной смерти, апоптоза, а также реакции живых клеток на окислительных стрессах, процессов, которые находятся среди важнейших ключей к патологическим реакциям и старению. Диссертация А.Г.Рогова посвящена важнейшему аспекту этой проблемы, изучению участия митохондрий в процессах преодоления окислительного стресса и апоптоза.

### Научная новизна работы.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Автором получены новые данные о механизме действия нескольких функционально значимых соединений на митохондрии.

Установлено, что катионный разобщитель C4R1 является наиболее эффективным среди известных к настоящему времени, однако он подавляет дыхание, усиливает открытие кальций-зависимой неспецифической поры в митохондриальной мембране, а также подавляет митохондриальную АТФазу. Детально исследовано воздействие нового митохондриально-направленного антиоксиданта на функционирование митохондрий в норме и при окислительном стрессе. Впервые показана способность митохондриально-направленных антиоксидантов не только предотвращать, но и обращать фрагментацию митохондрий, вызванную окислительным стрессом.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Теоретическая значимость работы обусловлена тем, что данные, полученные в работе расширяют представления о воздействии разобщителей и антиоксидантов на функционирование митохондрий, а также представление о роли окислительного стресса в индукции апоптоза. Впервые построенная модель альтернативной оксидазы дрожжей является основой для понимания механизмов действия и структурно-функциональных особенностей альтернативных оксидаз других организмов.

Полученные результаты имеют существенное практическое значение для перспективных направлений исследований в области медицины и фармакологии. Установленное в работе негативное влияние хлорида бензалкония, консерванта глазных капель, на функционирование митохондрий, делает целесообразным замену его на другие консерванты. Обнаруженная в работе высокая эффективность нового митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 позволяет рекомендовать его в качестве перспективного лекарственного средства при лечении патологий, вызванных окислительным стрессом.

### **Структура и объем диссертационной работы.**

Диссертация изложена на 159 страницах, содержит 259 ссылок, в том числе на самые современные работы по теме диссертации, и построена по традиционному плану, включающему разделы Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы, список литературы. Обзор литературы состоит из трех глав. В первой главе изложены данные об участии митохондрий в образовании активных форм кислорода, а также в преодолении окислительного стресса. Рассмотрены также новые антиоксиданты, в первую очередь, разработанные отечественными учеными.

Вторая глава посвящена особенностям апоптоза дрожжевых клеток, проанализированы индукторы и механизмы программированной клеточной смерти у этих эукариотических микроорганизмов, являющихся эффективной модельной системой для изучения разнообразных стрессовых реакций. Третья глава посвящена альтернативной оксидазе дрожжей, структуре, регуляции и функции этого мембранных белка, участвующего в стрессовых реакциях.

Раздел Материалы и методы свидетельствует о том, что автор владеет необходимыми для выполнения поставленных задач современными методами биохимии, мембранологии, и биоинформатики.

Раздел «Результаты и обсуждение» диссертационной работы изложен в восьми главах.

Автором проведен тщательный анализ воздействия прооксидантов, малоизученного разобщителя, широко применяемого компонента лекарств хлорида бензалкония, а также относительно недавно разработанных антиоксидантов на митохондрии печени крысы и дрожжей. Особый интерес представляют данные о структурно-функциональных изменениях в митохондриях при окислительном стрессе и доказательства возможности обратить эти неблагоприятные для клетки изменения при помощи специфических митохондриально-направленных антиоксантов. Сравнительный анализ механизмов действия нескольких антиоксидантов и разобщителей, проведенный в работе является теоретической основой для разработки новых лекарственных препаратов с учетом побочного действия. Описано построение трехмерной модели альтернативной оксидазы, что имеет важное значение для понимания механизма функционирования этого чрезвычайно интересного мембранных белка. Следует отметить, что этот теоретический подход особенно значим для мембранных белков, к которым относится альтернативная оксидаза, поскольку они трудно поддаются кристаллизации и исследованию с помощью классических методов рентгеноструктурного анализа. Успешное исследование состояния митохондрий после различных воздействий с помощью флуоресцентных красителей также относится к числу достижений автора. В кратком «Заключении» удачно суммированы основные научные достижения диссертации. Выводы являются достоверными и обоснованными.

**Результаты диссертации могут быть рекомендованы** для использования в исследовательских коллективах, занимающихся проблемами окислительного стресса и апоптоза в клетках как микроорганизмов, так и человека, в образовательном процессе при подготовке специалистов в области биохимии, молекулярной биологии и доказательной

медицины, а также в фармакологических компаниях, занятых разработкой антиоксидантов нового поколения.

### **Замечания**

К числу недостатков работы следует отнести оформление таблицы 6.1. на английском языке. Также было бы лучше представить рисунки 7.2-7.4 в большем размере, например, так, как это сделано на рис 7.1, с тем, чтобы наблюдаемые изменения в структуре митохондрий были представлены более наглядно. Указанные недостатки относятся к оформлению и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, их достоверность и новизна не вызывают сомнений. Диссертация является завершенным исследованием, в целом она хорошо оформлена, основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных журналах, в том числе в ведущем отечественном журнале «Биохимия», входящем в список ВАК, а также в высокорейтинговых международных журналах «FEBS Letters» и «Eur. J. Cell. Biol.». Список публикаций по теме диссертации свидетельствует о личном вкладе соискателя в науку, а их количество (9 статей) значительно превышает необходимое для представления работы на соискание ученой степени кандидата наук. Автор диссертации является соавтором двух обзорных статей, материалы исследований доложены на семи конференциях. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертационной работы

Диссертационная работа Рогова Антона Геннадьевича «Взаимосвязь между окислительным стрессом, дисфункцией митохондрий, их фрагментацией и апоптозом в клетках дрожжей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, является законченным научным исследованием, которое по содержанию, актуальности темы, уровню выполнения поставленных задач, степени обоснованности выносимых на защиту положений и выводов полностью удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» п. 9, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, и соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским

диссертациям. Содержание диссертации соответствует специальности 03.01.04 – биохимия. Диссертация является научно-квалификационной работой, содержащей решение важных задач в области биохимии: установлению взаимосвязи между окислительным стрессом, дисфункцией митохондрий и апоптозом, а также анализу механизма действия разобщителей и антиоксидантов.

Автор диссертации А.Г.Рогов несомненно заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Отзыв заслушан и одобрен 23 мая 2016 года на заседании семинара лаборатории регуляции биохимических процессов ИБФМ РАН (протокол 01/16); основное направление научно-исследовательской работы лаборатории соответствует тематике диссертации.

Отзыв утвержден на заседании Ученого совета ИБФМ РАН 25 мая 2016 года, протокол №4.

Зав. лабораторией регуляции биохимических процессов Федерального бюджетного учреждения науки Института биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К.Скрябина РАН

д.б.н. Кулаковская Т.В.

*Кулаковская*

30 мая 2016г.

142290, Московская обл., г. Пущино, просп. Науки, д. 5

Тел./факс: (495) 956-33-70,

тел. (495) 625-74-48,

E-mail: alla@ibpm.pushchino.ru,

Адрес сайта ИБФМ РАН <http://www.ibpm.ru>

