

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Харечкиной Екатерины Сергеевны «Регуляция неспецифической Ca^{2+} -зависимой митохондриальной поры (РТР) и генерации супероксид-аниона пиридиновыми нуклеотидами со стороны цитозоля», предоставленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия.

Молекулярная структура и механизмы регуляции неспецифической Ca^{2+} -зависимой митохондриальной поры (мРТР) еще остается предметом дискуссии. Почти все белки, за исключением циклофилина D, ранее идентифицированные как компоненты поры, на настоящий момент считаются ее регуляторными сайтами, но не структурными элементами. Лекарственные препараты, воздействующие на эти белки-регуляторы мРТР, демонстрируют очень ограниченную эффективность при клиническом использовании. Соответственно, поиск и изучение новых механизмов регуляции мРТР является актуальной задачей современной биологии. Обнаружение молекулярных мишеней фармакологической регуляции мРТР будет иметь важное значение для медицины и защиты населения от ряда нейродегенеративных заболеваний, последствий ишемических повреждений мозга и сердца.

Диссертационная работа Харечкиной Екатерины Сергеевны посвящена изучению механизмов регуляции мРТР пиридиновыми нуклеотидами. Большое внимание в работе уделяется фундаментальному вопросу механизмов возникновения и способам регуляции всплеск супероксид-аниона митохондриями при пермиабиллизации.

Судя по автореферату, Харечкина Е.С. провела многостороннее исследование с применением нескольких объектов и современных методов биохимии и биофизики. Автором получены новые данные о механизмах регуляции мРТР со стороны цитозольных пиридиновых нуклеотидов. В частности, достоверно показано, что НАДН и НАД являются эффективными ингибиторами открывания мРТР и сайтом, через который реализуется их действие, не являются нуклеотид-связывающие белки S_{Ca}MC и VDAC. Интерес представляют качественные и количественные экспериментальные данные, согласно которым НАДН стимулирует выход адениновых нуклеотидов из митохондрий через транслоказу адениновых нуклеотидов. Соискателем установлено, что продукция супероксид-аниона происходит независимо от механизма пермеабиллизации мембран и падение уровня добавленных восстановленных пиридиновых нуклеотидов до определенных значений редокс-потенциала сопровождается появлением всплеск продукции супероксид-аниона. При этом основной вклад в генерацию всплеск супероксид-аниона вносят НАДФН-зависимые системы матрикса.

Работа выполнена на прекрасном методическом уровне и, соответственно, полученные выводы не вызывают сомнения. Полученные автором результаты исследования были представлены на всероссийских и международных конференциях, опубликованы в высокорейтинговых международных и российских научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ, базы данных WOS и Scopus. В автореферате отражены основные результаты диссертационной работы. Автореферат написан хорошим языком, легко и с интересом читается.

Однако в результате прочтения появились некоторые вопросы и комментарии, которые представлены ниже.

1. Насколько общепринятым является термин – «внешний отдел митохондрий»?
2. Как можно соотнести данные, полученные на выделенных митохондриях (суспензии) с результатами, полученными на первичных клеточных культурах и линиях раковых клеток?

Однако высказанное замечание не влияет на интерпретацию полученных результатов и формулировку выводов и не снижает научно-практической значимости работы. Таким образом, обобщая все вышесказанное можно заключить, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 «биохимия».

Старший научный сотрудник Лаборатории внутриклеточной сигнализации Института биофизики клетки Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»,

Доктор биологических наук



Туровский Егор Александрович

14.12.2020

142290, Московская обл., г. Пущино,
ул. Институтская, 3
Тел. +7(916) 693-61-60,
e-mail: turovsky.84@mail.ru

Подпись Туровского Е.А. заверяю
Ученый секретарь ИБК РАН



(Магдогов Р.С.)