

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Харечкиной Екатерины Сергеевны на тему:
«Регуляция неспецифической Ca^{2+} -зависимой митохондриальной поры (РТР) и генерации супероксид-аниона пиридиновыми нуклеотидами со стороны цитозоля»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.04 – Биохимия

Пиридиновые нуклеотиды (пиридиннуклеотиды – динуклеотиды, производные пиридина никотин амида и пурина аденина) участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в качестве коэнзима, а также выполняют функцию сигнальных молекул широкого спектра действия. Предполагается, что внешние (со стороны цитозоля) пиридиновые нуклеотиды могут регулировать неспецифическую Ca^{2+} - зависимую митохондриальную пору (канал во внутренней мембране митохондрий), путем связывания с аллостерическими центрами белков, входящими в состав поры, либо через индукцию оксидоредуктазной активности белков внешних отделов митохондрий, которые могут влиять на редокс-процессы клетки. Известно, что пермеабилизация митохондриальных мембран стимулирует продукцию активных форм кислорода (АФК). При этом роль пиридиновых нуклеотидов, поступающих в матрикс из цитозоля при пермеабилизации митохондриальных мембран, в генерации АФК не ясна. В связи с этим, актуальность работы, цель которой заключалась в исследовании механизма регуляции неспецифической Ca^{2+} -зависимой митохондриальной поры и вспышек генерации супероксид-аниона, индуцированных пермеабилизацией митохондриальных мембран, пиридиновыми нуклеотидами со стороны цитозоля не вызывает сомнений. В работе были использованы культуры клеток (HEp-2, TRH-1, MEF, HEK293T), выделенные гепатоциты и кардиомиоциты крыс, а также интактные митохондрии печени крыс. При достижении поставленной цели были получены следующие новые результаты: (1) НАДН и, в меньшей степени, НАД в микромолярных и миллимолярных концентрациях подавляют открывание Ca^{2+} -зависимой неспецифической митохондриальной поры, аллостерически действуя на регуляторный сайт, расположенный во внешних отделах митохондрий. По силе своего действия эффект сравним с влиянием адениновых нуклеотидов; (2) НАДН подавляет Ca^{2+} - зависимую неспецифическую митохондриальную пору путем взаимодействия с мишенью, отличной от короткого Ca^{2+} -связывающего митохондриального переносчика. При этом транслоказа адениновых нуклеотидов (АНТ) модулирует защитное действие НАДН, а цитозольные НАД и НАДН усиливают АНТ-опосредованный выход АТР из митохондрий; (3) Вспышки супероксидного аниона при пермеабилизации митохондриальных мембран происходят после существенного окисления (повышения редокс-потенциала) НАД(Ф)Н матрикса и/или цитозоля. Главный вклад в данный процесс делают НАДФН-зависимые системы матрикса; (4) Пермеабилизация мембран, доступность цитозольного НАД(Ф)Н и снижение концентрации НАД(Ф)Н-регенерирующих субстратов способствуют высокой продукции супероксид-аниона.

Результаты исследования не только расширяют представления о механизмах участия пиридиновых нуклеотидов в регуляции жизнеспособности клеток при физиологических и патологических состояниях, но и имеют практическое значение, поскольку могут служить основой для дальнейшей идентификации нуклеотид-связывающего регулятора Ca^{2+} - зависимой неспецифической митохондриальной поры во внешних отделах митохондрий.

Идентифицируемый белок может являться перспективной мишенью для фармакологического воздействия с целью коррекции патологий, в основе которых лежит запуск клеточной гибели в результате открывания поры (например, ишемия/реперфузия) или ее ингибирования (злокачественные образования).

По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в научных журналах, включенных в перечень ВАК РФ, три из них входят в базы данных WoS, Scopus, РИНЦ и одна работа – в РИНЦ. Кроме того, опубликована одна глава в коллективной монографии, а также 7 публикаций в материалах всероссийских и международных конференций. Личный вклад диссертанта в работу существенный.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве небольшого технического замечания можно указать следующее: на странице 3 (3 строка сверху) вместо слова «растворов» следовало бы написать «веществ» или «молекул».

Завершая отзыв, следует отметить, что знакомство с авторефератом диссертации свидетельствует о том, что диссертационная работа Харечкиной Екатерины Сергеевны «Регуляция неспецифической Ca^{2+} -зависимой митохондриальной поры (РТР) и генерации супeroxид-аниона пиридиновыми нуклеотидами со стороны цитозоля» представляет собой оригинальный научный труд, выполненный на высоком методическом уровне. Диссертационная работа Харечкиной Е.С. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями № 335 от 21.04.2016), предъявляемым ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а автор диссертации Харечкина Екатерина Сергеевна заслуживает присвоения ей ученоей степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

И.о. главного научного сотрудника, заведующий лабораторией Структуры и функций мышечных белков Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, доктор биологических наук (специальность «Биофизика»)

Иван Милентьевич Вихлянцев
19.01.2021

