

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аливердиевой Динары Алиевны «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия

Создание новых лекарственных препаратов на базе природных биологически активных соединений, обладающих ярким фармакологическим действием при низкой токсичности, актуально для решения проблем антибиотикорезистентности и нежелательных побочных эффектов антимикробной терапии. Некоторые природные полипептиды благодаря их способности формировать поры в биологических мембранах достаточно давно применяются в медицине, однако механизм их действия остается дискуссионным. На практике показана их эффективность при лечении сложных инфекционных заболеваний и уникальная особенность: к ним практически не вырабатывается резистентность большинства патогенных штаммов микроорганизмов. В рамках стратегии поиска и направленного синтеза новых безопасных лекарственных препаратов изучение природных физиологически активных соединений, обладающих антимикробными свойствами, представляет практический интерес. Научный интерес представляет изучение механизма действия подобных соединений на митохондрии с целью поиска молекулярных мишеней их действия и разработки быстрых тестов на их токсичность.

Основной идеологической линией диссертационной работы Аливердиевой Д.А. является разработка подходов к изучению сложных многокомпонентных биологических систем с использованием внешних амфифильных эффекторов. Исследование посвящено изучению свойств белков-транспортеров анионов (C4–дикарбоксилатов) и свойств экзогенных пептидов-пороформеров, транспортирующих катионы щелочных металлов в двух различных энергопреобразующих мембранах – плазматической и митохондриальной.

Приведены результаты исследований действия полипептидов природного происхождения – мелиттина, мастопарана и аламетицина на митохондрии печени крыс, показано, что митохондрии в отличие от искусственных систем открывают новые возможности в изучении эффектов этих соединений.

Установлено, что существуют два механизма самоассоциации исследованных пороформеров в сопрягающей мембране митохондрий, различающихся лимитирующей стадией порообразования и по-разному влияющих на трансмембранный потенциал. Полученный результат может иметь прикладное значение при оценке степени цитотоксичности этих соединений.

Показано, что стационарную калиевую проводимость, индуцированную в митохондриях низкоолигомерной формой аламетицина, можно измерить на фоне проводимости его высокоолигомерных форм в минутном диапазоне измерений. Сделано предположение, что образованная аламетицином во внутренней мембране митохондрий низкоолигомерная пора содержит димеризованный пептид и липид, то есть соответствует тороидальной модели.

Аливердиевой Д.А. сформулирован, теоретически обоснован и экспериментально подтвержден новый методологический подход: ферментативные системы окисления

субстратов в митохондриях и клетках дрожжей можно использовать в качестве эндогенных сопряженных систем для изучения трансмембранного транспорта моно-, ди- и трикарбоновых кислот. Этот подход позволил обнаружить в плазмалемме *S. cerevisiae* O-пальмитоил-L-малат чувствительный транспортер, обладающий нетипичными для транспортеров плазмалеммы дрожжей свойствами. С использованием конкурентных ингибиторов транспортеров дикарбоксилатов показано, что канал транспортеров, переносящих гидрофильный субстрат дикарбоксилат, имеет гидрофобную поверхность. Учитывая отсутствие рентгеноструктурных данных для целых групп переносчиков, в том числе, дикарбоксилатных, и ограничения существующих методов структурной биологии, использование альтернативных подходов при изучении мембранных белков оправдано.

Надо отметить, что научные положения и выводы основаны на большом массиве экспериментальных данных, полученных с использованием классических и современных биохимических, микробиологических и аналитических методов. Принципиальные результаты подтверждены несколькими независимыми способами. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Результаты работы доложены на многочисленных российских и международных конференциях. По актуальности темы, объему полученного материала, теоретической и практической значимости результатов диссертационная работа Аливердиевой Динары Алиевны «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах» соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Доктор химических наук, академик РАН
научный руководитель направления «Биотехнология»,
заведующий отделом Биотехнологии
Института биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ФГБУН ИБХ РАН)

Мирошников Анатолий Иванович

117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая 16/10
тел.: +7(995)995-55-57, доб. 2005, e-mail.: aiv@ibch.ru

Подпись Мирошникова А.И. удостоверяю.

Ученый секретарь ИБХ РАН, доктор физико-математических наук,
Владимир Александрович Олейников
24.03.2023

