



ФЕДЕРАЛЬНОЕ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ  
ОСНОВЫ БИОТЕХНОЛОГИИ»  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 2  
Тел. +7 (495) 954-52-83, факс (495) 954-27-32  
www.fbras.ru, info@fbras.ru

18.11.2021

№ 85-01-19/2021

На №

от

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального  
государственного учреждения

«Федеральный  
исследовательский центр

«Фундаментальные основы  
биотехнологии» РАН»

д.б.н. Федоров А.Н.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» на диссертационную работу Голевой Татьяны Николаевны «Дисфункция и фрагментация митохондрий, митофагия и гибель клеток дрожжей» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия, выполненную в лаборатории биоэнергетики ин. Биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

### Актуальность работы

Митохондрии, помимо общеизвестной энергетической роли, выполняют и другие ключевые функции в клетке. Они прочно интегрированы в общий клеточный обмен, играют основную роль в таких глобальных процессах, как проведение клеточных сигналов, пролиферация, воспаление, выбор клетки между жизнью и смертью. В тоже время они являются основными источниками активных форм кислорода в клетке, дисфункция митохондрий приводит к развитию окислительного стресса, играющего решающую роль в возникновении многочисленных возрастных заболеваний, включая артрит, диабет, деменцию, рак, атеросклероз, сосудистые заболевания, ожирение, остеопороз и др.

Митохондрии являются динамичными органеллами, постоянно подвергающимися слиянию в общую сеть и делению, при этом их число и качество должно отвечать энергетическим потребностям клетки. В клетке выработан сложный молекулярный механизм, отвечающий за удаление поврежденных или избыточных митохондрий – митофагия. Окислительный стресс может привести к необратимой фрагментации митохондрий и стать отправной точкой для запуска запрограммированной клеточной гибели. В последнее время в литературе все чаще указывают на дисфункцию и фрагментацию митохондрий в качестве первичных маркеров нейродегенеративных заболеваний, в том числе связанных с отложением агрегатов белков.

Дрожжи и высшие эукариоты, несмотря на резкие различия в структурной организации клеток, имеют консервативные внутриклеточные молекулярные механизмы, управляющие регуляцией сигнальных путей, фолдинга белков, контроля качества митохондрий, секреторных путей и даже клеточной смерти и выживания. Более того, дрожжи, простейшие эукариотические организмы с их быстрым ростом на средах определенного состава, быстрым

ответом на факторы стресса, относительной простотой генетических манипуляций и наличием высокопроизводительных технологий скрининга становятся все более популярной, а иногда и предпочтительной моделью для понимания разных аспектов клеточной биологии и патологий человека.

**Целью данной работы** являлось изучение влияния новых митохондриально-направленных антиоксидантов и прооксидантов на параметры изолированных митохондрий печени крысы, а также изучить взаимосвязь между окислительным стрессом, дисфункцией и фрагментацией митохондрий, митофагией и гибелью клеток дрожжей.

#### **Научная новизна**

Исследованы свойства нового митохондриально-направленного (т.е. транспортирующегося исключительно или преимущественно в митохондрии) антиоксиданта SkQThy, показана его эффективность в низких наномолярных концентрациях в предотвращении окислительного стресса и гибели дрожжевых клеток, а также в предотвращении и обращении фрагментации митохондрий. Исследованы свойства нового митохондриально-направленного прооксиданта SkQN, показана его эффективность в сравнении с другим митохондриально-направленным прооксидантом MitoK3. На клетках *S. cerevisiae* показана необходимость митофагии в устойчивости к окислительному стрессу. Впервые на дрожжевых клетках прослежена динамика развития окислительного стресса, начинающегося с его возникновения в митохондриях, а затем захватывающего всю клетку, показано, что фрагментация митохондрий запускалась митохондриальными активными формами кислорода и предшествовала генерализованному окислительному стрессу.

#### **Практическая значимость**

Полученные данные указывают на участие фрагментации митохондрий и митофагии в качестве защитных механизмов при действии на клетки окислительного стресса. Тот факт, что фрагментация митохондрий предшествует генерализованному окислительному стрессу и, по литературным данным, является первичным маркером ряда нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера, означает, что предотвращение фрагментации митохондрий может быть новой стратегией в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями. Показанное нами развитие окислительного стресса от митохондрий к генерализованному в объеме целой клетки указывает на важность и перспективность использования митохондриально-направленных препаратов в лечении заболеваний, связанных с окислительным стрессом. SkQThy, по нашим данным, является наиболее эффективным и перспективным из всех до сих пор исследованных митохондриально-направленных антиоксидантов. Митохондриально-направленный прооксидант SkQN позволяет рекомендовать его для использования при терапии рака.

#### **Конкретное личное участие автора в получении научных результатов**

Экспериментальные данные, представленные в диссертационной работе, получены при непосредственном участии автором на всех этапах исследований, включая планирование, выполнение экспериментов, обработку полученных данных, а также оформление и публикацию результатов.

#### **Степень достоверности результатов**

Выводы, представленные в диссертации, полностью подтверждены экспериментальными данными. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Использованные методики исследования и проведённые расчёты корректны.

#### **Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите**

Представленная Голевой Татьяной Николаевной диссертационная работа посвящена изучению роли окислительного стресса в фрагментации митохондрий, митофагии и гибели клеток дрожжей. Работа соответствует специальности 1.5.4 Биохимия, по которой

рекомендуется к защите.

#### **Апробация**

Материалы работы были представлены на 4 международных и 6 всероссийских конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 статей, отражающих основной объём диссертационной работы, в изданиях, удовлетворяющих требованиям п. 13 «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого Правительством РФ от 24.09.2013 г. № 842, и перечню рецензируемых журналов ВАК РФ.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем учёной степени**

Приведенные в работе результаты опубликованный в рецензируемых научных изданиях, индексируемых Web of Science:

1. Rogov A.G., Ovchenkova A.P., Goleva T.N., Kireev I.I., Zvyagilskaya R.A. New yeast models for studying mitochondrial morphological as effected by oxidative stress and other factors // *Anal Biochem.* – 2017. – V. S0003-2697, № 17. – P. 30161 – 30166.
2. Рогов А.Г., Голева Т.Н., Тренделева Т.А., Овченкова А.П., Аливердиева Д.А., и Звягильская Р.А. Новые данные о сравнительном действии SkQ1 и SkQT1 на митохондрии печени крысы и клетки дрожжей. // *Биохимия* - 2018. –Т. 83, №5. – С. 552-561.
3. Goleva T., Rogov A., Korshunova G., Trendeleva T., Mamaev D., Aliverdieva D., Zvyagilskaya R. SkQThy, the novel promising mitochondria-targeted antioxidant // *Mitochondrion* – 2019. – V. 49, - P. 206-216.
4. Rogov A.G., Goleva T.N., Sukhanova E.I., Epremyan K.K., Trendeleva T.A., Ovchenkova A.P., Aliverdieva D.A., Zvyagilskaya R.A. Mitochondrial Dysfunctions May Be One of the Major Causative Factors Underlying Detrimental Effects of Benzalkonium Chloride // *Oxid Med Cell Longev.* - 2020 - 10;2020:8956504. doi: 10.1155/2020/8956504. eCollection 2020.
5. Goleva T.N., Lyamzaev K.G., Rogov A.G., Khailova L.S., Epremyan K.K., Shumakovich G.P., Domnina L.V., Ivanova O.Y., Marmiy N.V., Zinevich T.V., Esipov D.S., Zvyagilskaya R.A., Skulachev V.P., Chernyak B.V. Mitochondria-targeted 1,4-naphthoquinone (SkQN) is a powerful prooxidant and cytotoxic agent // *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* – 2020. –V. 1861, №8 148210. doi: 10.1016/j.bbabo.2020.148210.
6. Rogov A.G., Goleva T.N., Epremyan K.K., Kireev I.I., Zvyagilskaya R.A. Propagation of Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species within the *Dipodascus magnusii* Cells. *Antioxidants* 2021, 10, 120. <https://doi.org/10.3390/antiox10010120>

#### **Рекомендуемые оппоненты:**

**Миронова Галина Дмитриевна**, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией митохондриального транспорта ФГБУН института Теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

**Кулаковская Татьяна Валентиновна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пуцинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН.

**Рекомендуемая ведущая организация:** ФГБУН институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева Российской академии наук.

Диссертация «Дисфункция и фрагментация митохондрий, митофагия и гибель клеток дрожжей» Голевой Татьяны Николаевны на основании проведенного семинара рекомендуется

к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия.

Заключение принято на совместном семинаре лабораторий биоэнергетики, экологической и эволюционной биохимии, стрессов микроорганизмов, молекулярной генетики Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» путём открытого голосования. Присутствовало на семинаре – 18 человек. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет. Протокол №1 от «10» сентября 2021 г.

Председатель  
совместного семинара лабораторий,  
д.б.н.

 /Агафонов М.В./

Секретарь  
совместного семинара лабораторий,  
к.б.н.

 /Болычевцева Ю.В./

«18» 11 2021 г.

