

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Голевой Татьяны Николаевны на тему «Дисфункция и фрагментация митохондрий, митофагия и гибель клеток дрожжей», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Митохондрии выполняют ряд важнейших функций в клетке. Помимо генерации энергии, они принимают участие в процессах передачи сигналов, пролиферации, воспаления, клеточной гибели и многих других. Одной из особенностей митохондрий является их способность сливаться или разделяться в ответ на изменение функционального состояния или условий среды. Процессы слияния и деления (митохондриальная динамика) тесно связаны с процессами контроля качества митохондрий и удаления поврежденных органелл (митофагия). Митохондрии, в которых очень высока плотность редокс-активных ферментных систем и переносчиков электронов, считаются основным источником активных форм кислорода в клетке. При нарушениях работы митохондрий может развиваться окислительный стресс, который, в свою очередь, является причиной или отягчающим фактором многих патологических состояний. Неудивительно, что исследованию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции при различных патологиях посвящено множество работ, при этом тема остается актуальной и перспективной.

Патологии, связанные с митохондриальной дисфункцией принято делить на две группы, наследственные и приобретенные. К первой относятся нарушения, связанные с мутациями в генах, кодирующих митохондриальные белки. Ко второй – патологии, связанные с дисфункцией митохондрий вследствие старения организма или органеллы, воспаления, аутоиммунных процессов. При этом, окислительный стресс может развиваться как при наследственных, так и приобретенных патологиях.

Очевидным подходом к коррекции патологических состояний, связанных с окислительным стрессом, является использование антиоксидантов. С другой стороны, митохондрии раковых клеток могут быть перспективной мишенью для прооксидантов, поскольку характеризуются слабой системой антиоксидантной защиты. Однако, на данном пути есть ряд нерешенных вопросов и подводных камней. В первую очередь это относится к доставке препаратов к мишеням, их селективности в рабочем диапазоне концентраций, а также возможным побочным эффектам.

Использование редокс-активных липофильных катионов может помочь решить одну из указанных проблем, а именно проблему адресной доставки. Для этого, в первую очередь, необходимо изучить влияние данных соединений на выживаемость и биоэнергетический статус клетки, оценить их способность подавлять или индуцировать развитие окислительного стресса в различных экспериментальных моделях.

Одной из таких моделей могут быть клетки дрожжей. Несмотря на ряд морфологических различий с высшими эукариотами, дрожжи имеют сходные механизмы регуляции сигнальных путей, контроля качества митохондрий, клеточной гибели и т.п. Кроме того, технологичность и дешевизна культивирования, изучения, генетических

манипуляций и высокопроизводительного скрининга делают данную модель весьма популярной и востребованной.

Поэтому, заявленная цель работы по изучению влияния новых митохондриально-направленных антиоксидантов и прооксидантов на функциональные параметры изолированных митохондрий печени крысы, а также изучение взаимосвязи между окислительным стрессом, дисфункцией и фрагментацией митохондрий, митофагией и гибелью клеток дрожжей, несомненно, является актуальной и перспективной. Задачи исследования логично вытекают из цели и ясно сформулированы. Работа выполнена на высоком методическом и техническом уровне, с использованием современных методов и приборов, а также генетически-модифицированных клеток, что, безусловно, повышает достоверность результатов и доверие к представленным к защите положениям. Результаты характеризуются достаточной научной новизной, а также научной и практической значимостью.

Результаты исследования были представлены на конференциях российского и международного уровня, а также опубликованы в 6 рецензируемых научных изданиях, относящихся к наиболее солидным отечественным и высокорейтинговым международным журналам, которые рекомендованы ВАК и входят в базы данных WOS/Scopus.

В то же время, при изучении автореферата возникает несколько вопросов и замечаний. Во-первых, использования термина «нормоксия» для обозначения условий отсутствия окислительного стресса представляется не вполне корректным. Во-вторых, вызывает вопрос эффективность подхода к коррекции патологических состояний митохондрий, основанный на применении потенциал-зависимых анти- и прооксидантов. Действительно, митохондрии с высоким уровнем продукции АФК могут иметь более низкий потенциал, чем нормальные. Для раковых клеток характерен пониженный уровень митохондриального метаболизма. Не будет ли это снижать эффективность и селективность доставки потенциал-зависимых препаратов? В-третьих, вызывает вопрос точность среды для измерения набухания митохондрий. Согласно данным, приведенным в автореферате его осмолярность должна составлять около 450 мОсМ. Можно ли считать данную среду инкубации достаточно (пато)физиологичной? В-четвертых, в автореферате не указано, какой уровень флуоресценции H2DCFDA в экспериментах на проточном цитометре соответствовал окислительному стрессу и как был выбран этот порог. В-пятых, в автореферате на Рис. 10 показаны две кривые: флуоресценция MitoSox Red (с выходом на плато) и флуоресценция DCF в экспоненциальной фазе роста. Однако Автор не приводит каких-либо доказательств или контролей, которые бы показали, что в митохондриях еще присутствует MitoSox Red, способный детектировать супероксид анион. Тем не менее, данные замечания и вопросы не умаляют ценности диссертации Голевой Т.Н.

На основании представленных в автореферате данных можно заключить, что полученные результаты и сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным задачам, и диссертация Голевой Т.Н. соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук и отраженным в «Положении о присуждении ученых степеней» (п.п. 9-14, утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017

г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а диссертант Голева Татьяна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 - Биохимия.

Ведущий научный сотрудник
Лаборатории тканевой инженерии
Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Кандидат биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика,
Круглов Алексей Георгиевич
Адрес: Пущино, Институтская, д.3
Email: krugalex@rambler.ru
Телефон: 916-447-67-18

Подпись Круглова А.Г.

Круглов

Заверяю *заведующий отделом* МП

кадров Муравьев Д.С.

