

Заключение диссертационного совета МГУ.015.10
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 04.12.2024 года № 6

О присуждении Медведевой Марии Витальевне, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «S-нитрозилирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы» по специальности 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия» принята к защите диссертационным советом 23.10.2024, протокол № 4.

Соискатель Медведева Мария Витальевна, 1996 года рождения, в 2020 году окончила факультет биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». В 2024 окончила аспирантуру факультета биоинженерии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», срок обучения – 1.10.2020-30.09.2024 года.

Соискатель работает младшим научным сотрудником отдела биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в отделе биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научные руководители:

Муронец Владимир Израилевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Шмальгаузен Елена Викторовна, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела биохимии животной клетки Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Байков Александр Андреевич, доктор химических наук, профессор, заведующий отделом химии белка Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

2. Тишков Владимир Иванович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

3. Калинина Елена Валентиновна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области биоинженерии и энзимологии, а также наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по тематике диссертации соискателя.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия».

Основные публикации по теме диссертации (в скобках приведен объем публикации и вклад автора в печатных листах):

1. E.V. Schmalhausen, **M.V. Medvedeva**, V.I. Muronetz (2024) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease // Archives of Biochemistry and Biophysics, V. 758, P. 110065; JIF (для WoS) = 3,8, Q1 - (0,5 / 0,15) (review).

2. В.И. Муронец, **M.B. Медведева**, Е.В. Шмальгаузен (2024) Посттрансляционные модификации сульфгидрильной группы цистеинового остатка глицеральдегид-3-

фосфатдегидрогеназы // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия, т. 65, № 2, С. 128-135; SJR (для Scopus) = 0,104, Q4 - (0,5 / 0,15) (обзор).

3. **M.V. Medvedeva**, S.Yu. Kleimenov, V.R. Samygina, V.I. Muronetz, E.V. Schmalhausen (2023) S-nitrosylation and S-glutathionylation of GAPDH: Similarities, differences, and relationships // *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, V. 1867, № 9, P. 130418; JIF (для WoS) = 2,8, Q1 - (1,75 / 1,05).

4. K.V. Barinova, M.V. Serebryakova, A.K. Melnikova, **M.V. Medvedeva**, V.I. Muronetz, E.V. Schmalhausen (2023) Mechanism of inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in the presence of methylglyoxal // *Archives of Biochemistry and Biophysics*, V. 733, P. 109485; JIF (для WoS) = 3,8, Q1 - (0,56 / 0,09).

5. E.V. Schmalhausen, **M.V. Medvedeva**, M.V. Serebryakova, V.V. Chagovets, V.I. Muronetz (2022) Products of S-nitrosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: Relation between S-nitrosylation and oxidation // *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, V. 1866, № 1, P. 130032; JIF (для WoS) = 2,8, Q1 - (0,68 / 0,23).

6. V.I. Muronetz, **M.V. Medvedeva**, I.A. Sevostyanova, E.V. Schmalhausen (2021) Modification of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase with nitric oxide: role in signal transduction and development of apoptosis // *Biomolecules*, V. 11, № 11, P. 1656; JIF (для WoS) = 4,8, Q1 - (0,81 / 0,21) (review).

На автореферат диссертации поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития биомеханики и биоинженерии, в частности методами биоинженерии были получены рекомбинантные белки дикого типа и их мутантные формы для определения механизма S-нитрозилирования ГАФД. Полученные результаты также дополняют существующие гипотезы участия модифицированной ГАФД в апоптозе.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Идентифицированы основные продукты модификации глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД) окисью азота (NO): S-нитрозилированная и S-сульфенированная форма, образующаяся в результате гидролиза ГАФД-SNO.

Инкубация ГАФД с NO приводит к инактивации фермента вследствие модификации каталитического остатка цистеина (Cys152).

2. Инкубация клеток НЕК 293Т с H₂O₂ или донором NO (DEANO) приводит к накоплению S-сульфенированных ГАФД и бета-актина с их последующим взаимодействием с клеточным восстановленным глутатионом с образованием соответствующих

S-глутатионилированных белков.

3. S-нитрозилирование и S-глутатионилирование ГАФД не только инактивируют фермент, но и уменьшают его термостабильность и повышают чувствительность к расщеплению трипсином. S-глутатионилированная ГАФД практически не подвергается деглутатионилированию при физиологических значениях pH в отличие от S-нитрозилированной ГАФД, которая легко денитрозилируется. Следовательно, S-глутатионилированная ГАФД может накапливаться в клетках.

4. Образование комплекса между ГАФД и актином обнаружено как в лизатах клеток НЕК 293Т, так и при изучении изолированных белков. При образовании комплекса между S-нитрозилированной ГАФД и актином происходит перенос NO-группы с цистеина активного центра ГАФД на цистеиновый остаток актина (транснаитрозилирование), что сопровождается реактивацией ГАФД и сульфенированием актина по остатку Cys374.

На заседании 04.12.2024 года диссертационный совет принял решение присудить Медведевой Марии Витальевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них докторов наук по специальности 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия» - 5, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 13, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета, д.х.н., проф.

Швядас В. К.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Шаповалова И. В.

16.12.2024