

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук **Бочковой Жанны Владиславовны** на тему:
«Изменение конформации и окислительно-восстановительного состояния цитохромов дыхательной цепи митохондрий при окислительном стрессе и патологиях»

по специальности **1.5.2 – «Биофизика»**

Работа Бочковой Жанны Владиславовны направлена на исследование влияния возмущенных внеплоскостных конформационных состояний гема цитохрома С на кинетику окислительно-восстановительных реакций с его участием и роли этих состояний в функционировании электрон-транспортной (ЭТЦ) цепи митохондрий. Работа выполнена с применением адекватных экспериментальных подходов и современных методов исследования, таких как рамановская микроскопия, (спектроскопия комбинационного рассеяния, КР) и спектроскопия гигантского КР.

Бочковой Ж. В. впервые установлено, что изменение конформации гема цитохрома С существенно влияет на кинетику окислительно-восстановительных реакций с его участием. Бочкова Ж.В. впервые раскрыла и охарактеризовала внутримолекулярные особенности формирования внеплоскостных, возмущенных состояний гема цитохрома С, выявила связь определённых состояний гема со структурными особенностями омега-доменов апобелка цитохрома С. На основе анализа КР спектров мутантных форм цитохрома С, характеризующихся заменами ключевых полярных аминокислотных остатков, автором установлено, что вероятность формирования внеплоскостных конформаций определяется молекулярной жесткостью аминокислотных сегментов, участвующих в связывании гема, а также впервые подтверждено, что эффективность передачи электрона в паре донор-гем цитохрома С зависит от вероятности плоскостной конформации гема.

Таким образом, научная новизна работы Бочковой Ж.В. заключается в том, что автором впервые показана значимость переходов между плоской и искаженной конформациями гема цитохрома С для его активности в редокс-реакциях с его гемсодержащими донорами электронов, например цитохромом С1 комплекса III ЭТЦ или нейроглобином.

Следует отметить, что до настоящего времени остаются не полностью изученными молекулярные механизмы контроля активности ЭТЦ, синтеза АТФ и генерации АФК митохондриями. Нехватка знаний касательно регуляции активности ЭТЦ в наибольшей степени относится к клеточным системам, демонстрирующим высокую метаболическую активность, таким как нейрональные ансамбли или клетки сократительного миокарда. Известно, что значительная часть жизнеугрожающих патологий, вызванных локальным нарушением кровообращения, обусловлена т.н. ишемическим и/или реперфузионным повреждением тканей, в основе которого, в свою очередь, лежит подавление синтеза АТФ, деградация ЭТЦ и гиперпродукция АФК. Анализируя особенности конформации гема в мутантных формах цитохрома С, имитирующих изменение локального электростатического заряда, соискатель выявил, что фосфорилирование белка может изменять редокс-свойства гема за счет изменения вероятности его внеплоскостной конформации. Автором работы показано, что регулируемые искажения плоскостной конформации гема цитохрома С, вызванные сайт-специфическим фосфорилированием протеинкиназами, либо $\Delta\Psi$ -зависимым фосфорилированием могут являться молекулярно-физиологическим механизмом, определяющим передачу электронов в ЭТЦ митохондрий, и, в итоге, интенсивность синтеза АТФ при определенных состояниях ЭТЦ и митохондрий в целом. Таким образом, диссертационное исследование Бочковой Ж. В. является актуальным и значимым, не только с фундаментальной, но и с практической точки зрения.

Также, Жанна Владиславовна впервые продемонстрировала, что вероятность возмущенных конформационных состояний гема цитохрома С, а соответственно, и

кинетика редокс-реакций с его участием, определяется целым рядом внемолекулярных параметров, которых можно отнести к классу макропараметров окружения, определяющих т.н. феномены исключенного объема. Автором впервые описаны особенности конформации и редокс-реакций гема цитохрома С при изменении концентрации протонов, субстратов цикла Кребса, $\Delta\Psi$.

В автореферате обнаруживается несколько недостатков, связанных с не совсем удачным использованием терминов. Так автор использует термины «краудинг» и «спонтанная гипертония», вместо общепринятых – феномен исключенного объема и наследственная идиопатическая артериальная гипертензия. Тем не менее, недостатки не умаляют значимость и высокий уровень работы, который характеризует автора, как сложившегося, высококвалифицированного исследователя.

Судя по автореферату, диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а соискатель Бочкова Жанна Владиславовна вполне заслуживает присуждения искомой степени.

Профессор кафедры физиологии
человека и животных Московского
государственного университета
имени М.В.Ломоносова,
доктор биологических наук
по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных
Кузьмин Владислав Стефанович

Адрес: г. Москва, ул. Ленинские горы 1, стр. 12, индекс 119992.

Телефон:

Эл. почта: