

О Т З Ы В

на автореферат диссертационной работы Чудина Андрея Алексеевича
«Регуляция каталитических свойств галактонолактонооксидазы из *Trypanosoma cruzi*
в системах обращённых мицелл» на соискание учёной степени кандидата
химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология

Работа Чудина А.А. посвящена изучению свойств галактонолактонооксидазы из *Trypanosoma cruzi* (TcGAL) и гомологичного модельного фермента L-галактоно-1,4-лактондегидрогеназы из *Arabidopsis thaliana* (AtGALDH). Микроорганизм *T. cruzi* является одноклеточным паразитом, вызывающим болезнь Шагаса, против которой существует всего два лекарства, обладающие рядом недостатков, что обуславливает необходимость поиска новых лекарств против этой болезни. Актуальность работы также обусловлена наличием аналогичного фермента-мишени в родственных паразитических микроорганизмах, вызывающих такие болезни как малярия и лейшмания. В то же время организм человека не содержит галактонолактонооксидазу, поэтому соответствующие ингибиторы могут рассматриваться как основа для потенциально селективных лекарств.

Автор разработал эффективную методику измерения активности обоих ферментов в обращённых мицеллах с использованием комбинации электроноакцептора и красителя, обеспечивающих высокое соотношение сигнал/фон и чувствительность. Применение разработанной методики позволило обнаружить новые классы эффективных ингибиторов TcGAL (аллилполиалкоксибензолы и аллилбензолы) и идентифицировать структурные фрагменты, усиливающие ингибирующий эффект. Кроме того, изучено влияние природных соединений, компонент мембран и флавоноидов, на активность данного фермента, что углубляет знания о функционировании TcGAL в условиях, приближенных к природным. Полученные результаты позволяют вести целенаправленный поиск ингибиторов данного фермента.

Особое внимание следует уделить использованию автором гомологичного фермента L-галактоно-1,4-лактондегидрогеназы из *Arabidopsis thaliana* (AtGALDH) в качестве модельного, который, в отличие от TcGAL, функционирует не только в мицеллах, но и в водной фазе, что позволило исключить специфическое действие мицелл на целевой TcGAL. Таким образом, показано, что действие ингибиторов TcGAL не зависит от наличия мицеллярной среды. Кроме того, использование двух форм AtGALDH, природной и мутантной, позволило установить, что обнаруженные классы ингибиторов ингибируют преимущественно оксидазную активность, что может объяснять неполное ингибирование TcGAL.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы подтверждается значительным объемом выборки, большим объемом проведенных лабораторных исследований и использованием современных методов биоинформатики, энзимологии и др. Проведена большая работа по анализу и интерпретации полученных результатов, что демонстрирует высокий уровень экспериментальной и теоретической подготовки соискателя.

Автореферат написан хорошим литературным языком, логически выстроен, хорошо иллюстрирован с использованием таблиц и рисунков, и дает полное представление о проделанной работе.

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра Российского индекса научного цитирования "eLibrary Science Index".

Диссертационная работа Чудина Андрея Алексеевича полностью соответствует требованиям пункта 2 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова» к работам, представленным на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

12.11.2024

Научный сотрудник

Лаборатория медицинской химии (№17)

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

тел.+7 985 428 51 60, e-mail: forvard1953@yandex.ru

кандидат химических наук



Крылов Сергей Сергеевич

Подпись Крылова С.С. заверяю:

Учёный секретарь

ИОХ РАН

К.Х.Н.



Коршевец Ирина Константиновна