

О Т З Ы В

об автореферате диссертации Рогова Антона Геннадьевича «Взаимосвязь между окислительным стрессом, дисфункцией митохондрий, их фрагментацией и апоптозом в клетках дрожжей», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Механизмы программируемой гибели клеток – актуальная тема современных исследований. Важную роль в гибели клеток животных и человека играют митохондрии как поставщики ряда факторов белковой и небелковой природы, регулирующих клеточную смерть. Одни из индукторов гибели клеток – активные формы кислорода (АФК), источником которых в нефотосинтезирующих клетках являются в первую очередь митохондрии. В связи с этим представляет интерес исследование действия различных химических соединений на образование АФК в митохондриях клеток животных и дрожжей и роль АФК в гибели клеток дрожжей.

В работе А.Г.Рогова испытан ряд соединений, которые могут быть использованы в качестве прооксидантов, вызывающих окислительный стресс в клетках. В качестве прооксиданта для дальнейшей работы был выбран трет-бутилгидропероксид (*t*-ВНР), стимулирующий увеличение уровня АФК в клетках дрожжей и инициирующий их гибель. Наряду с этим показано, что хлорид бензалкония, который используется в качестве консерванта для глазных капель, обладает прооксидантными свойствами – вызывает образование АФК в митохондриях, выделенных из дрожжей или из печени крыс.

В рамках этой работы испытано действие нового класса соединений (SkQ), синтезированных под руководством акад. В.П.Скулачева, которые избирательно накапливаются в энергизованных митохондриях по градиенту трансмембранного потенциала и обладают антиоксидантными свойствами. SkQ1 и SkQT1, подобно разобщителю окислительного фосфорилирования *m*-хлоркарбонилцианидфенилгидразону (ХКФ), ускоряли дыхание митохондрий из печени крыс. В отличие от ХКФ, эффект SkQ1 и SkQT1 проявлялся в более широком диапазоне концентраций, соответствуя «мягкому» разобщению. SkQ1 и SkQT1 в низких концентрациях подавляли образование АФК в митохондриях. Диапазон концентраций, при которых проявлялось их антиоксидантное действие был больше у SkQT1.

С помощью биоинформатических методов построена трехмерная модель пространственной структуры дрожжевой альтернативной оксидазы – фермента, обладающего антиоксидантной активностью. Описана структура ее активных центров, ответственных за связывание убихинола и восстановление кислорода. Проведен поиск генов, задействованных в гибели клеток дрожжей.

Было показано, что обладающий свойствами прооксиданта *t*-ВНР инициировал фрагментацию митохондрий в клетках дрожжей, а в более высоких концентрациях – гибель клеток дрожжей, сопровождающуюся фрагментацией ДНК и конденсацией хроматина. Блокада фрагментации митохондрий с помощью Mdivi1 усиливала гибель клеток, вызванную *t*-ВНР, что позволяет предположить защитную роль фрагментации митохондрий при клеточной смерти. Митохондриально-направленные соединения SkQ1 и SkQT1 уменьшали образование АФК, предотвращали и обращали фрагментацию митохондрий и подавляли гибель клеток у дрожжей.

В работе А.Г.Рогова использованы современные методы исследования. Результаты работы докладывались и обсуждались на международных и российских конференциях, опубликованы в 17 работах, включающих 9 статей в рекомендованных ВАК РФ изданиях. По результатам проведенных исследований сделаны оригинальные выводы, согласующиеся с полученными результатами.

Диссертационная работа А.Г.Рогова соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (пп. 9-14 Положения о присуждения учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842). Судя по актуальности работы, ее научной новизне, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, А.Г.Рогов заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Главный научный сотрудник кафедры иммунологии
биологического факультета Московского государственного
университета имени М.В.Ломоносова,
доктор биологических наук
E-mail: vdsamuilov@mail.ru

Самуилов Виталий Дмитриевич

Старший научный сотрудник кафедры иммунологии
биологического факультета Московского государственного
университета имени М.В.Ломоносова,
кандидат биологических наук
E-mail: dkiselevs@mail.ru

Киселевский Дмитрий Борисович

Адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

Телефон: (495)939-13-56

08.06.2016 г.

ПОДПИСЬ РУКИ
ЗАВЕРЯЮ

Документовед биологического факультета МГУ



*Самуилов В.Д.,
Киселевский Д.Б.*