

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аливердиевой Динары Алиевны «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

**Актуальность работы.** Некоторые пептиды, выделенные из ядов насекомых и рептилий, благодаря их способности формировать поры в биологических мембранах находят применение в медицине для лечения инфекционных болезней, а также имеют перспективы для терапии опухолевых процессов и других заболеваний. По этой причине изучение механизмов действия пептидов-пороформеров представляет значительный интерес. Среди пептидов-пороформеров, физиологические эффекты которых наиболее изучены, интерес представляют аламетицин, мелиттин и мастопаран. Особенности порообразования этими пептидами до сих пор является предметом дискуссий. В связи с этим, актуальность работы Аливердиевой Д.А., посвященной изучению связи между активацией дыхания митохондрий печени и обусловленный пороформерами катионным током, а также сравнительное изучение нативных дикарбоксилатных транспортеров митохондрий печени и плазмалеммы *S. cerevisiae* с различными механизмами функционирования, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна выносимых на защиту результатов:**

Значительный объем экспериментальных исследований, применение современных методов выращивания и предобработки клеток *S. cerevisiae*, выделения митохондрий печени крысы и митохондрий дрожжей, получения субмитохондриальных частиц и митохондрий с поврежденной внешней мембраной, измерения сукцинатдегидрогеназной активности, выделения мастопарана и мелиттина, полярографического анализа скорости поглощения кислорода, флуориметрической регистрация потенциала на внутренней мембране митохондрий, определения кинетических параметров для субстратов и ингибиторов, молекулярно-генетического анализа, а также адекватных статистических методов подтверждает достоверность и репрезентативность полученных результатов. В ходе исследования, методом оксиметрии, впервые показана возможность использования суспензии высокосопряженных митохондрий в качестве бесконтактного биосенсора трансмембранного катионного тока, индуцированного пептидами-пороформерами, а также установлена линейная зависимость между проводимостью, индуцированной во внутренней мембране митохондрий печени крысы, и степенью активации окисления ими сукцината. Разработана методология использования амфифильных эффекторов и измерения нативных транспортеров в интактных системах. Подобраны условия, при которых митохондрии в клетках *S. cerevisiae* могут служить эндогенной сопряженной системой для измерения стационарных скоростей транспорта сукцината и пирувата через плазмалемму. Впервые идентифицирован и охарактеризован О-пальмитоил-L-малат чувствительный транспортер сукцината через плазмалемму *S. cerevisiae*. Таким образом, автором предложено экспериментальное обоснование нового перспективного подхода к изучению и использованию пептидов-пороформеров в экспериментальной биологии и медицине.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы:**

Полученные автором результаты обладают высокой теоретической и практической ценностью, расширяют существующие представления о возможностях использования амфифильных эффекторов, а также предлагают методологию измерения нативных транспортеров в интактных клеточных и субклеточных системах. Предложен метод зондирования активных центров переносчиков дикарбоксилатов с использованием линейки производных субстратов для изучения структуры активных центров трансмембранных транспортеров. Разработанный в ходе исследования алгоритм позволяет осуществлять предварительную оценку возможного токсического и терапевтического действия пороформеров – потенциальных лекарств.

**Полнота опубликования основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях в соответствии с требованиями Положения:**

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 43 работах в международных и российских рецензируемых научных изданиях, в т.ч. 23 статьи в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК, из них 21 – в научных журналах, индексируемых в базе данных Web of Science, а также получен 1 российский патент на изобретение. Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации и являются достаточными для ознакомления с работой научной общественности.

**Вопросы и замечания:**

Замечания, затрагивающие содержательную часть работы, отсутствуют.

Имеются следующие вопросы и комментарии. Отмечу наглядное и обстоятельное описание результатов. При этом большое количество сокращений несколько затрудняет чтение автореферата.

Хотелось бы уточнить, есть ли в настоящее время пороформирующие антибиотики, официально разрешенные в мировой клинической практике и каковы перспективы их применения?

Автореферат диссертации представляет собой логичное последовательное изложение результатов исследования, обладает внутренним единством. Представленный материал хорошо воспринимается при чтении, стиль изложения доказательный. Работа содержит достаточное количество исходных данных, оснащена многочисленными рисунками, таблицами и схемами.

**Заключение:**

Диссертация Аливердиевой Динары Алиевны «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах» представляет собой самостоятельное законченное научно-квалификационное исследование, открывающее перспективное направление в биомедицине – использование амфифильных эффекторов – мелиттина, мастопарана и аламетицина с применением методологии измерения нативных транспортеров в интактных системах, а также предлагающее решение проблемы использования ферментативных систем окисления субстратов в препаратах митохондрий и клеток в качестве эндогенной сопряженной системы для изучения трансмембранного транспорта моно-, ди- и трикарбоновых кислот. По актуальности, глубине проработки вопросов, научно-методическому уровню, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (пункт №9 «Положения

о присуждении ученых степеней ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09. 2013 г.»), а ее автор Аливердиева Динара Алиевна заслуживает присвоения ей ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Дата 2 мая 2024 г

Я, Кличханов Нисред Кадирович, настоящим даю согласие на размещение представленных моих персональных данных на официальном сайте ФИЦ Биотехнологии РАН и в Федеральной информационной системе государственной научной аттестации, включение их в аттестационное дело соискателя и дальнейшую обработку.

Подпись Нисред Кадирович / Кличханов Нисред Кадирович /

доктор биологических наук по специальности: 03.00.04 Биохимия (по биологическим наукам), профессор кафедры биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет

Российская Федерация. 367000, г. Махачкала, ул. Гаджиева, 43а, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный университет».

Контактный телефон: +7(8722)562114

Электронная почта: klich-khan@mail.ru

