

## Отзыв на автореферат

диссертации Аливердиевой Динары Алиевны «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия

Работа Аливердиевой Д.А. посвящена весьма актуальной теме - изучению механизмов функционирования транспортеров дикарбоксилатов и модельных пороформеров в биологических мембранах. В настоящее время в связи с растущей резистентностью патогенов к антимикробным препаратам особое внимание уделяется перспективам появления новых лекарственных препаратов. При этом основные усилия сосредоточены на повышении их антимикробной активности, снижении цитотоксичности и уменьшению нежелательных побочных эффектов. Однако в этих исследованиях пороформирующим соединениям, как группе с особым механизмом действия, не уделялось должного внимания и, несмотря на большой объем полученных в этой области знаний, в настоящее время не более двух десятков антимикробных пептидов-пороформеров одобрены FDA для медицинского применения. В работе Аливердиевой Д.А. показано действие нескольких пороформирующих пептидов на митохондрии печени крыс. На препарате митохондрий впервые показана проводимость низкоолигомерной формы аламетицина на фоне проводимости его высокоолигомерных форм. Показано существование двух механизмов самоассоциации пороформеров в мембране митохондрий, отличающихся характером влияния на трансмембранный потенциал. Полученные результаты перспективны для создания тест-систем для определения цитотоксичности новых лекарств на основе пороформирующих пептидов.

Изучение свойств и механизма функционирования транспортеров дикарбоксилатов представляется важной научной проблемой в связи с их ролью в регуляции клеточного метаболизма. Предполагается, что нарушение функции этих транспортеров приводит к метаболическим (сахарный диабет, ожирение печени), онкологическим заболеваниям, функциональным нарушениям центральной нервной системы. Для дикарбоксилатных переносчиков не получена 3D-структура, механизмы транспорта изучены недостаточно. В работе разработаны методы измерения кинетических параметров дикарбоксилатных переносчиков в препаратах митохондрий и клетках *S. cerevisiae*, основанные на использовании эндогенных систем окисления моно-, ди- и трикарбоновых кислот в качестве сопряженных систем окисления этих субстратов. С применением этого подхода показано существование О-пальмитоил-L-малат-чувствительного транспортера плазмалеммы *S. cerevisiae* с нетипичными для транспортеров плазмалеммы грибов свойствами. Применен оригинальный метод изучения структуры канала с помощью конкурентных ингибиторов транспорта.

В целом работа основана на большом экспериментальном материале, имеет значение как для фундаментальной науки, так и для лабораторной практики. Особую ценность представляют методические приемы работы по действию амфифильных соединений на интактные митохондрии и клетки дрожжей.

Сделанные автором выводы представляются корректными. Результаты работы доложены на российских и международных конференциях, по теме работы опубликована 22 статья в журналах, рекомендованных ВАК и входящих в Web of Science Core Collection.

По актуальности проведенного исследования, объему материала, новизне и практической значимости работа Аливердиевой Д.А. полностью соответствует требованиям п. 9 Положении о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Доктор биологических наук, заведующий лабораторией Молекулярной генетики, Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Кушников Виталий Владимирович

Подпись Кушникова В.В. заверяю.

Ученый секретарь ИНБИ РАН, кандидат биологических наук,

Александр Федорович Орловский

27 мая 2024г.



Сведения о составителе отзыва: Кушников Виталий Владимирович, ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук по специальности 03.01.03 — Молекулярная биология, руководитель лаборатории Молекулярной генетики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». 119071, Москва, ГСП-7, Ленинский проспект, д. 33, корп. 2. тел.: +7 (495) 954-40-97, e-mail: [vkushnirov@inbi.ras.ru](mailto:vkushnirov@inbi.ras.ru)

Я, Кушников Виталий Владимирович, настоящим даю согласие на размещение 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.

## Отзыв на автореферат

диссертации Аливердиевой Динары Алиевны «Транспортеры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – биохимия

Работа Аливердиевой Д.А. посвящена весьма актуальной теме - изучению механизмов функционирования транспортеров дикарбоксилатов и модельных пороформеров в биологических мембранах. В настоящее время в связи с растущей резистентностью патогенов к антимикробным препаратам особое внимание уделяется перспективам появления новых лекарственных препаратов. При этом основные усилия сосредоточены на повышении их антимикробной активности, снижении цитотоксичности и уменьшению нежелательных побочных эффектов. Однако в этих исследованиях пороформирующим соединениям, как группе с особым механизмом действия, не уделялось должного внимания и, несмотря на большой объем полученных в этой области знаний, в настоящее время не более двух десятков антимикробных пептидов-пороформеров одобрены FDA для медицинского применения. В работе Аливердиевой Д.А. показано действие нескольких пороформирующих пептидов на митохондрии печени крыс. На препарате митохондрий впервые показана проводимость низкомолекулярной формы аламетицина на фоне проводимости его высокомолекулярных форм. Показано существование двух механизмов самоассоциации пороформеров в мембране митохондрий, отличающихся характером влияния на трансмембранный потенциал. Полученные результаты перспективны для создания тест-систем для определения цитотоксичности новых лекарств на основе пороформирующих пептидов.

Изучение свойств и механизма функционирования транспортеров дикарбоксилатов представляется важной научной проблемой в связи с их ролью в регуляции клеточного метаболизма. Предполагается, что нарушение функции этих транспортеров приводит к метаболическим (сахарный диабет, ожирение печени), онкологическим заболеваниям, функциональным нарушениям центральной нервной системы. Для дикарбоксилатных переносчиков не получена 3D-структура, механизмы транспорта изучены недостаточно. В работе разработаны методы измерения кинетических параметров дикарбоксилатных переносчиков в препаратах митохондрий и клетках *S. cerevisiae*, основанные на использовании эндогенных систем окисления моно-, ди- и трикарбоновых кислот в качестве сопряженных систем окисления этих субстратов. С применением этого подхода показано существование О-пальмитоил-L-малат-чувствительного транспортера плазмалеммы *S. cerevisiae* с нетипичными для транспортеров плазмалеммы грибов свойствами. Применен оригинальный метод изучения структуры канала с помощью конкурентных ингибиторов транспорта.


В целом работа основана на большом экспериментальном материале, имеет значение как для фундаментальной науки, так и для лабораторной практики. Особую ценность представляют методические приемы работы по действию амфифильных соединений на интактные митохондрии и клетки дрожжей.

Сделанные автором выводы представляются корректными. Результаты работы доложены на российских и международных конференциях, по теме работы опубликована 22 статья в журналах, рекомендованных ВАК и входящих в Web of Science Core Collection.

По актуальности проведенного исследования, объему материала, новизне и практической значимости работа Аливердиевой Д.А. полностью соответствует требованиям п. 9 Положении о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Доктор биологических наук, заведующий лабораторией Молекулярной генетики, Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Кушников Виталий Владимирович



Подпись Кушникова В.В. заверяю.

Ученый секретарь ИНБИ РАН, кандидат биологических наук,



Александр Федорович Орловский

27 мая 2024г.

Сведения о составителе отзыва: Кушников Виталий Владимирович, ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук по специальности 03.01.03 — Молекулярная биология, руководитель лаборатории Молекулярной генетики Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

119071, Москва, ГСП-7, Ленинский проспект, д. 33, корп. 2.

тел.: +7 (495) 954-40-97, e-mail: [vkushnirov@inbi.ras.ru](mailto:vkushnirov@inbi.ras.ru)

Я, Кушников Виталий Владимирович, настоящим даю согласие на размещение 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.