

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колотьевой Наталии Александровны на тему: «Малые молекулы – переключатели обмена веществ», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

03.01.04 – биохимия

В настоящее время известно, что малые молекулы способны изменять экспрессию генов, влиять на скорость синтеза белка и активность ферментов. Диссертант выбрала для исследования среди множества малых молекул лактат, пируват, малат и оксалоацетат. Актуальность выполненного диссертационного исследования определяется тем, что автор, наряду с изучением функциональных и структурных особенностей естественных интермедиатов, оценивает влияние малых молекул на межмолекулярные взаимодействия белков, конформацию и активность ферментов.

Научная новизна работы несомненна. В системе PASS автором оценена биологическая активность, молекулярные механизмы и фармакологические эффекты пирувата, лактата, малата, оксалоацетата. В программе STITCH произведено компьютерное моделирование потенциальных белковых партнеров, с которыми могут взаимодействовать эти малые молекулы. На основании оценки автореферата можно заключить, что в диссертации впервые установлено влияние пирувата и лактата на межмолекулярное взаимодействие белков группы крови АВ0 и антител. При этом влияние лактата более выражено, чем пирувата. Был использован новый подход для визуализации белковых комплексов с использованием лазерной сканирующей микроскопии с последующей количественной оценкой результатов взаимодействий. Впервые автором убедительно доказано влияние малых молекул на конформацию каталитических белков. Выявлено дозозависимое изменение конформации глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы после инкубации

с малыми молекулами. Показано, что оксалоацетат и малат увеличивают жизнеспособность культуры клеток дермальных фибробластов, а лактат снижает процент жизнеспособных клеток. Установлено изменение активности ферментов фибробластов под влиянием малых молекул.

Полученные автором результаты имеют значение не только для развития фундаментальной науки, они могут быть использованы в дальнейшем для разработки лекарств, изучения молекулярной основы патологических состояний.

Работа выполнена на достаточном клиническом и лабораторном материале, использованы индивидуальные высокоочищенные монокаталитические белки глицерофосфатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.8) и лактатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.27); современные высокоточные и чувствительные методы исследования и статистической обработки данных. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Автореферат достаточно полно отражает суть исследования и отвечает требованиям ВАК. Результаты работы неоднократно докладывались на Всероссийских и международных конференциях и съездах. По теме диссертации опубликовано 43 работы, из них 19 - в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, в том числе 7 работ в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. По результатам исследования получены три патента РФ.

Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертация Колотьевой Наталии Александровны представляет законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по оценке участия малых молекул во внутри- и межклеточных взаимодействиях, в частности, белок-белковых и фермент-субстратных,

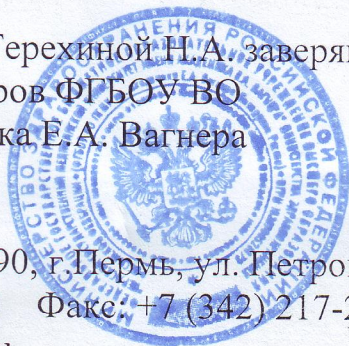
имеющая важное значение для медицины, а именно для биохимии и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Заведующая кафедрой биологической химии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Терехина

Терехина
Наталья Александровна

Подпись профессора Терехиной Н.А. заверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера
Минздрава России



[Handwritten signature]

И.А. Болотова

Почтовый адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26
Тел.: +7 342) 217-20-20 Факс: +7 (342) 217-20-21
e-mail: terekhina@list.ru

07.04.21