

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Колотьевой Наталии Александровны
на тему: «Малые молекулы - переключатели обмена веществ»,
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 03.01.04 – биохимия

Продолжает оставаться под большим вниманием поиск биологически активных веществ, способных регулировать эндогенно протекающие метаболические превращения, которые оказывают влияние на молекулярные механизмы, поддерживающие постоянство внутренней среды организма, что реализуется в мобилизации собственных его ресурсов, повышает устойчивость к различного рода воздействиям. В этом плане диссертационная работа Колотьевой Н.А., посвященная изучению влияния малых молекул на белок – белковые, фермент-субстратные взаимодействия является актуальным исследованием, в котором ведется определение места и функциональных возможностей пирувата, лактата, оксалоацетата и малата в контексте влияния на протеом и метаболом человека.

Впервые по результатам компьютерного исследования с помощью программ PASS и STITCH представлен полный спектр прогнозированной биологической активности пирувата, лактата, оксалоацетата и малата, а также охарактеризованы белки-партнеры взаимодействия. Установлено, что данные соединения способны оказывать влияние на ключевые метаболические реакции, что обусловлено воздействием их на структурно-функциональные свойства ферментов.

Выявлено также, что изучаемые интермедиаты способны участвовать в процессах межбелковых взаимоотношений. В результате проведенных экспериментов предложена молекулярная модель для изучения влияния метаболитов на белок - белковые взаимодействия. В различных модельных системах с антигенами А и В, естественными антителами показана способность пирувата и лактата участвовать в межбелковых

взаимоотношениях, в частности, процессах образования антиген - антительных комплексов с последующей визуализацией белковых комплексов с использованием лазерной сканирующей конфокальной микроскопии и количественной оценкой полученных данных.

Впервые для изучения конформационных особенностей каталитических белков под влиянием различных концентраций малых молекул в температурном градиенте был использован метод дифференциальной сканирующей флуориметрии. Было выявлено, что оксалоацетат, малат, лактат и пируват в малых концентрациях вызывают термостабилизирующее действие на структуру белка лактатдегидрогеназы, и глицерофосфатдегидрогеназы, в высоких концентрациях снижают термостабильность ферментов. Было выявлено дозозависимое влияние оксалоацетата и малата на функционирование лактатдегидрогеназной системы.

Установленные в диссертационной работе дозозависимые характеристики влияния низкомолекулярных метаболитов на каталитические белки, включающие изменения в конформационной лабильности, термолабильности и функциональной активности, позволяют сформировать представление о потенциально перспективных с точки зрения разработки лекарственных препаратов концентрациях лигандов малой молекулярной массы. С практической точки зрения, полученные результаты важно учитывать в работе клинико-диагностических лабораторий при постановке высокочувствительных методов исследования, таких как иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ.

Выводы логичны и закономерно вытекают из поставленных диссертантом задач и содержания работы. По теме диссертации опубликовано достаточное количество научных трудов, отражающих основные результаты исследования, среди них три патента.

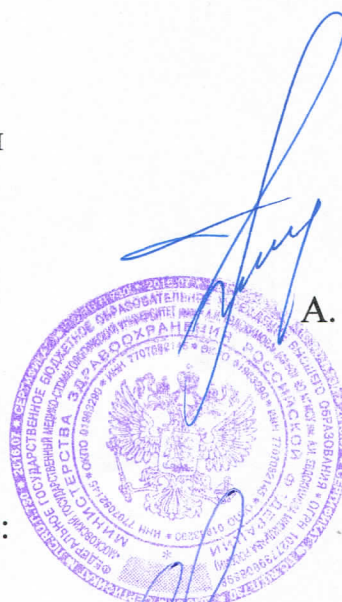
Таким образом, диссертация Колотьевой Наталии Александровны на тему «Малые молекулы – переключатели обмена веществ», на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы биохимии, в которой на высоком методическом уровне решаются актуальные вопросы взаимодействия биологически активных веществ с системами жизнеобеспечения организма, что имеет существенное значение для биохимии и медицины в целом и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Профессор кафедры биологической химии
стоматологического факультета
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор биологических наук, профессор

Плетень Анатолий Петрович

Подпись профессора А.П. Плетня заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

20.04.21



А. П. Плетень

Ю.А. Васюк