

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук

Доктор химических наук, профессор
И.Н. Курочкин

«04» июня 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук.

Диссертация «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию» выполнена в лаборатории термодинамики биосистем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (ИБХФ РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Юрина Любовь Владимировна обучалась с 1 октября 2016 г. по 1 октября 2020 г. в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по специальности 1.5.2. Биофизика. С 2016 года по настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории термодинамики биосистем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

В 2014 году окончила Педагогический институт им. В.Г. Белинского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» по специальности «биохимия», факультет физико-математических и естественных наук.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов №161 выдано 20.05.2024 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Научный руководитель: Розенфельд Марк Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории термодинамики биосистем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Научный руководитель и тема диссертации утверждены на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук от 24 ноября 2016 года, протокол №15.

Рецензент:

Захарова Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории масс-спектрометрии биомакромолекул Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

По итогам обсуждения диссертации Юриной Любови Владимировны «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию» принято следующее заключение.

Оценка выполненной работы

Диссертация Юриной Л.В. является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований окислительной модификации фибриногена были выявлены повреждения структуры и механизма функционирования молекулы исследуемого белка, и рассмотрены способы адаптации молекулы фибриногена к воздействию окислителей. На основании полученных автором результатов исследований разработаны положения, имеющие научное и практическое значение. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Актуальность темы

Фибриноген – важнейший белок системы гемостаза, обладающий наиболее высокой окислительной уязвимостью среди других белков плазмы крови. Также фибриноген считается белком острой фазы при ряде заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом. Повышенный уровень фибриногена часто ассоциируют с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо изменения уровня фибриногена развитие некоторых патологических состояний может быть связано со структурными особенностями молекулы, в том числе ее

окислением. Поэтому исследование окислительной модификации фибриногена позволяет внести значительный вклад в понимание процесса адаптации плазменных белков к воздействию окислителей и механизмов развития заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в постановке задач и планировании экспериментов, самостоятельно проводил поиск и анализ ранее опубликованных данных, непосредственно участвовал в выполнении экспериментальных работ, обработке полученных результатов и подготовке их к публикации. Материалы диссертации представлены автором в виде устных и стендовых докладов на российских и международных научных конференциях, форумах и конгрессах.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных выводов обеспечена использованием современных и общепринятых методов исследования белков, их структуры и функциональной активности, а также специального программного обеспечения, использующего уникальные алгоритмы обработки данных и статистическую оценку погрешности.

Научная новизна и практическая значимость работы

Модификация фибриногена тремя видами окислителей (O_3 , H_2O_2 и $HOCl$) вызывает схожие повреждения в структуре молекулы белка. Наибольшую устойчивость к окислению проявляет центральная область E молекулы фибриногена, содержащая важнейшие участки для самосборки фибрина. Функционально значимые сайты фибриногена, ответственные за связывание тромбина, самосборку фибрина, латеральную и продольную агрегацию протофибрилл не затрагиваются окислением. Выявлен ряд остатков метионина, $A\alpha Met476$, $A\alpha Met517$, $A\alpha Met584$, $B\beta Met367$, $\gamma Met264$ и $\gamma Met94$, чье окисление не влияет на функционирование белка, что позволяет рассматривать их в качестве внутримолекулярных перехватчиков АФК. Сопоставление данных об окислительной модификации и исследование функционирования фибриногена при окислении позволяет определить вклад данных модификаций в нарушение образования фибринового геля.

Ценность научной работы соискателя заключается в выявлении повреждений молекулярной структуры и механизмов нарушения функциональной активности фибриногена при индуцированном окислении, а также возможных способов адаптации молекулы фибриногена к воздействию окислителей.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из них – 7 статей в международных и российских рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК; 13 тезисов в сборниках трудов международных научных конференций.

Основные результаты диссертационного исследования достаточно полно изложены в опубликованных работах.

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Юрина, Л.В. Гипохлорит-индуцированная окислительная модификация фибриногена / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Доклады академии наук. – 2019. – Т. 484, № 3. – С. 367–371.

2. Yurina, L.V. Ozone-induced damage of fibrinogen molecules: identification of oxidation sites by high-resolution mass spectrometry / L.V. Yurina, A.D. Vasilyeva, M.I. Indeykina, A.E. Bugrova, M.I. Biryukova, A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, M.A. Rosenfeld // Free Radical Research. – 2019. – V. 53, № 4. – P. 430-455.

3. Юрина, Л.В. Структурно-функциональные повреждения фибриногена в результате пероксид-индуцированного окисления / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, В.Л. Кононенко, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Доклады российской академии наук. Науки о жизни. – 2020. – Т. 492, № 1. – С. 287–292.

4. Розенфельд, М.А. Функциональная роль окисления метионинов в белках: аргументы “за” и “против” / М.А. Розенфельд, Л.В. Юрина, А.Д. Васильева // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 4. – С. 315–335.

5. Юрина, Л.В. Влияние гипохлорит- и пероксид- индуцированного окисления фибриногена на структуру фибрина / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, Л.А. Вассерман, Н.А. Подоппелова, М.А. Пантелеев, М.А. Розенфельд // Доклады российской академии наук. Науки о жизни. – 2021. – Т. 499, № 1. – С. 364-369.

6. Yurina, L.V. The effect of hypochlorite-induced fibrinogen oxidation on the protein structure, fibrin self-assembly, and fibrinolysis / L.V. Yurina, A.D. Vasilyeva, E.G. Evtushenko, E.S. Gavrilina, S.I. Obydennyi, I.A. Chabin, M.I. Indeykina, A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, M.A. Rosenfeld // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2024. – V. 18, № 2. – P. 521–526.

7. Yurina, L.V. A role of methionines in the functioning of oxidatively modified fibrinogen / L.V. Yurina, A.D. Vasilyeva, E.S. Gavrilina, V.S. Ivanov, S.I. Obydennyi, I.A. Chabin, M.I. Indeykina, A.S. Kononikhin, E.N. Nikolaev, M.A. Rosenfeld // BBA-Proteins&Proteomics. – 2024. – V. 1872, № 4. – 141013.

Тезисы докладов на конференциях:

1. Юрина, Л.В. Исследование влияния озон-индуцированного свободнорадикального окисления фибриногена методом масс-спектрометрии / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.В. Бычкова, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Тезисы XXIX зимней молодежной научной школы «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии». – 2017 г. – С. 71.

2. Юрина, Л.В. Исследование влияния окислительной модификации на структуру и функции фибриногена методом масс-спектрометрии / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин. // XII Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Сборник тезисов. – 2017 г. – С. 53–54.

3. Юрина, Л.В. Определение сайтов окислительных модификаций фибриногена методом масс-спектрометрии / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.В. Бычкова, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // 21-я Международная Школа-конференция «Биология - наука XXI века». Сборник тезисов. – 2017 г. – С. 146.

4. Юрина, Л.В. Исследование влияния индуцированного окисления на структуру и функции фибриногена / Л. В. Юрина, А. Д. Васильева, А. В. Бычкова, А. Е. Бугрова, М. И. Индейкина, М.А. Розенфельд, А.В. Бычкова // X Всероссийский конгресс молодых ученых-биологов «Симбиоз – 2017». Сборник тезисов. – 2017. – С. 279 – 280.

5. Юрина, Л.В. Исследование влияния окислительных модификаций на структуру и функции фибриногена / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.В. Бычкова, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Труды XVII Ежегодной международной молодежной конференции "Биохимическая физика" ИБХФ РАН-ВУЗы. – 2018. С. 1–4.

6. Юрина, Л.В. Исследование окислительных модификаций фибриногена при индуцированном окислении / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, М.И. Индейкина, А.Е. Бугрова, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием "Новые материалы и перспективные технологии". – 2018 г – С. 217–220.

7. Юрина, Л.В. Свободнорадикальное окисление молекул фибриногена: их окислительная модификация и влияние на превращение в фибрин / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, М.И. Индейкина, А.Е. Бугрова, А.В. Бычкова, Н.А. Подоплелова, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Пантелеев, М.А. Розенфельд // 22-я Международная Школа-конференция «Биология - наука XXI века». Сборник тезисов. – 2018 г. – С. 208.

8. Yurina, L. The effects of oxidation on the fibrinogen molecule and its functional properties / L. Yurina, A. Vasilyeva, M. Indeykina, A. Bugrova, A.

Bychkova, M. Biryukova, N. Podoplelova, A. Kononikhin, E. Nikolaev, M. Panteleev, M. Rosenfeld // FEBS Open Bio. – 2018. – 8(S1). – P. 412.

9. Юрина, Л.В. Гипохлорит-индуцированная окислительная модификация фибриногена: структурно-функциональные нарушения / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, Д.Ю. Азарова, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // 23-я Международная Школа-конференция «Биология - наука XXI века». Сборник тезисов. – 2019. – С. 195.

10. Yurina, L. The investigation of hypochlorite-induced oxidative modification of fibrinogen by high-resolution mass spectrometry / L. Yurina, A. Vasilyeva, M. Indeykina, A. Bugrova, D. Azarova, V. Leonova, A. Kononikhin, E. Nikolaev, M. Panteleev, M. Rosenfeld // FEBS Open Bio. – 2019. – 9(S1). – P. 407.

11. Юрина, Л.В. Исследование влияния индуцированного окисления на молекулу фибриногена: окислительные модификации и их возможный вклад в нарушение функциональных свойств / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, В.С. Иванов, А.Е. Бугрова, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Материалы X Международной конференции «Биоантиоксидант», посвященной 105-летию со дня рождения академика Н.М. Эмануэля. – 2020. – С. 112 – 113.

12. Азарова, Д.Ю. Окислительные модификации фибриногена, вызванные свободно-радикальным окислением / Д.Ю. Азарова, Е.С. Гаврилина, Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, М.И. Индейкина, А.Е. Бугрова, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Сборник тезисов докладов IX Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия, физика, биология: пути интеграции». – 2022. – С. 6–7.

13. Юрина, Л.В. Исследование влияния окисления на структуру фибринового сгустка / Л.В. Юрина, А.Д. Васильева, Е.Г. Евтушенко, Е.С. Гаврилина, С.И. Обыденный, И.А. Чабин, М.И. Индейкина, А.С. Кононихин, Е.Н. Николаев, М.А. Розенфельд // Труды XXII Ежегодной международной молодежной конференции "Биохимическая физика" ИБХФ РАН-ВУЗы. – 2023. С. 1–4.

Диссертационная работа Юриной Л.В. удовлетворяет требованиям, установленным пп.9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748).

Диссертация «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию» Юриной Любови Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Заключение принято на заседании расширенного семинара по биофизике Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук 11 апреля 2024 года. На заседании присутствовало 23 человека. Из них 6 докторов биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика. Заключение принято единогласно, протокол № 1 от 11 апреля 2024 года.

Председатель семинара
д.б.н., профессор,
главный научный сотрудник



Пальмина Н.П.