

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Юриной Любови Владимировны

«Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 1.5.2. Биофизика

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Юриной Л.В. посвящена важной и интересной теме: изучению окислительной модификации фибриногена. Фибриноген и продукты его деградации играют важную роль в регуляции воспалительной реакции во многих тканях. Повышенное содержание фибриногена в крови считается индикатором провоспалительного состояния и маркером высокого риска развития сосудистых воспалительных заболеваний, таких как гипертония и атеросклероз. Некоторые патологические состояния характеризуются изменением уровня фибриногена, а другие связаны с изменением структурно-функциональных свойств молекулы, в том числе при окислении. Изучение окислительных посттрансляционных модификаций фибриногена может помочь пониманию механизмов развития заболеваний, сопровождающихся воспалительными процессами. В связи с этим, тема диссертационной работы Юриной Л.В., безусловно является актуальной.

Научная новизна работы

Диссертация Л.В. Юриной обладает существенной научной новизной. Показано, что окисление фибриногена окислительными агентами с различной реакционной способностью (озон, хлорноватистая кислота и пероксид водорода), ведет к окислительной посттрансляционной модификации в определенных участках молекулы. Проведено сравнение различных зон молекулы по данному параметру. Впервые показано, что центральная E область проявляет наибольшую резистентность к окислению.

Очень важным результатом является выяснение факта, что сайты фибриногена, ответственные за связывание тромбина (в “funnel shaped” домене) и за сборку протофибрилл фибрина (полимеризационные сайты “knob A: hole a” и D-D интерфейс) толерантны к действию окислителей.

Впервые также показано, что окислительная модификация некоторых остатков метионина не влияет на функциональные свойства фибриногена, То есть, эти остатки

могут являться нутримолекулярными перехватчиками активных форм кислорода (АФК) и участвовать в антиоксидантной защите белка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сравнение данных об изменении функциональных свойств фибриногена при окислении с детектированными сайтами окислительной посттрансляционной модификации белка позволило определить вклад таких модификаций в аномальную структурную организацию фибринового геля. Полученные результаты повышают понимание связи между возникновением посттрансляционных модификаций фибриногена и другими патологическими состояниями, связанными с изменениями его функциональных свойств.

Работа Л.В. Юриной имеет и несомненную практическую значимость. Результаты, полученные при изучении окислительной модификации фибриногена, могут быть использованы для понимания процессов адаптации к воздействию окислителей и других белков. Это могут быть как белки плазмы крови, функционирующие при отсутствии систем антиоксидантной защиты, так и некоторые другие белки, подверженные окислительной модификации, например, эритроцитарный гемоглобин.

Общая характеристика и содержание диссертации, соответствие специальности

Диссертационная работа Л.В. Юриной построена по обычному для кандидатских диссертаций плану и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список цитируемой литературы. Работа содержит 17 рисунков и 3 таблицы. Рисунки наглядны и хорошо иллюстрируют полученные результаты. Список цитируемой литературы включает 268 источников, причем цитируется большое количество самой современной литературы.

Обзор литературы состоит из нескольких подразделов. Он включает описание структуры молекулы фибриногена, его взаимодействие с клетками и другими плазменными белками, подробное описание многообразной роли этого белка в различных воспалительных процессах, а также описание активных форм кислорода и их участие в окислительной модификации белков. Подробный и квалифицированный обзор показывает хорошее знание диссертантом научной литературы, из которого логично вытекают исследования, выполненные во время работы над диссертацией.

Методы исследований описаны очень подробно и легко могут быть воспроизведены. Использование самых современных методов показывает хорошую методическую подготовку диссертанта и подтверждает достоверность полученных результатов.

Раздел «результаты и их обсуждение» также состоит из четырех подразделов, причем они построены очень логично. Три подраздела посвящены воздействию на фибриноген трех исследованных окислителей: озона, хлорноватистой кислоты и пероксида водорода, соответственно. В каждом из этих подразделов очень подробно описано воздействие данных окислителей на фибриноген, изученное с помощью разнообразных методов исследований. Эти разделы очень хорошо иллюстрированы. Четвертый подраздел посвящен обсуждению полученных результатов.

В разделе «Заключение» Л.В. Юрина очень грамотно и квалифицированно проводит анализ полученных результатов, их важность и перспективы дальнейших исследований. Достоверность полученных результатов закономерно отражается в обоснованности логично сформулированных выводов.

В целом рассматриваемая диссертация производит очень хорошее впечатление, она написана хорошим литературным языком, легко и с интересом читается.

В процессе выполнения диссертационной работы Юрина Л.В. использовала разнообразные физико-химические, биохимические и биофизические методы. Полученные данные расширяют представления о структуре и особенностях функционирования белков, в том числе о молекулярных механизмах окислительно-восстановительных процессов с участием белков. Таким образом, можно сделать заключение, что рассматриваемая диссертация вполне соответствует заявленной специальности: 1.5.2. – Биофизика.

Замечания

В то же время к рассматриваемой диссертации можно высказать несколько незначительных замечаний.

При указании места проведения международных научных конференций (Апробация работы) следует указывать не только страну, но и город, где проводилась конференция; 8. Международный конгресс The 43th FEBS Congress (Чехия, 2018); 9. Международная конференция The 25th International Fibrinogen Conference & 3rd Factor XIII Workshop (USA, 2018); 11. Международный конгрессе The 44th FEBS Congress (Польша, 2019) (стр. 11).

В тексте диссертации встречается выражение “knob-hole”, например: каждый мономер соединен с соседним через “knob-hole”; при помощи других “knob-hole”

преобразуется в двухцепочечную протофибриллу (стр. 18). Было бы желательно разъяснить смысл этого выражения, поскольку не все могут быть с ним знакомы.

В некоторых случаях при описании молекулы фибрин(оген)а или происходящих с ним процессов, диссертант бывает излишне лаконичен. Например, «ковалентно пришитый с помощью FXIIIa к фибриногену или фибрину в Aα303» (стр. 21, строки 5-6). Наверное, было бы лучше написать: «на сайте Aα303».

При описании методики окисления фибриногена озоном (раздел 2.2.5, стр. 43) упомянуто, что «...в кварцевый реактор, заполненный озono-кислородной смесью, вносили раствор фибриногена...». Хотелось бы узнать, использовали ли покупной реактор производства какой-либо фирмы (тогда надо указать её название) или реактор, изготовленный в лаборатории. Размеры реактора также не указаны. Очень выигрышным было бы дать и изображение этого реактора (фото или схему).

Диссертант пишет, что «Принадлежащий к семейству АФК озон можно рассматривать как чрезвычайно удобный окислитель для моделирования АФК, возникающих *in vivo*» (стр. 50). Все-таки надо иметь в виду, что озон – нефизиологический окислитель, который, в отличие от хлорноватистой кислоты и перекиси водорода, практически не встречается в живых организмах, и это нужно отметить. Возможно, стоило бы специально подчеркнуть различия в результатах действия на фибриноген озона и других использованных окислителей.

В тексте диссертации имеется незначительное количество стилистических погрешностей.

Однако отмеченные недостатки носят технический характер и не снижают общей положительной оценки рассматриваемой диссертации.

Заключение

Можно сделать заключение, что диссертация Юриной Любови Владимировны «Окислительная модификация фибриногена: влияние на структуру и функцию», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой изучены особенности окислительной модификации фибриногена, приводящей к потере его функциональной активности, и имеющей важное значение для биофизики и биологии в целом. Результаты, полученные диссертантов достоверны, выводы обоснованы.

Полученные диссертантом результаты изложены в печатных работах, опубликованных в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и неоднократно докладывались на представительных научных конференциях.

Опубликованные печатные работы и автореферат правильно отражают содержание рассматриваемой диссертации.

По актуальности, объёму проведенных исследований, научно-методическому уровню, новизне и практической значимости полученных результатов рецензируемая диссертационная работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Юрина Любовь Владимировна заслуживает присуждения ей искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных при работе диссертационного совета Д 24.1.038.01 по диссертационной работе Юриной Л.В.

Официальный оппонент
Топунов Алексей Федорович
Доктор биологических наук по специальности 03.00.04 (в настоящее время 1.5.4.) –
Биохимия

Место работы:
Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН),
Должность: заведующий лабораторией биохимии азотфиксации и метаболизма азота,
главный научный сотрудник
Почтовый адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2.
Тел.: 8(495)660-34-30, доб. 199;
эл. почта: aftopunov@yandex.ru

Подпись Топунова А.Ф. заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН
К.б.н. Орловский Александр Федорович.
Тел.: 8(495)954-40-07; эл. почта: orlovsky@inbi.ras.ru

24 октября 2024 г.

