

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертации Захаровой Анастасии Алексеевны

«Роль физико-химических свойств мембраны в способности циклических липопептидов

формировать поры»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология».

Актуальность исследования

Работа Анастасии Алексеевны Захаровой посвящена изучению взаимодействий циклических липопептидов с клеточными мембранами и влияния различных факторов микроокружения на порообразующие свойства. Работа носит фундаментальный характер, но ее направленность обусловлена существующими запросами практического характера. Циклические липопептиды являются одной из перспективных групп соединений с широким спектром противомикробной активности и представляют собой группу токсинов, продуцируемых бактериями и грибами различных штаммов. Перспективность их практического использования может быть связана с консервативностью мембранного состава клеток, что препятствует развитию резистентности. Однако липидные детерминанты, определяющие способность циклических липопептидов формировать поры мембранах остаются неизвестными. Именно это и являлось целью диссертационного исследования, которую следует признать актуальной как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.

Научная новизна исследования

В работе получен ряд принципиально новых результатов. Показано, что малые молекулы могут регулировать порообразующую активность синрингомицина Е в через изменение распределения электрического потенциала в бислое, через модификацию профиля бокового давления и за счет блокады образуемых пор. Впервые показана способность фенгицина формировать катион-селективные поры в мембранах, имитирующих оболочки клеток-мишеней. При варьировании липидного состава активность фенгицина зависит от содержания отрицательно заряженных липидов. Обнаружено, что увеличение проводимости при введении низкомолекулярных модификаторов мембран обусловлено уменьшением плотности упаковки липидов. Выявлена кооперативность взаимодействия фенгицина с мембранами. Установлено, что полимиксин Б образует тороидальные поры в отрицательно заряженных липидных бислоях. На мембраны, сформированные из нейтральных липидов, полимиксин Б оказывает детергентное действие. Основные результаты исследования опубликованы в представительной серии научных статей в международных изданиях в высокой репутацией, которые отличаются строгим уровнем отбора и качеством рецензирования. По публикационной результативности работа Анастасии Алексеевны Захаровой значительно превышает минимальные требования к диссертациям на соискание степени кандидата наук.

Структура диссертационной работы

Диссертация построена по традиционной схеме: состоит из введения, включая сформулированную цель и задачи исследования, перечня используемых сокращений, списка работ автора по теме диссертации, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 335 ссылок. Работа изложена на 171 странице, иллюстрирована 52 рисунками и содержит 21 таблицу.

Раздел «Обзор литературы» описывает состав плазматических мембран клеток различного происхождения и дает разбор ключевых липидных компонент и их специфичности. Далее подробно изложены данные об объектах исследования. Обзор написан хорошим литературным языком, легко читается и последовательно вводит читателя в круг обсуждаемых проблем. Иллюстрации уместны и существенно помогают восприятию материала. Общее число ссылок соответствует скорее уровню докторской диссертации, что свидетельствует о высоком уровне подготовки. При этом из числа первых 100 ссылок 60 ссылок на работы, опубликованные после 2000 года, а 32 работа датируется 2010 годом и позже. То есть обзор литературы соответствует самым современным представлениям о рассматриваемой проблеме.

Глава «Материалы и Методы» дает хорошее представление о методических подходах, используемых в работе. Видно, что работа выполнена на высоком методическом уровне. Глава «Результаты и Обсуждение» логично организована в несколько разделов. Общая логика исследования прослеживается четко, разделы органично связаны между собой. Видно, что работа представляет собой связанное единое исследование, а не набор отдельных задач. Иллюстрации и таблицы уместны и информативны. Нет оснований сомневаться в надежности и оригинальности полученных результатов. Выводы работы соответствуют результатам и представляют собой их рациональное обобщение.

В целом, работа является серьезным научным исследованием, которое вносит существенный вклад в понимание роли липидного микроокружения для способности циклических липопептидов формировать ионные поры в мембранах. Выводы обоснованы и соответствуют полученным данным.

Вопросы и замечания

При общем хорошем впечатлении от работы, к ее подаче есть ряд замечаний. Во-первых, практически полностью отсутствует статистика. Не указывается число опытов, достоверность отличий, метод оценки. Не удалось обнаружить, какие величины представлены в качестве разброса данных. Ряд утверждений носит качественный оценочный характер без соответствующей статистической оценки. Вторым недостатком является отсутствие общего заключения, суммирующего достижения работы и сравнение с литературными данными. Автору предлагается дать такое заключение как ответ на вопрос. В-третьих, было бы неплохо привязывать конкретные результаты к публикациям.

Данные замечания относятся к подаче материала в диссертации и не носят принципиального характера, не подвергают сомнению достоверность, важность и новизну полученных результатов и выводов.

Заключение

По актуальности выбранной темы и новизне полученных результатов, их значению для дальнейших исследований диссертационная работа Захаровой А.А. соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции от 11 сентября 2021 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание степени кандидата биологических наук, а её автор, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. - Молекулярная биология.

заведующий лабораторией биофизики синаптических
процессов Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.
Сеченова Российской академии наук,

Санкт-Петербург

доктор биологических наук, член-корр. РАН

Д.Б. Тихонов

«30» мая 2023 г.



Сданы руки
в доверие
канцелярией
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

30.05.2023