

Отзыв
на автореферат диссертационной работы Тихомировой Виктории Евгеньевны
на тему: «Фенотипирование ангиотензин-превращающего фермента в крови и тканях
человека в норме и при патологии», представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – это Zn-зависимая металлопептидаза, принимающая участие во множестве физиологических процессов, в том числе в регуляции сосудистого тонуса, метаболизме нейропептидов, в развитии воспалительных процессов. Уровень АПФ в крови здорового человека относительно стабилен, но его повышение может сигнализировать о развитии ряда заболеваний, в частности, саркоидоза или болезни Гоше. Вместе с тем известно, что содержание АПФ в крови различных пациентов может значительно отличаться, что препятствует использованию измерения активности АПФ в крови для диагностики заболеваний. В связи с этим разработка новых подходов к тестированию и характеристике АПФ, продуцируемого в норме и при патологии, представляется весьма своевременной и актуальной. Такие исследования приводят к расширению знаний о механизмах и развитии болезней и позволяют конструировать перспективные маркеры ряда заболеваний.

Диссертационная работа В.Е. Тихомировой представляет именно это направление. Автором проведено исследование активности и конформации АПФ в крови и тканях человека при развитии болезни Гоше, а также охарактеризован фермент, продуцируемый в тканях сердца, с целью выявления его возможной тканеспецифичности. При этом проводилось определение эффективности гидролиза двух трипептидных субстратов (Z-Phe-His-Leu и Hip-His-Leu), соотношения скоростей их гидролиза, а также исследование локальной топографии поверхности глобулы фермента с помощью ранее предложенной уникальной панели из 17 моноклональных антител (МАТ) к АПФ человека, связывание которых с соответствующими эпитопами отражает конформационные изменения АПФ.

Диссертантом определено относительное содержание АПФ в различных тканях человека и выявлен повышенный уровень фермента в крови и селезенке пациентов с болезнью Гоше, при этом в крови обнаружено также повышенное содержание эндогенных ингибиторов АПФ с мол. массой менее 10 кДа. Кроме того, обнаружен высокоаффинный ингибитор АПФ (10–30 кДа), который продуцируется только в здоровой селезенке, в связи с чем его отсутствие может явиться новым клиническим признаком развития болезни Гоше. Исследуя изменения в эффективности связывания набора МАТ с АПФ из тканей здоровых индивидов и пациентов с болезнью Гоше, В.Е. Тихомирова установила характерные конформационные различия ферментов, позволяющие использовать измененный профиль связывания АПФ с панелью МАТ в качестве маркера заболевания. Эти важные в медицинском аспекте данные следует рассматривать как несомненный успех автора.

Во второй части работы проведено фенотипирование АПФ из тканей сердца. В ходе сравнительного исследования АПФ из сердца и легких определены кинетические характеристики ферментов и продемонстрированы различия в топографии их поверхности. Уникальность конформации поверхности АПФ из сердца автор мотивирует различиями в посттрансляционной модификации (а именно, в гликозилировании) фермента в разных тканях и подтверждает это экспериментами с использованием МАЛДИ-масс-спектрометрии. Обнаруженные отличия в структурах гликанов в АПФ из тканей сердца и легких послужили доказательством тканевой специфичности АПФ.

Таким образом, В.Е. Тихомирова успешно решила поставленные перед нею задачи. Автором проделан большой объем экспериментальной работы, выполненной на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных методов исследования в области физико-химической биологии, биокатализа и белковой химии. При этом получен ряд уникальных результатов, имеющих важное фундаментальное и практическое значение и представляющих ценность для биохимии и медицины.

Представленная работа заслуживает самой высокой оценки, и ее, несомненно, ожидает дальнейшее развитие. В связи с этим хочется пожелать диссертанту в будущем подробно охарактеризовать обнаруженные в ходе исследования высокоаффинный ингибитор АПФ из селезенки и высокомолекулярный эффектор из сердца человека.

На основании вышеизложенного следует сделать заключение, что диссертационная работа Тихомировой В.Е. «Фенотипирование ангиотензин-превращающего фермента в крови и тканях человека в норме и при патологии» представляет собой законченное научное исследование, отвечающее требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата химических наук. Соискатель Тихомирова В.Е. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории химии протеолитических ферментов
Института биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова РАН,
доктор химических наук

Личную подпись
УДОСТОВЕРЯЮ
ЗАВ. КАНЦЕЛЯРИЕЙ
"16" мая 2018



Ротанова Татьяна Васильевна

Старший научный сотрудник
лаборатории химии протеолитических ферментов
Института биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова РАН,
кандидат химических наук

Личную подпись
УДОСТОВЕРЯЮ
ЗАВ. КАНЦЕЛЯРИЕЙ
"16" мая 2018



Михайлова Анна Григорьевна

Адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

Тел.: +7 (495) 335-42-22

Эл. почта: tatyana.rotanova@ibch.ru; anna.mikhailova@ibch.ru

16 мая 2018 г.