

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени

кандидата биологических наук Артюхова Артема Викторовича

на тему: «Разработка способов направленной регуляции дегидрогеназ

2-оксокислот млекопитающих и особенности такой регуляции в клетках

с разным типом метаболизма»

по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия»

Направленное влияние на параметры ферментативных реакций синтетическими соединениями имеют важную роль для понимания регуляции метаболизма в биологических объектах и для разработки терапевтических подходов, обусловленных метаболическими синдромами. Благодаря наличию в метаболических сетях точек пересечения множества метаболических путей, для достижения глобальных метаболических перестроек возможны воздействия лишь на отдельные ферменты. К таким ферментам относятся дегидрогеназы 2-оксокислот, что делает разработку подходов к регуляции их активности актуальной темой исследования.

Наличие хорошо охарактеризованных синтетических регуляторов таких ферментов позволяет решать различные задачи энзимологии, биоинженерии и медицины.

Диссертационная работа А.В. Артюхова посвящена разработке способов направленной регуляции активностей ферментов - дегидрогеназ 2-оксокислот с помощью фосфоновых аналогов их субстратов. Фосфоновые аналоги исследуются *in vivo* и *in vitro*, что позволяет создать полную картину вовлеченности ферментов в пути метаболизма.

Работа написана по стандартному плану и содержит следующие разделы: обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, список литературы. Отдельно обратил внимание на себя раздел с

благодарностями, при такой мультидисциплинарной работе этот раздел был абсолютно необходим.

Обзор литературы хорошо структурирован и в полной мере охватывает как классические данные по общей характеристике исследуемых ферментов, так и данные (последних 15 лет) по их вовлеченности в различные физиологические процессы в организме.

Применяемые в работе биохимические методы хорошо описаны и соответствуют современному состоянию биологической науки. Не хватило описания методов статистической обработки данных, что критично при анализе данных *in vivo*. Они написаны не детально, без ссылок на описание методов. Например, приводится выбор «или» из двух тестов статистической значимости без указания почему не всегда использовался тест Тьюоки. В каких программах проводился статистический анализ не указано. Методология биоинформатического анализа, проведенного в работе, также не описана подробно.

Положения, выносимые на защиту, имеют научную значимость. Несмотря на то, что в работе исследуются объекты с разным уровнем сложности (изолированные ферменты, клетки и анатомические отделы мозга животных), результаты исследования хорошо структурированы и способствуют формированию картины о том, какие метаболические пути изменяются в ответ на направленные воздействия на дегидрогеназы 2-оксокислот.

Поскольку у исследованных ферментов имеются тканеспецифические и клеточно-специфические паттерны экспрессии, важно сравнение эффектов от воздействия в нескольких тканях (сердце и печень, анатомические отделы мозга) и клеточных линиях (С6 и MCF-7). Это несомненный плюс работы. Такое тканеспецифическое различие экспрессии обусловлено эффектом множества регуляторов, в связи с этим не ясно почему для сравнения не была выбрана и создана искусственная система с повышенной экспрессией только одной изоформы фермента в различных клеточных линиях.

Обсуждение хорошо описывает современные исследования о направленной регуляции дегидрогеназ 2-оксокислот в медицине, биотехнологии и системной биологии, и показывает большой вклад полученных соискателем результатов в понимание процессов создания и эффектов синтетических регуляторов этого фермента.

Результаты, полученные по теме диссертационной работы опубликованы в 15 статьях в рецензируемых научных журналах, в каждой из которых есть вклад автора диссертации. Взаимосвязь опубликованных работ с текстами разделов диссертации явная, специально отмечена в каждой главе. Достоверность и новизна полученных результатов, на основании которых выдвинуты положения, не вызывает сомнений.

Выводы диссертации полностью вытекают из представленных результатов и хорошо сгруппированы по исследуемым уровням сложности объектов (очищенные ферменты, клетки и мозг животных) и ферментам, на которые направлено действие регуляторов.

К недостаткам работы можно отнести избыточность анализируемого материала, описанных результатов и обсуждения. Часть из результатов, из которых не следует выводов, можно было бы не включать в работу. Тем более такая избыточность сказалась на качестве представления результатов, так часть рисунков из-за стремления сократить размер диссертации стала плохо читаемой (например, рис. 5, 30). В работе присутствует более 400 ссылок на другие работы, в том числе на работы, которые не относятся к направленной регуляции изучаемых ферментов, а скорее описывают свойства изучаемых и известных регуляторов.

Вместе с тем, все вышеуказанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Это комплексное исследование. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.08 – «Биоинженерия» (по биологическим наукам), а

также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 «Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель Артюхов Артем Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор
заместитель декана по научной работе Химического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»

Зверева Мария Эмильевна

6 мая 2022 года

Контактные данные:

тел.: +7(495)939-4333, e-mail: mzvereva@chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.10 – «Биоорганическая химия», 03.01.03 – «Молекулярная биология»

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет

