

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Куликовой Вероники Алексеевны “Механизмы образования и взаимодействия внутри- и внеклеточных пулов рибозидов никотинамида и никотиновой кислоты в клетках человека”, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология

Актуальность темы

Никотинамид аденин динуклеотид (NAD), как кофермент окислительно-восстановительных реакций ключевых метаболических путей, также является субстратом для нескольких семейств регуляторных белков, контролирующих важнейшие механизмы жизнедеятельности клетки. Для осуществления NAD-зависимых метаболических и сигнальных путей клетка нуждается в определенном уровне NAD. Нарушения регуляции уровня NAD в клетках ассоциируют с развитием таких серьезных патологий, как пеллагра, нейродегенеративные заболевания, диабет и рак. Основным способом регуляции уровня NAD в клетках человека является его биосинтез из поступающих с пищей предшественников NAD никотинамида (Nam) и никотиновой кислоты. Кроме того, ключевыми метаболитами биосинтеза NAD являются рибозиды никотинамида (NR) и никотиновой кислоты (NAR). Однако неизвестно, поступают ли нуклеозиды NR и NAR в организм только с пищей, или же они могут синтезироваться в клетках из других предшественников NAD. Практически не изучен вопрос о взаимодействии внутри- и внеклеточных пулов нуклеозидов NR и NAR в клетках человека, не известен также механизм импорта с NR и NAR в клетки человека. Таким образом, тема исследования является актуальной не только с точки зрения приобретения фундаментальных знаний, но также является потенциально важной для разработки в будущем эффективных подходов для лечения различных нейродегенеративных заболеваний и заболеваний, связанных с нарушением метаболизма.

Наиболее существенные результаты, полученные лично автором и их новизна

Научные результаты диссертации получены экспериментальным путем с последующим их анализом и обобщением. В настоящей работе исследованы механизм образования внутри- и внеклеточных пулов предшественников NAD нуклеозидов NR и NAR и механизм их импорта в клетки человека. В рамках диссертационной работы

обнаружено с помощью ЯМР спектроскопии, что синтезируемые в клетках человека нуклеозиды NR и NAR могут выходить из клеток и выступать в роли предшественников для синтеза NAD в других клетках. Впервые показано, что в клетках человека нуклеозиды NR и NAR синтезируют 5'-нуклеотидазы CN-II и CN-III путем дефосфорилирования, соответственно, моонуклеотидов NMN и NAMN. Кроме того, в диссертации впервые продемонстрировано, что импорт нуклеозидов NR и NAR в клетки человека осуществляется при помощи белков-транспортёров нуклеозидов семейств ENT и CNT.

Оценка новизны и достоверности

Научная новизна диссертации отражена в выводах:

1. Клетки человека конвертируют никотиновую кислоту в рибозид никотиновой кислоты (NAR), который затем выходит из клеток в питательную среду.
2. Цитозольные 5'-нуклеотидазы CN-IA, CN-II и CN-III синтезируют нуклеозид NAR в клетках человека, в условиях повышенного уровня моонуклеотида NAMN.
3. CN-II и CN-III дефосфорилируют моонуклеотиды NMN и NAMN с образованием нуклеозидов NR и NAR *in vitro*.
4. Нуклеозид NAR, вышедший из одних клеток человека, может выступать в роли предшественника NAD в других клетках, не способных использовать никотинамид и никотиновую кислоту для синтеза NAD.
5. Импорт нуклеозидов NR и NAR в клетки человека может осуществляться при помощи белков семейств ENT и CNT.

Полученные результаты достоверны.

Апробация и реализация результатов исследования

Основные положения диссертации нашли отражении в 18 публикациях автора, в том числе в 3 статьях в зарубежных рецензируемых журналах, а также в 15 тезисах российских и зарубежных конференций.

На основании ознакомления с авторефератом считаю, что по актуальности, научной новизне и практической значимости работа Куликовой В.А. «Механизмы образования и взаимодействия внутри- и внеклеточных пулов рибозидов никотинамида и никотиновой кислоты в клетках человека» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», а её

автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Старший научный сотрудник, к.б.н.,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт цитологии Российской академии наук,
194064, Санкт-Петербург,
Тихорецкий пр., д.4,
ИНЦ РАН,
8(812)933-63-66,
atsimokha@incras.ru



А.С. Цимоха

Подпись руки Цимокха А.С.

Заверяю 06.12.2012
Зав. канцелярией

