

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Остроумовой Ольги Сергеевны «Регуляторное влияние дипольных модификаторов мембран на ионные каналы, образуемые антимикробными агентами и токсинами в липидных бислоях», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Диссертационная работа О.С.Остроумовой посвящена комплексному исследованию механизмов регуляции ионных каналов, образуемых различными по своей химической структуре классами экзогенных соединений. Высокая избирательная проницаемость клеточных мембран для ионов обусловлена функционированием в них транспортных систем молекулярных размеров. Изучение механизма избирательной проницаемости мембран для ионов и органических соединений непосредственно на клетках встречает большие трудности вследствие взаимосвязи процессов клеточного метаболизма. В этом аспекте использование модельных плоских бислоидных мембран и замкнутых липидных везикул (липосом) является важным этапом для раскрытия структурной организации ионных каналов внутри мембраны. Бислоиды и липосомы представляют собой хорошую модель липидного матрикса клеточных мембран, на которой стали возможны широкие исследования физико-химических свойств липидной части мембраны. Диссертационная работа Остроумовой Ольги Сергеевны связана с поиском новых биологически активных низкомолекулярных дипольных модификаторов, способных при их взаимодействии с липидными мембранами менять величину дипольного потенциала и, тем самым, влиять на работу ионных каналов. Известно, что за счет строения и ориентации химических групп липидных молекул, обращенных в мембране к водному раствору, возникает разность потенциалов между водной и гидрофобной фазой. Этот дипольный скачок потенциала в значительной мере определяет проницаемость липидных бислоев для проникающих ионов. До сих пор остается открытым вопрос: «Как образом модификаторы из водной фазы с высокой диэлектрической проницаемостью, преодолевая энергетический барьер, встраиваются в липидную фазу мембраны с низкой диэлектрической проницаемостью?» В связи с этим наличие потенциала на границе раздела фаз может играть ключевую роль в процессе встраивания канальных модификаторов в мембраны. Влияние дипольного скачка потенциала на работу ионных каналов слабо изучено. Актуальность работы состоит в том, что автор впервые предложил новые дипольные модификаторы, разработал основные принципы их систематизации по функциональной активности и исследовал механизм влияния дипольных модификаторов на функционирование ионных каналов. Одиночные ионные каналы формировались в модельных липидных мембранах антимикробными агентами и токсинами. В качестве дипольных модификаторов автором

были предложены полифенолы (фенольные соединения) растительного происхождения, характеризующиеся значительным дипольным моментом и способные инициировать изменения физико-химических характеристик модельных липидных мембран и влиять на распределение электрического поля на границе раздела фаз. Важным аспектом исследований является то, что автор изучил связь между структурой модифицирующих агентов и изменениями дипольного потенциала и фазового состояния липидных бислоев. В работе показано, что величина дипольного потенциала мембраны в присутствии флавоноидов с различной химической структурой определяется числом и расположением гидрофильных заместителей молекул. Обнаружена взаимосвязь между изменением дипольного потенциала и активностью биологического действия модификаторов на мембраны. Впервые автором выяснена ключевая роль дипольного потенциала мембран в модуляции кооперативности функционирования каналов. Особенность диссертационной работы О.С.Остроумовой состоит в том, что автор показал основную роль изменения заряд-дипольных и диполь-дипольных взаимодействий, индуцированное скачком мембранного потенциала в полярной области мембран, в регуляции каналформирующей активности антимикробных липопептидов и пептидов. В процессе выполнения работы автором были использованы современные методы измерения токов проводимости при фиксации напряжения для изучения функционирования одиночных ионных каналов, формируемых различными модификаторами. Для описания фазовых превращений в липидных мембранах и везикулах под действием дипольных модификаторов автором изучено фазовое состояние мембран методом дифференциальной сканирующей микрокалориметрии и флуоресцентной микроскопии. К числу важнейших выводов диссертационной работы О.С.Остроумовой следует отнести усиление активности каналов, формируемых липопептидами и полиеновыми макролидами, под действием дипольных модификаторов. Этот вывод чрезвычайно важен в процессе практического использования полиеновых антибиотиков.

В заключении следует отметить, что работа О.С.Остроумовой вносит существенный вклад в развитие изучения механизма функционирования одиночных ионных каналов в липидных мембранах в комплексе с дипольными модификаторами. Исследования, проведенные автором, имеют как теоретическое, так и практическое значение. Полученные данные могут быть применены для повышения эффективности лекарственных препаратов, включая их липосомальные формы. Диссертационная работа Ольги Сергеевны Остроумовой выполнена на высоком методическом уровне, а полученные результаты являются новыми и вносят большой вклад в направлении практического использования каналобразующих соединений в медицине и фармакологии. Следует особо отметить высокий уровень публикаций автора, результаты которых нашли свое отражение в приоритетных

отечественных и зарубежных журналах. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы, указанные в автореферате, обоснованы и соответствуют содержанию работы.

Диссертация О.С.Остроумовой соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к докторским диссертациям, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Касумов Халил Мамедович,

д.б.н., профессор, специальность 03.01.02 – Биофизика,

член-корреспондент Национальной Академии Наук

Азербайджана (НАНА),

Заведующий лабораторией «Физико-химические свойства клеточных мембран» Института ботаники НАНА,

Баку, AZ-1004, Патандартское шоссе, 40.

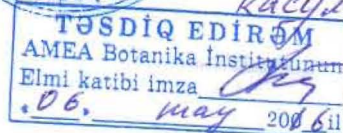
Тел: (+99450) 325 94 80

<http://www.botany.az>

E-mail: khalil.gasimov@gmail.com



Касумов Х.М.



«06 « .мая _ 2016 г.