

Отзыв на автореферат диссертации
Королёвой Полины Игоревны

«Электрохимические цитохром Р450-системы для повышения эффективности каталитических процессов и анализа межлекарственных взаимодействий»
представленный на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Диссертационная работа Королёвой Полины Игоревны посвящена изучению каталитических свойств цитохромов Р450 путем создания электрохимических биосенсоров на основе данного семейства гемопротеинов. Цитохромы Р450 – уникальные представители класса оксидоредуктаз, для них характерна широкая субстратная специфичность и многообразие катализируемых реакций. Получение каталитических характеристик изоферментов цитохрома Р450 может представлять ряд трудностей вследствие сложности и разобщенности каталитического цикла, а также необходимости в донорах электронов и белках редокс-партнерах. Создание электрохимических систем на основе цитохромов Р450 позволяет использовать электроды как доноры электронов, для эффективной работы каталитического цикла цитохрома Р450. Электрохимические методы для исследования цитохромов Р450 зарекомендовали себя как эффективные инструменты для исследования каталитической активности цитохромов Р450 и оценки субстрат-ингибиторных свойств новых лекарственных веществ. В диссертационной работе создана модельная система для исследования межлекарственных взаимодействий, возникающих между лекарственными веществами при лечении заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori*. Автор разработал ряд подходов, способствующих повышению эффективности электрокатализа цитохромов Р450, основанных на создании нековалентных комплексов с флавиновыми нуклеотидами, как низкомолекулярными моделями НАДФН-зависимой цитохром Р450 редуктазы. Также был предложен подход, использующий иммобилизацию цитохрома Р450 в нанопорах, образованных на мембране оксида алюминия или в нанопорах порообразующего белка стрептолизина О. Такой метод иммобилизации цитохрома Р450 3А4 показал высокую эффективность за счет создания структурного краудинг-эффекта, способствующего повышению как скорости метаболических превращений субстратов, так и выхода метаболитов.

Изучение каталитических свойств цитохромов P450 является актуальной задачей современной энзимологии для изучения возможных межлекарственных взаимодействий, а также представляет большие перспективы для создания ферментативных биореакторов, позволяющих получать биологически активные соединения в препаративных количествах.

Впервые для анализа фермент-субстратных взаимодействий предложено учитывать не только потенциал катализа, но и параметр потенциала начала катализа, позволяющий оценить термодинамическую эффективность взаимодействия субстратов с активным центром фермента. В диссертационной работе оптимизированы параметры электроферментативных реакций, катализируемых цитохромом P450 3A4. В соответствии с каталитическим механизмом цитохромов P450 образование фермент-субстратного комплекса является первой стадией катализа, моделирование которой на электроде имеет важное значение для последующих стадий, связанных с электрохимическими процессами.

Автореферат диссертации Королёвой П.И. полностью отражает содержание и научный уровень работы. Результаты работы были опубликованы в 15 рецензируемых журналах и 12 сборниках материалов научных конференций.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы, работа представляет собой законченное научное исследование.

К представленному тексту автореферата присутствует ряд замечаний:

1. Раздел «Использование морфологически замкнутых везикул бактосом» – в автореферате не объясняется цель и преимущества использования бактосом, а также не обсуждается состав и свойства, способ получения бактосом.
2. В диссертационной работе не хватает разнообразия методов исследования, в основном обсуждаются параметры электроферментативных реакций, катализируемых цитохромом P450 3A4.
3. Отсутствуют обсуждения где сравниваются результаты полученные другими методами (включая литературные данным)

Указанные замечания не уменьшают значимость данной работы. Приведенные Королёвой П.И. выводы полностью соответствуют полученным результатам

Диссертация Королёвой Полины Игоревны «Электрохимические цитохром Р450-системы для повышения эффективности каталитических процессов и анализа межлекарственных взаимодействий», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия, является научно-квалификационной работой, имеющей важное научное значение и отвечает всем требованиям, установленным в п. 3 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях с последующими изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автор диссертации, Королёва Полина Игоревна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв подготовил:

Профессор кафедры химической энзимологии Химического факультета МГУ
им. М.В. Ломоносова

доктор химических наук



Кудряшова Елена Вадимовна

Контактные данные:

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40
тел. (495) 939-34-34,
эл. почта helenakudriachova@yandex.ru

25.04.2025 г.

