

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

**Гиголаева Андрея Михайловича на тему «Молекулярные основы селективности пептидных поровых блокаторов калиевых каналов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия**

Каналы подсемейства  $K_v1$ , или каналы подсемейства *Shaker*, играют важную роль в регуляции возбудимости нейронов и возможностей синаптической передачи. В условиях *in vivo* продукты генов, кодирующих  $\alpha$ -субъединицы порообразующих белков этого подсемейства, формируют гетеротетрамеры, располагающиеся на мембране нейронов. Дисфункция каналов этого подсемейства может приводить к развитию широкого спектра неврологических заболеваний, в том числе эпилепсии и эпизодической атаксии. Для подробного изучения функционирования потенциалзависимых каналов в норме и в патологии необходим широкий спектр селективных блокаторов, связывающихся с определенными изоформами каналов этого подсемейства.

Именно такая актуальная цель – получение селективных лигандов потенциал-чувствительных калиевых каналов  $K_v1$  и определение детерминант их селективности, стояла перед А.М.Гиголаевым. Задачи поставлены диссертантом грамотно и позволяют достигнуть цели работы.

Полученные результаты впечатляют и позволяют судить об успешном достижении цели. По итогам работы были получены селективные ингибиторы  $K_v1.1$  (MeKTx13-3\_RMRH),  $K_v1.2$  (ChTx\_M29I),  $K_v1.3$  (MeKTx13-3\_AAAR и Tk-hefu-10),  $K_v1.6$  (Tk-hefu-11). Селективность действия полученных пептидов была подтверждена электрофизиологическими исследованиями гомотетрамерных комплексов, экспрессированных в ооцитах *Xenopus laevis*. Полученные ингибиторы могут быть в дальнейшем успешно использованы при изучении работы потенциалзависимых калиевых каналов *Shaker*, например, в нативных нейронах млекопитающих. Стоит отметить, что результаты были получены самыми разнообразными методами, в том числе методами молекулярной динамики, электрофизиологическими и

биохимическими методами, что показывает разносторонние компетенции диссертанта.

Структура работы выстроена последовательно и логично. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы, характеризуется четкостью формулировок цели, задач и результатов. Текст автореферата состоит из 24 страниц, содержит 10 поясняющих рисунков и 4 таблицы. Иллюстративный материал полный, органично дополняет текст и отражает полученные результаты.

При прочтении работы возник вопрос, возможно ли появление сродства к потенциалуправляемым калиевым каналам других подсемейств при внесении специфических замен в исходные пептиды?

В целом считаю, что работа А.М. Гиголаева соответствует уровню кандидатской диссертации и обладает несомненной теоретической и практической значимостью. По теме работы опубликовано 6 статей, а ее результаты представлены на 4 конференциях.

В целом автореферат позволяет сделать вывод о том, что диссертация А.М. Гиголаева на тему «Молекулярные основы селективности пептидных поровых блокаторов калиевых каналов» выполнена на достаточно высоком научном уровне, представляет собой самостоятельное завершённое исследование, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Гиголаев Андрей Михайлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Д.б.н., профессор, ведущий научный  
сотрудник кафедры физиологии человека  
и животных биологического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова

Абрамочкин Денис Валерьевич

119234, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр.12

Телефон: +79299376650

E-mail: abram340@mail.ru

