

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гиголаева Андрея Михайловича «Молекулярные основы селективности пептидных поровых блокаторов калиевых каналов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия

Яды таких животных как пауки и скорпионы содержат множество активных соединений, являющихся нейротоксинами и взаимодействующими с ионными каналами. Большую группу токсинов из яда скорпионов представляют пептиды, действующие на калиевые каналы, или КТх. Они являются поровыми блокаторами и непосредственно препятствуют току ионов через канал за счет функционально-значимого остатка лизина. Самая разнообразная группа таких токсинов называется α -КТх, они имеют различные аминокислотные последовательности, но при этом сохраняют очень схожую пространственную структуру. Основной мишенью пептидов из этой подгруппы являются потенциал-чувствительные калиевые каналы подсемейства K_v1 , однако за счет разнообразного аминокислотного состава, они проявляют различную активность по отношению к разным изоформам из этого подсемейства. Поиск и получение селективных лигандов представляется перспективным, поскольку каналы подсемейства K_v1 являются важными участниками многих физиологических функций, а такие лиганды можно использовать для изучения и детектирования отдельных изоформ.

Поиск зависимости между аминокислотным составом, пространственной структурой и профилем активности соединений представляет собой актуальную и перспективную задачу. Решение такой проблемы позволило бы подойти ближе к конструированию молекул, действующих селективно на одну мишень. В случае успеха это предоставит доступ к фармакологическим агентам со сниженным проявлением побочных эффектов и персонализированной медицине.

В данной мультидисциплинарной работе как раз была поставлена такая цель, а именно на основе компьютерного моделирования создать подход к поиску важных для селективности аминокислотных остатков и на основе этих данных перейти к созданию молекул с заданной селективностью по отношению к потенциал-чувствительным калиевым каналам.

Текст автореферата состоит из 24 страниц, содержит 10 рисунков и 4 таблицы. Иллюстративный материал в полной мере дополняет основной текст автореферата. Раздел с результатами работы, изложенными в автореферате диссертационной работы Гиголаева А.М., разделен на три смысловые части. Первая часть говорит о том, как можно

использовать методы компьютерного моделирования для объяснения селективности токсинов, выделенных из яда. Вторая часть посвящена опытам предсказания молекул с заданной селективностью на основании моделирования. Третья часть посвящена разработке лигандов на основе неактивного пептида из пшеницы. По результатам, полученным в каждой из частей, можно судить о том, что были получены селективные лиганды к каналам $K_v1.1$, $K_v1.2$, $K_v1.3$ и $K_v1.6$. По предположениям соискателя можно судить, что эти лиганды в дальнейшем будут использованы для изучения K_v1 каналов, которые являются перспективными фармакологическими мишенями, поскольку с ними ассоциированы заболевания нервной и иммунной систем.

Поскольку все упоминаемые в работе пептиды были получены в бактериальной системе экспрессии, то возникает несколько вопросов.

1. Какие имеются посттрансляционные модификации у токсинов из яда скорпионов?
2. Насколько сильно такие модификации влияют на связываемость токсинов с каналами?
3. Проявляют ли активность на бактериальных каналах получаемые пептиды в составе гибридного белка?

Достоверность результатов, представленных в работе Гиголаева А.М., не подлежит сомнению. Всего по теме диссертации было опубликовано 6 статей в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, а результаты представлены на 4 конференциях.

Текст автореферата диссертационной работы Гиголаева Андрея Михайловича «Молекулярные основы селективности пептидных поровых блокаторов калиевых каналов» позволяет заключить, что работа выполнена на высоком научном уровне и отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. — «Биоорганическая химия».

К.б.н., м.н.с. ФИЦ Биотехнологии РАН

119071, Россия, г. Москва,

Ленинский проспект, дом 33, строение 2

Телефон: (499) 135-12-40

E-mail: uzunmasha@gmail.com

Узун Мария Михайловна



Узун М. М.

начальника отдела кадров

И.Н. Шиян