

Министерство науки и высшего образования  
Российской Федерации  
(Минобрнауки России)

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИНЦ РАН)**

194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4  
тел. (812) 297-18-34, факс: (812) 297-35-41,  
эл.адрес: [cellbio@incras.ru](mailto:cellbio@incras.ru); <http://www.incras.ru>  
ИНН 7802030531, КПП 780201001

13.11.2023 № 12316 - 662 - 392

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

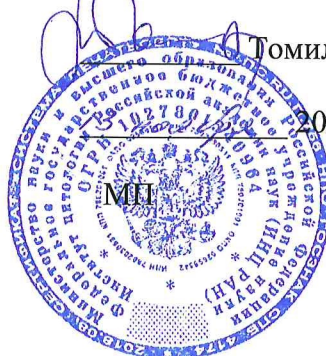
«У Т В Е Р Ж Д А Ю»

Директор  
Федерального государственного  
режидения науки Институт цитологии  
ссийской академии наук

Член-корреспондент РАН

Томилин А.Н.,

2023 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Гиголаева Андрея Михайловича «Молекулярные основы селективности пептидных поровых блокаторов калиевых каналов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. — Биоорганическая химия

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Изучение потенциал-чувствительных калиевых каналов представляет собой важную область нейробиологии, поскольку эти каналы участвуют во многих физиологических процессах в норме и патологии. Для изучения таких каналов необходимы селективные лиганды, способные избирательно действовать на отдельные изоформы. Лиганды бывают низкомолекулярными и высокомолекулярными, в частности, полипептидами из яда скорпионов или токсинами. В данной работе использован подход компьютерного моделирования для создания селективных пептидных лигандов и объяснения молекулярной природы их селективности. Такой подход позволяет предсказать аминокислотные замены в структуре пептидных токсинов, которые могут повлиять на их аффинность и селективность по отношению к потенциал-чувствительным калиевым каналам.

#### **Общая характеристика и структура диссертационной работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: «Список сокращений», «Введение», «Цель и задачи», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Выводы», «Благодарности», «Список литературы»,

«Приложение». Работа изложена на 122 страницах, содержит 36 рисунков и 15 таблиц, список литературы содержит ссылки на 192 источника.

«Введение» содержит краткую информацию о проблеме, обосновывает актуальность поставленных целей и задач.

«Обзор литературы» поделен на две смысловые части. В первой части обзора приводится информация о классификации и структурных особенностях потенциал-чувствительных калиевых каналов. Подробно обсуждается пространственная структура каналов Kv1, их физиологическая роль и медицинское значение. Во второй части обсуждаются токсины из яда скорпионов как лиганды потенциал-чувствительных калиевых каналов Kv1. Подробно обсуждаются молекулярные особенности пептидов и их влияние на аффинность и селективность.

Раздел «Материалы и методы» содержит исчерпывающую информацию о том, какие методы были использованы в процессе выполнения работы. Методы сгруппированы по блокам, таким как: геновая инженерия и биотехнология, электрофизиология и компьютерное моделирование.

Раздел «Результаты» включает в себя результаты и их обсуждение. Он разбит на три смысловых блока. Первый блок посвящен изучению селективности токсинов при помощи молекулярного моделирования. Второй блок посвящен использованию предсказывающей силы моделирования для создания селективных лигандов на основе известных токсинов. Третий блок содержит информацию о создании селективных лигандов на основе неактивного каркаса пептидной природы растительного происхождения.

Выводы написаны подробно и полностью соответствуют поставленным задачам.

### **Научная новизна и научно-практическая значимость полученных результатов**

В данной диссертационной работе было показано, как при помощи компьютерного моделирования и молекулярной динамики можно не только объяснить повышенную селективность токсинов к той или иной изоформе потенциал-чувствительных калиевых каналов, но и использовать эти подходы для проектирования «дизайнерских» молекул с заданной селективностью. Это позволило получить высокоспецифичные лиганды к четырем изоформам калиевых каналов: Kv1.1—1.3 и 1.6. Результаты работы наглядно демонстрируют перспективность используемого подхода для получения селективных пептидных лигандов калиевых и иных каналов.

## **Достоверность и обоснованность полученных результатов**

Достоверность результатов работы подтверждена публикациями в международных и российских научных рецензируемых журналах. По теме работы опубликовано 6 научных статей в изданиях, индексируемых в базах РИНЦ, Scopus и Web of Science. Также результаты работы были представлены на четырех конференциях.

## **Вопросы и замечания**

Диссертация хорошо написана и содержит достаточное количество иллюстративного материала. Допущенные опечатки носят несистематический характер и не снижают общее положительное впечатление от работы. К недостаткам оформления следует отнести слабое разделение между основным текстом и подписями к рисункам, что несколько затрудняет чтение диссертации.

Продуманный дизайн экспериментов обеспечивает высокую степень достоверности полученных результатов. Тем не менее, в порядке дискуссии, хотелось бы получить комментарии автора по следующим вопросам:

1. Есть ли предположения, как исследуемые селективные блокаторы будут воздействовать на природные гетеромерные каналы.
2. Могут ли предложенные подходы использоваться для дизайна высокоспецифичных блокаторов, различающих различный субъединичный состав гетеромерных каналов.
3. Предполагаются ли какие-либо ограничения на совместное использование селективных пептидных лигандов в составе «коктейля» ингибиторов при исследованиях электрофизиологических профилей различных клеток.
4. Планируется ли применение использованных в работе подходов для дизайна, например, тканеспецифичных блокаторов, эффективно модулирующих работу совокупности каналов, характерных для конкретного типа клеток/тканей, но, в то же время, слабо воздействующих на каналы в других типах клеток/тканей.

## **Заключение**

Диссертационная работа Гиголаева Андрея Михайловича «Молекулярные основы селективности пептидных поровых блокаторов калиевых каналов», представленная к

защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия, соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539; 26.09.2022 г. № 1690; 26.01.2023 г. № 101), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. — Биоорганическая химия.

На межлабораторном семинаре Отдела молекулярной физиологии клетки Института цитологии РАН было принято решение, что диссертационная работа Гиголаева Андрея Михайловича полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендуется к защите по специальности 1.4.9. – «Биоорганическая химия» (протокол № 3 от 10 ноября 2023 г.).

Ведущий научный сотрудник

Заведующий группой моделирования нейродегенеративных заболеваний  
в лаборатории Ионных каналов клеточных мембран

Отдела молекулярной физиологии клетки

Кандидат биологических наук

Телефон: +79052805826

Электронный адрес: [Vvigand@gmail.com](mailto:Vvigand@gmail.com)

В.А. Вигонт

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, телефон: +7 (812) 297-18-29; e-mail: [cellbio@incras.ru](mailto:cellbio@incras.ru); Почтовый адрес: Россия, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект 4.



руки *Вигонта В.А.*

21. 2023