

Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы
биотехнологии»
Российской академии наук»
119071, Москва, Ленинский пр-т, 33, стр. 2
Тел. 954-52-83, факс: 954-27-32
ЗТ. 10-2019 № 85-01-79/833
на № 401/7-217.1-867

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора
по научной работе

Федерального государственного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук»

Д.б.н. А. Н Федоров



«29» октября 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Люкмановой Екатерины Назымовны «Структурные основы функционального многообразия трехпетельных белков человека и нейротоксинов змей», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Актуальность темы выполненной работы обусловлена важной ролью, которую играют мембранные рецепторы, в частности никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, присутствующие в нервно-мышечных контактах, центральной нервной системе, а также в клетках иммунной системы и эпителиальных тканях, в функционировании организма человека. С нарушениями работы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов связано развитие ряда нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Исследование механизмов регуляции никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов, а также поиск новых препаратов для лечения заболеваний, ассоциированных с дисфункцией этих рецепторов, несомненно, представляет большой интерес не только с фундаментальной, но и с практической точки зрения. Однако, для разработки новых лекарственных препаратов, действующих на определенный тип рецепторов, необходимо глубокое понимание структурно-функциональных основ взаимодействия рецепторов с лигандами. В качестве прототипов подобных лекарственных препаратов могут выступать эндогенные трехпетельные белки и трехпетельные нейротоксины змей, действующие на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Именно исследованию этих белков и посвящена работа Люкмановой Е.Н., что и определяет высокую степень актуальности и практическую значимость проведенного исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, а также обоснованность выводов, сформулированных в диссертации

Для достижения целей диссертационной работы был поставлен ряд задач по получению рекомбинантных вариантов трехпетельных белков и исследованию их структурно-функциональных свойств. Кроме того, большое внимание было уделено изучению молекулярных механизмов действия трехпетельных белков человека и их роли в работе мозга и эпителия.

Все полученные результаты диссертационной работы являются приоритетными, их новизна не вызывает сомнений. Люкманова Е.Н. внесла существенный вклад в фундаментальные исследования механизмов взаимодействия трехпетельных белков человека и нейротоксинов змей с никотиновыми и мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Выявлены новые мишени действия для ряда трехпетельных белков, впервые описаны эффекты, вызываемые ими в организме. Подтверждением высокой ценности научных результатов, полученных в ходе выполнения диссертации, является внушительный список статей по

теме исследования в высокорейтинговых рецензируемых журналах. Все сделанные выводы обоснованы и соответствуют полученным данным.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Люкмановой Е.Н. построена по традиционной схеме. Она состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Обзор литературы включает две главы, посвященные современным литературным данным о структуре и функции ацетилхолиновых рецепторов и трехпетельных белков семейства *Lyb/uPAR*. Третью главу составляют материалы и методы, включающие в себя подробный перечень использованных в работе праймеров, плазмид и методик. Четвертая глава посвящена полученным в диссертационной работе результатам и их обсуждению. Диссертационная работа хорошо структурирована и подкреплена красочным иллюстративным материалом. Работа изложена на 288 страницах и содержит 117 рисунков, 11 таблиц и 394 источника литературы. Материалы диссертационной работы опубликованы в 30 статьях и доложены на многочисленных конференциях и симпозиумах, включая устные доклады Люкмановой Е.Н.

Личный вклад соискателя

Для достижения целей работы диссертантом лично был проведен отбор объектов исследования, составлен план экспериментальной работы и проведен анализ полученных результатов. Основные результаты работы получены либо лично автором и персонально руководимыми им аспирантами и студентами, либо при его непосредственном участии. Личный вклад диссертанта состоит также в подготовке публикаций по выполненной работе и представлению результатов на конференциях и симпозиумах.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Практическая ценность полученных результатов определяется тем, что в ней содержатся предпосылки для разработок новых лекарственных

соединений, направленных на терапию когнитивных нарушений, наблюдаемых при ряде нейродегенеративных заболеваний, а также для лечения онкологических заболеваний. Результаты диссертационной работы могут способствовать появлению инновационных отечественных препаратов. Результаты диссертационной работы могут быть также использованы в учебном процессе при чтении лекций спецкурсов по белковой инженерии и молекулярной биологии в Учебно-научном центре ИБХ РАН, на кафедрах Биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и ряда других учебных и научных центров России, а также в ходе выполнения выпускных квалификационных работ студентами этих кафедр.

Замечания по диссертационной работе

Однако работа не лишена ряда недостатков, к которым можно отнести опечатки, пунктуационные ошибки и использование англицизмов и научного жаргона.

Например:

- 1) стр. 107 «Выход нейротоксина в этой работе...»
- 2) Стр. 160, рисунок Log[концентрация] вместо Log[лиганд]
- 3) Написание названий микроорганизмов следует писать курсивом
- 4) Стр 176 из словосочетания «*in vitro*» пропало «*vitro*»
- 5) По тексту несколько раз встречается слово «фолд».

Указанные недостатки не носят принципиального характера и, безусловно, не снижают общей, весьма положительной, оценки работы и ее результатов, и не умаляют значимости полученных результатов.

Заключение

Диссертация Люкмановой Е.Н. представляет собой самостоятельное и законченное исследование, выполненное на высоком научно-

методическом уровне, которое можно квалифицировать как новое научное достижение. Анализ представленного диссертантом материала свидетельствует о достоверности полученных автором результатов и обоснованности сделанных выводов. Автореферат и публикации соответствуют содержанию диссертации. Диссертационная работа Люкмановой Екатерины Назымовны соответствует критериям, 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; от 29.05.2017 г. № 650), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.03 - Молекулярная биология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном семинаре лабораторий инженерной энзимологии и молекулярной биотехнологии, а также группы молекулярного моделирования (протокол № 1 от 22 октября 2019 г.).

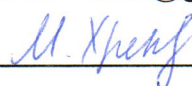
Составитель отзыва:

Руководитель группы молекулярного моделирования,

в. н. с. , д. ф.- м. н., М. Г. Хренова

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, 119071, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2.

Эл. почта: khrenova.maria@gmail.com Тел.: 8- 926- 1812997



М. Г. Хренова

Подпись сотрудника М. Г. Хреновой удостоверяю:

Ученый секретарь
Федерального исследовательского центра
«Фундаментальные основы
биотехнологии» РАН, к.б.н.



Александр Федорович Орловский

