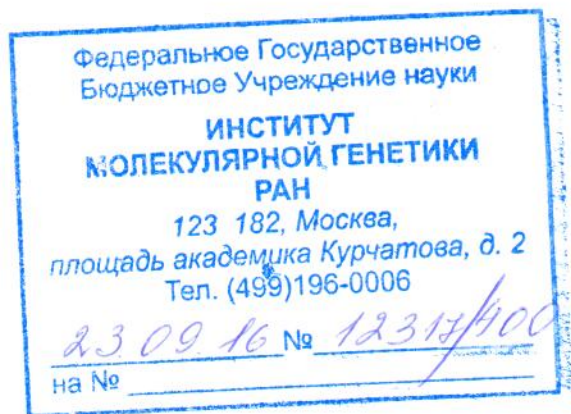




ФАНО РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
123182 Москва, пл. Акад. И.В. Курчатова, д. 2
Тел. (499)196-0000, Факс (499)196-0221, E-mail: img@img.ras.ru



Исх № _____
_____ 2016 г.

Утверждаю

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт
молекулярной генетики
Российской академии наук

Член-корр РАН С.В. Костров



Отзыв ведущей организации

о диссертационной работе **Кудрявцева Дениса Сергеевича**
«Новые низкомолекулярные и пептидно-белковые лиганды Cys-петельных
рецепторов», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 03.01.03 - «Молекулярная биология»

Лиганды различных Cys-петельных рецепторов нашли широкое применение как в качестве лекарственных препаратов, так и инструментов исследования. На данный момент открыто и сконструировано множество лигандов рецепторов данного семейства. Лиганды представлены широким спектром структур от низкомолекулярных соединений до пептидных и белковых молекул. В то же время сохраняется необходимость в изучении механизмов работы конкретных типов рецепторов, для чего необходим поиск новых лигандов Cys-петельных рецепторов с наиболее подходящими для каждого

конкретного случая свойствами.

Диссертационная работа Д. С. Кудрявцева посвящена поиску новых лигандов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАхР), а также ионотропных рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Ионотропные рецепторы ГАМК и никотиновые ацетилхолиновые рецепторы активно участвуют во множестве процессов функционирования нервной и иммунной систем, являются перспективными терапевтическими мишенями. В диссертационной работе Д. С. Кудрявцеву удалось впервые продемонстрировать взаимодействие низкомолекулярных соединений из морских моллюсков и асцидий с различными подтипами нАхР. Также одним из наиболее интересных результатов является установление взаимодействия классического лиганда нАхР функционально-активными подтипами ионотропных рецепторов ГАМК, а также детальная характеристика параметров этого взаимодействия. Эти данные объясняют и физиологические эффекты по действию веществ взаимодействующих с несколькими рецепторными системами, такие как современные антипсихотики, антидепрессанты и т.д. Актуальность и новизна работы не вызывает сомнений.

Схема построения текста диссертации — классическая. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и их обсуждения. Материал изложен на 75-ти страницах, хорошо иллюстрирован (23 рисунка и 3 таблицы).

Введение кратко описывает тематику работы. Литературный обзор в достаточно сжатой форме повествует о систематическом разнообразии Cys-петельных рецепторов (противопоставляя рецепторы позвоночных как наиболее изученную группу нескольким представителям Cys-петельных рецепторов беспозвоночных и прокариот). Не оставляет литературный обзор без внимания также вопросы функциональной роли различных Cys-петельных рецепторов и физиологические эффекты их лигандов.

Материалы и методы описаны в соответствующем разделе диссертации

достаточно кратко, в основном отсылая к ранее опубликованным методикам.

Раздел «Результаты и обсуждение» состоит из частей, относящихся соответственно к низкомолекулярным пептидным и белковым лигандам Cys-петельных рецепторов. Среди низкомолекулярных соединений стоит упомянуть вещества, выделенные специалистами ТиБоХ ДВО РАН из морских губок, асцидий и одного голожаберного моллюска. Приведенные данные, прежде всего, свидетельствуют о целесообразности использования морских организмов в качестве источника новых соединений, активных в отношении Cys-петельных рецепторов. Пептидные лиганды представлены в работе, прежде всего пентапептидными фрагментами токсина из яда вьетнамской гадюки *Azemiops feae*, фрагментом центральной петли альфа-кобротоксина, а также большим набором природных альфа-конотоксинов и их сконструированных аналогов. Обращает на себя внимание систематичный подход к конструированию новых лигандов nAChR путем поиска «функционального ядра» природного лиганда с применением методов молекулярного моделирования для оптимизации структуры. Белковые лиганды представлены классическими партнерами Cys-петельных рецепторов — трехпетельными белками и нейротоксинами из ядов змей.

В работе обращает на себя внимание удачное сочетание методов радиолигандного анализа, электрофизиологии и молекулярного моделирования, которое позволяет исследовать объект — Cys-петельные рецепторы — с различных сторон, выясняя особенности механизма действия лигандов (конкурентное/неконкурентное/аллостерическое связывание). Применение методов генной инженерии и сайт-направленного мутагенеза позволило подтвердить предположения о сайте связывания лигандов на рецепторном белковом комплексе, сделанные на основе расчетных и экспериментальных методов.

Результаты работы являются приоритетными, работа выполнена на высоком научном уровне. Диссертация написана хорошим языком и практически не

содержит опечаток, рисунки хорошо иллюстрируют текст. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Результаты работы были опубликованы в 5 рецензируемых международных журналах и одном российском, а также были представлены в виде постеров и устных сообщений на двух международных и двух отечественных конференциях.

Несмотря на отмеченные выше достоинства работы, стоит выделить и несколько недочетов.

1) Краткость изложения раздела «Материалы и методы» может вызвать известные неудобства у исследователей, которые захотят использовать предложенные в работе методики.

2) Список сокращений не содержит расшифровки названия лиганда Lynx1.

3) В работе не дается объяснения значений терминов «длинный», «слабый» и «короткий» нейротоксин.

4) Для обоснования связывания альфа-кобротоксина в ортостерическом участке рецептора ГАМК в работе приведены данные мутагенеза. Однако, из других экспериментальных данных следует, что этот нейротоксин способен связываться в аллостерическом участке. Остается неясным, пытался ли Д. С. Кудрявцев уточнить расположение этого аллостерического участка и его специфичность.

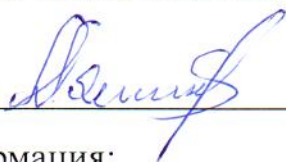
Однако, отмеченные недостатки не умаляют достоинств работы.

Диссертационная работа Кудрявцева Дениса Сергеевича «Новые низкомолекулярные и пептидно-белковые лиганды Cys-петельных рецепторов» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842) для ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой

степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - «Молекулярная биология».

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре Отдела химии физиологически активных веществ ИМГ РАН, протокол №1 от 20 сентября 2016 года.

Заведующий Отделом
химии физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института молекулярной генетики
Российской академии наук
академик РАН, д. х. н. Мясоедов Николай Фёдорович



Контактная информация:

123182 Москва

площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Телефон для справок: (499)196-0000 или (499)196-0006

Адрес электронной почты: img@img.ras.ru