



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12. E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

23.03.2020 № 4.10-48-241

на № _____ от _____

В диссертационный совет
Д 002.019.01

Отзыв на автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
Лебедева Дмитрия Сергеевича

«Природные и синтетические лиганды никотиновых и ГАМК-А рецепторов»

Диссертация Д.С. Лебедева посвящена традиционной и обширной области современной фармакологии, а именно, модуляторам пентамерных лиганд-управляемых ионных каналов. В настоящее время известно огромное разнообразие соединений, воздействующих на эти мишени. Тем не менее поиск и характеристика новых лигандов этих белков остается актуальной задачей, поскольку подавляющее большинство изученных соединений не обладают высокой селективностью или не удовлетворяют другим требованиям, предъявляемым к лекарственным кандидатам. В качестве объектов исследования Д.С. Лебедев выбрал никотиновые ацетилхолиновые и ГАМК_A рецепторы, играющие важную роль в синаптической передаче сигнала между нейронами или от нейронов к мышцам и являющиеся фармакологическими мишенями в ряде заболеваний.

Для характеристики активности лигандов пентамерных рецепторов в качестве основных методов исследования Д.С. Лебедев использовал методы электрофизиологии: технику локальной и двухэлектродной фиксации потенциала. В результате им изучены свойства большого разнообразия соединений — как выделенных из природных источников, так и синтетических. Это компоненты яда жаб и змей, модифицированные токсины моллюсков, синтетические фрагменты белков человека, а также искусственные пептиды и полимеры. Общим признаком исследованных соединений, по мысли автора несущим функцио-

нальную нагрузку, служит наличие остатков аргинина. Именно большое число положительно заряженных остатков в функционально важных участках молекул классических лигандов ацетилхолиновых рецепторов — токсинов змей и конусов — привело к мысли изучить активность олигомеров аргинина. Неожиданно оказалось, что пептиды из восьми или 16 остатков аргинина обладают достаточно высокой ингибиторной активностью в отношении ацетилхолиновых рецепторов.

Работа Д.С. Лебедева производит хорошее впечатление. Пожалуй, наиболее важным достижением стоит считать характеристику активности упомянутых олигомеров аргинина. Установление точного молекулярного механизма действия этих соединений — дело будущего, как и получение высокоаффинных и специфичных соединений такого рода.

К числу недостатков автореферата стоит отнести использование неудачных словосочетаний: «картина поглощения», «электрофизиологические свойства токсина», «константа IC50», «кривые IC50». Из-за выбранного масштаба на приведенной хроматограмме на рисунке 1А значение поглощения для фракций 1 и 2 практически не отличается от базовой линии. Непонятно, как две различные фракции после гель-фильтрации могут давать одинаковую картину на обращенной фазе. На рисунке 5 пептид 6 не выровнен с другими. На стр. 18 опрометчиво утверждается, что размер гуанидиновой группы примерно совпадает с ионным радиусом натрия. На стр. 19 сказано, что максимальная амплитуда тока в контроле составляет 102,9%, однако не объясняется, как была получена данная величина.

Диссертантом опубликованы статьи в престижных профильных научных журналах, в частности, *Molecular Pharmacology* (Д.С. Лебедев первый автор), результаты работы представлены на российских и международных конференциях. Выводы раскрывают основные полученные результаты и не вызывают сомнений. Считаю, что Д.С. Лебедев заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

20.03.2020

Заведующий лабораторией
молекулярных инструментов для нейробиологии ИБХ РАН
к.х.н. А.А. Василевский

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
Тел.: +7 (495) 336-65-40, E-mail: avas@ibch.ru

