

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ

**Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
(ИЭФБ РАН)**

пр. Тореза, д. 44, г. Санкт-Петербург, 194223
тел.: 552-79-01, факс: 552-30-12
e-mail: office@iephb.ru, http://www.iephb.ru
ОКПО 02698559, ОГРН 1027801535728
ИНН/КПП 7802038273/780201001

25.11.2016 № 2 / 7 12

На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»
директор ФГБУН Институт
эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
А.Б.н. Фирсов Михаил Леонидович



25 ноября 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертацию **Кузьменкова Алексея Игоревича**

«Токсины яда скорпионов *Mesobuthus eupeus* и *Orthochirus scrobiculosus*, действующие на калиевые каналы», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

Диссертационная работа А.И. Кузьменкова посвящена исследованию токсинов яда скорпионов, действующих на калиевые каналы. Логически работа состоит из трех основных разделов: а) разработка интерактивной базы данных токсинов скорпионов, действующих на K^+ каналы (www.kaliumdb.org), б) выделение и физиологическая характеристика новых токсинов из ядов двух скорпионов: *M. eupeus* и *O. scrobiculosus* и в) создание химерной молекулы на основе флуоресцентного белка (eGFP) и блокатора K^+ каналов из яда скорпиона *O. scrobiculosus* (OSK1). Формулировка цели и конкретных задачи исследования адекватны и соответствуют содержанию работы.

Диссертационная работа изложена на 160 страницах, содержит 51 рисунок и 17 таблиц, имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: списка сокращений, введения, цели и задач работы, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, выводов, благодарностей и списка используемой литературы, включающего 434 источника. Обзор литературы включает порядка 390 ссылок на оригинальные источники, от классических работ до наиболее недавних публикаций. Построение обзора логичное и включает разделы, посвященные описанию суперсемейства калиевых каналов, разнообразия лигандов этих трансмембранных белков, а также

возможным областям применения полипептидных лигандов. Необходимо отметить удачное использование рисунков и таблиц, помогающих читателю разобраться в тексте.

Глава «Материалы и методы» описывает использованные автором широкого спектра методик: от компьютерного анализа и молекулярного моделирования, до современных биохимических и молекулярно-биологических подходов. В разделе представлены все используемые реактивы, биологические объекты, а также подробно описаны составы всех растворов. Кроме того, в этой главе содержатся все подробности, позволяющие при необходимости воспроизвести поставленные А.И. Кузьменковым эксперименты.

Глава «Результаты» четко соотносится с поставленной целью и задачами исследования. Во-первых, автор подробно описывает процесс создания специализированной базы данных *Kalium*, включающий в себя сбор информации и разработку интерфейса, а также демонстрирует структурные особенности этой базы данных. Во-вторых, А.И. Кузьменков детально демонстрирует результаты работы по идентификации, выделению, биохимической и физиологической характеристике 10 токсинов из яда скорпионов *M. eurus* и *O. scrobiculosus*, действующих на K^+ каналы. Стоит отметить, что 6 молекул были обнаружены в яде этих скорпионов впервые. В-третьих, диссертант представляет стратегию создания нового биомолекулярного инструмента на основе химеры токсина скорпиона и флуоресцентного белка, начиная от дизайна молекулы, заканчивая применением полученного инструмента для локализации и визуализации K^+ каналов. В главе «Обсуждение» автор проводит анализ полученных результатов по всем направлениям и сопоставляет их с современными литературными данными. Кроме того, А.И. Кузьменков обозначает возможный вектор будущих исследований на основе результатов диссертации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Результаты работы и представленные выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Автореферат полно отражает содержание, основные результаты и выводы диссертации. Диссертационная работа А.И. Кузьменкова соответствует заявленной специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

По материалам диссертации опубликовано пять статей в ведущих научных журналах, среди которых: *Scientific Reports*, *Journal of Biological Chemistry* и *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. Результаты работы докладывались на 11 зарубежных и российских конференциях.

Результаты, полученные А.И. Кузьменковым, могут быть использованы для научных исследований в различных институтах РАН (например, Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Институте белка и Институте биохимии им. А.Н.Баха), на химическом факультете и в Институте физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, а также в других профильных научных учреждениях.

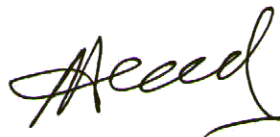
Необходимо особо отметить как достоинство диссертационной работы использование большого числа разных методик, включающего практически весь доступный на сегодняшний день спектр подходов к изучению токсинов и их взаимодействий с каналами-мишенями. Это было достигнуто за счет широкого сотрудничества с научными коллективами, как в РФ, так и за рубежом. Именно это позволило в рамках диссертационной работы решить ряд последовательных задач и получить нетривиальные результаты, значимость которых выходит за рамки обычных работ на соискание степени кандидата наук.

Вместе с тем, текст диссертации не свободен от недостатков. Основным недостатком представляется не вполне удачная конструкция обзора литературы. Большое внимание уделено подробной классификации калиевых каналов и их лигандов. Такая конструкция была бы уместна для классической фармакологической работы. Однако в данном исследовании проблемы разнообразия каналов и селективность действия практически не затрагиваются. Напротив, проблемы, связанные с биоинформатикой, скрининговыми технологиями практически не рассматриваются. А ведь это существенная часть работы. В качестве второго замечания можно отметить, что разные части работы не всегда увязаны между собой в тексте диссертации. В результате общую логику работы, мотивацию конкретных исследований и выводы отслеживать довольно трудно. Данные замечания относятся к тексту диссертационной работы и не умаляют достоверности и значимости полученных результатов.

В целом, диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), а ее автор, Алексей Игоревич Кузьменков, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на семинаре лаборатории биофизики синаптических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, протокол № 2 от 24 ноября 2016 г.

Заведующий лабораторией биофизики синаптических процессов ФГБУН ИЭФБ РАН, заместитель директора ФГБУН ИЭФБ РАН, д.б.н., чл.-корр. РАН, Д.Б. Тихонов



«Подпись Д.Б. Тихонова заверяю»
Ученый секретарь ФГБУН ИЭФБ РАН,
к.б.н. Ребане Е. Н.



194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44
Телефон: (812) 552-79-01
Email: office@iephb.ru
Сайт: www.iephb.ru

