

**Отзыв на автореферат диссертации Спировой Екатерины Николаевны  
«Анализ мышечных и нейрональных никотиновых рецепторов  
сочетанием кальциевого имиджинга и электрофизиологии»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по  
специальности 03.01.03 – Молекулярная биология**

Диссертационная работа Спировой Е.Н. посвящена изучению никотиновых ацетилхолиновых рецепторов мышечного и нейронального типов. Различные подтипы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вовлечены в процессы передачи нервного сигнала, клеточных сигнальных каскадов, воспаления и т.д. Огромный спектр функций никотиновых ацетилхолиновых рецепторов позволяет рассматривать их как потенциальные терапевтические мишени при лечении многих заболеваний. Никотиновые рецепторы относятся к группе лиганд-управляемых ионных каналов, и их функциональное состояние зависит от типа связанного лиганда. Изучение новых лигандов и механизмов их действия на никотиновые рецепторы представляется весьма актуальным, т.к. эти знания являются фундаментальной базой в процессе создания лекарственных соединений для лечения патологических состояний, связанных с нарушением функционирования рецепторов.

Исследование, выполненное Екатериной в рамках ее диссертационной работы, можно поделить на несколько смысловых частей. Первая из них посвящена разработке метода кальциевого имиджинга с флуоресцентным генетически-кодируемым кальциевым сенсором Case12 для изучения специфичности мышечного  $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$  и нейронального  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а также их мутантных форм. Думаю, разработанный диссертантом метод найдет применение в научных исследованиях, связанных как с изучением структурных особенностей мышечного  $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$  и нейронального  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а также в скрининговых исследованиях потенциальных лигандов этих подтипов рецепторов.

Во второй части при помощи сайт-направленного мутагенеза, кальциевого имиджинга и электрофизиологического анализа Екатерина идентифицировала положение аминокислотного остатка лиганд-связывающего участка нейронального  $\alpha 7$  никотинового рецептора, замена в котором на соответствующий остаток  $\alpha 9$  приводит к значительному снижению способности мутантного рецептора связывать ацетилхолин и эфир батидин. Выяснение структурных основ фармакологических различий для высокомолекулярных  $\alpha 7$  и  $\alpha 9$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов прояснит некоторые новые аспекты функционирования данных подтипов никотиновых рецепторов и прояснит их роль в развитии заболеваний.

И, наконец, в третьей части своего исследования Спирова Е.Н. тестирует потенциальные природные и синтетические лиганды никотиновых рецепторов. Для новых соединений диссертант изучила их механизм действия на никотиновые рецепторы. При создании лекарственных препаратов особое внимание уделяется селективности их действия на терапевтическую мишень. Поэтому, среди новых соединений, изученных диссертантом, наиболее интересные, на мой взгляд, результаты были получены для природных структурных аналогов *d*-тубокурарина, ВВ1QA1 и ВВ1QA2. Все три вышеупомянутые соединения эффективно блокируют мышечный  $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$  и нейрональные  $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 2$ ,  $\alpha 9\alpha 10$  никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Но, несмотря на высокое сходство их химических структур, для ВВ1QA1 и ВВ1QA2 было показано, что они значительно хуже, чем *d*-тубокурарин, блокируют другие родственные 5-HT<sub>2A</sub>-петельные рецепторы, а именно серотониновый 5-HT<sub>2A</sub> рецептор и рецептор гамма-аминомасляной кислоты ГАМК<sub>A</sub>. Т.о. алкалоиды ВВ1QA1 и ВВ1QA2 имеют большую специфичность действия на никотиновые рецепторы, чем *d*-тубокурарин.

Автореферат написан хорошим научным языком, имеет много иллюстративного материала. В тексте автореферата я не нашла опечаток. Думаю, что внимательное прочтение автореферата дает полное представление о диссертации Спировой Е.Н.

Диссертационная работа Спировой Екатерины Николаевны «Анализ мышечных и нейрональных никотиновых рецепторов сочетанием кальциевого имиджинга и электрофизиологии» представляет собой хорошо спланированное, цельное научное исследование по актуальной тематике. Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне, были получены уникальные результаты, которые были опубликованы в 6 международных рецензируемых изданиях (PLoS One 2019, J Med Chem. 2019, PLoS One 2017 (две публикации), Toxicon 2016, Eur J Med Chem 2016).

Таким образом, диссертационная работа Спировой Екатерины Николаевны 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 кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

*Сеферян*

Сеферян Карина Рубеновна, к.б.н., научный сотрудник  
кафедры биохимии биологического факультета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12  
Тел. (495) 939-39-55. E-mail: seferian@mail.ru

Подпись к.б.н. Сеферян Карины Рубеновны «Удостоверяю»  
Ученый секретарь биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова  
Петрова Елена Вячеславовна

