ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Василевского Александра Александровича
«Токсины паукообразных: многообразие, фундаментальные и прикладные аспекты»,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 1.4.9 — Биоорганическая химия

Диссертация А. А. Василевского посвящена исследованию природных токсинов паукообразных – соединений, представляющих исключительный интерес как для биоорганической химии, так и для физиологии нервной системы. Однако научное содержание работы существенно шире характеристики состава ядов. Её важнейшая особенность состоит в последовательном переходе от поиска и установления структуры новых молекул к выяснению механизмов их действия и, далее, к созданию селективных инструментов исследования ионных каналов и рецепторов. Именно такая логика объединяет весьма разнообразные результаты, изложенные в автореферате.

Масштаб выполненной работы впечатляет. Исследован состав яда шести видов пауков и двух видов скорпионов, установлены последовательности сотен токсинов, получены и функционально охарактеризованы многочисленные природные и рекомбинантные пептиды. При этом ценность диссертации, на мой взгляд, определяется не только объёмом экспериментального материала, но прежде всего результатами, изменяющими возможности изучения конкретных молекулярных мишеней.

К числу таких результатов относится создание селективных лигандов потенциал-чувствительных калиевых каналов. Сочетание изучения природных токсинов, молекулярного моделирования и направленного изменения аминокислотной последовательности позволило не просто улучшать аффинность известных блокаторов, но и менять их изоформную селективность. Особенно показателен подход с использованием структуры защитных пептидов растений – α-гарпининов – в качестве каркаса для конструирования новых блокаторов Kv-каналов, включая высокоаффинный лиганд Kv1.6. Важным самостоятельным результатом является и создание базы данных Kalium, систематизирующей сведения о пептидных лигандах калиевых каналов.

Существенный интерес представляют исследования натриевых каналов. Установление особенностей действия токсина Hm-3, взаимодействующего с потенциал-чувствительным доменом I, и обнаружение его способности подавлять патологические ω-токи мутантных каналов Nav1.4 открывают принципиально новое направление поиска средств коррекции некоторых наследственных каналопатий. В этих результатах особенно важна связь между детальным исследованием молекулярного механизма и конкретной физиологической проблемой.

Особо хотелось бы отметить открытие пуротоксинов — природных пептидных модуляторов пуринергических P2X3-рецепторов. На мой взгляд, это один из наиболее значимых результатов диссертации. Здесь убедительно прослежена вся исследовательская цепочка: выделение и структурная характеристика соединений, анализ их действия на рекомбинантные рецепторы и чувствительные нейроны, а затем проверка антиноцицептивной активности в нескольких моделях боли. Существенно, что в автореферате представлены также данные об отсутствии анальгетического эффекта PT6 у мышей с выключенным геном P2rx3, что серьёзно укрепляет вывод о роли именно этой молекулярной мишени. Результаты по влиянию PT6 на вкусовые предпочтения животных дополнительно подчёркивают прикладной потенциал направления, хотя, разумеется, не заменяют дальнейшей оценки безопасности.

С позиции экспериментальной нейрофизиологии особенно близок ещё один цикл исследований: изучение взаимодействия ацилполиаминов с кальций-проницаемыми AMPA-рецепторами и создание на этой основе светоуправляемых поровых блокаторов. Определение структур комплексов рецептора с аргиопином и его аналогами позволило перейти от эмпирического поиска соединений к рациональному проектированию фоточувствительных лигандов. Принципиально важно, что действие соединений серии ABSP исследовано не только на модельных рецепторных системах, но и на нативных рецепторах нейронов, а применимость подхода показана в препаратах нервной ткани. Для физиологии это уже не просто новая молекула, а способ пространственно-временного управления определённым компонентом возбуждающей передачи.

Работу дополняют результаты по модульным токсинам, мембрано-активным пептидам и флуоресцентным конструктам на основе нейротоксинов, предназначенным для визуализации ионных каналов и рецепторов. Эти исследования показывают, что природное разнообразие токсинов рассматривается автором не как самоцель, а как источник структурных решений для новых исследовательских технологий.

Следует подчеркнуть высокий методический уровень исследования: в нём объединены методы выделения и структурной характеристики соединений, молекулярной биологии, рекомбинантной экспрессии, электрофизиологии, структурной биологии и эксперименты на животных. Результаты широко представлены в научной печати: по теме диссертации опубликовано 80 работ, включая 77 статей в рецензируемых журналах; в автореферате также указаны пять патентных заявок.

В целом автореферат производит впечатление цельного научного труда, за которым стоит многолетняя самостоятельная исследовательская программа. Наиболее убедительным свидетельством её значения считаю то, что работа не только расширяет каталог известных природных веществ, но и предоставляет исследователям новые способы изучения и направленной регуляции функций ионных каналов и рецепторов. Изложенные в автореферате результаты обладают высокой научной новизной, значительной теоретической и практической ценностью и соответствуют профилю специальности 1.4.9 - Биоорганическая химия.

Считаю, что диссертация Василевского Александра Александровича «Токсины паукообразных: многообразие, фундаментальные и прикладные аспекты» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Доктор биологических наук,
заместитель директора по науке,
заведующий лабораторией молекулярных
механизмов нейронных взаимодействий
ФГБУН Института эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
_____ А. В. Зайцев

Адрес: 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44
Телефон: (812) 552-30-58; e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru
«6» ноября 2026 г.