

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кульбацкого Дмитрия Сергеевича
"Структурно-функциональные исследования рекомбинантных аналогов белков
человека SLURP-1 и SLURP-2",
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по
специальности 03.01.03 – Молекулярная биология

Диссертационная работа Дмитрия Сергеевича Кульбацкого посвящена описанию молекулярных механизмов действия и исследованию пространственной структуры трехпетельных белков человека – SLURP-1 и SLURP-2. Данные белки присутствуют в различных тканях человека, в т.ч. в эпителиальных тканях и иммунной системе. Показано, что секретируемые белки SLURP-1 и SLURP-2 влияют на рост, миграцию и дифференцировку клеток эпителия, а также участвуют в контроле воспаления и опухолевого роста. Выявлена ко-локализация SLURP-1 и -2 с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR) и показано их модулирующее влияние на функцию этих рецепторов, что дает основание рассматривать эти белки в качестве эндогенных модуляторов nAChR. Однако конкретные механизмы взаимодействия белков SLURP-1 и -2 с их молекулярными мишенями недостаточно ясны. Это определяет актуальность представленной диссертационной работы, в которой проведено исследование механизмов и фармакологии взаимодействия рекомбинантных аналогов белков человека rSLURP-1 и rSLURP-2 с различными типами ацетилхолиновых рецепторов.

Для решения поставленных задач в работе был использован широкий арсенал современных методов молекулярной биологии и структурной биологии.

Полученные автором результаты демонстрируют спектр активности рекомбинантных SLURP-1 и SLURP-2 в отношении никотиновых и, частично, мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. Впервые показано, что rSLURP-1 избирательно взаимодействует с $\alpha 7$ -nAChR, в то время как rSLURP-2 взаимодействует с широким спектром никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. Автором впервые установлена пространственная структура рекомбинантных аналогов SLURP-1 и SLURP-2 и на основании полученных данных высказано предположение о механизмах взаимодействия исследуемых белков с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами.

В работе было показано, что рекомбинантный SLURP-1 обладает антипролиферативной активностью в отношении линии нормальных кератиноцитов человека Het-1A, обусловленной его взаимодействием с $\alpha 7$ -nAChR, в то время как влияние rSLURP-2 на пролиферацию кератиноцитов зависит от типа рецепторов, через которые осуществляется передача сигнала. Автором впервые исследовано влияние рекомбинантных препаратов SLURP-1 и SLURP-2 на пролиферацию опухолевых линий различного происхождения и обнаружена антипролиферативная активность, сопоставимая с специфическим ингибитором $\alpha 7$ -nAChR – бунгаротоксином. Полученные данные интересны

не только с точки зрения фундаментальной науки, но и могут иметь практическое применения при разработке лекарственных препаратов для лечения заболеваний кожи и для контроля роста опухолей эпителиального происхождения.

Таким образом, на основании изложенных в автореферате сведений можно заключить, что работа Д.С. Кульбацкого "Структурно-функциональные исследования рекомбинантных аналогов белков человека SLURP-1 И SLURP-2", является законченной квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме молекулярной биологии, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Дмитрий Сергеевич Кульбацкий заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Заместитель директора по научной работе

Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
заведующий отделом молекулярной нейробиологии,

чл.-корр. РАН, проф., д.б.н.

email: semyanov@ibch.ru

тел.: +79200493529

Семьянов А.В.

Подпись Семьянова А.В. удо

Семьянов А.В.