

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 исследованию фармакологической активности и функциональной роли эндогенных секретируемых трехпетельных белков человека – SLURP-1 и SLURP-2, выявлению их структуры и описанию молекулярных механизмов действия. Эти белки обнаружены во многих тканях человека, включая эпителий и клетки иммунной и нервной системы. Функция этих белков многообразна и недостаточно изучена. 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, электрофизиологии и структурной биологии.

Проведённое автором исследование позволило выявить и охарактеризовать спектр фармакологической активности рекомбинантных SLURP-1 и SLURP-2. Было впервые показано, что rSLURP-1 избирательно взаимодействует с $\alpha 7$ -nAChR, в то время как rSLURP-2 взаимодействует с широким спектром никотиновых и мускариновых холинорецепторов. Фармакологический анализ взаимодействия rSLURP-1 с $\alpha 7$ -nAChR не выявил связывания с ортостерическим сайтом рецептора, на основании чего было высказано предположение о метаботропном механизме передачи сигнала через рецептор.

Интересным и перспективным для дальнейшего развития является раздел работы, посвященный исследованию пространственной структуры и внутримолекулярной динамики исследуемых белков. Автором была подтверждена структурная гомология белков SLURP-1 и -2 и трехпетельных токсинов змей. Выявлена необычная для трехпетельных белков структура SLURP-1, обуславливающая аномальную конформационную пластичность петлевых участков молекулы в растворе, что позволяет предполагать наличие у белка разных мишеней, связанных с передачей сигнала по ионотропному и метаботропному путям.

Важной проблемой, связанной с исследованием функциональной роли белков SLURP-1 и SLURP-2, является выявление участия этих белков в пролиферативной активности клеточных линий различного происхождения. В работе было впервые исследовано влияние рекомбинантных препаратов SLURP-1 и SLURP-2 на пролиферацию клеток аденокарциномы кожи, карциномы молочной железы и аденокарциномы кишечника человека. На линии кератиноцитов человека Het1A показано, что rSLURP-1 обладает антипролиферативной активностью, 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. Полученные данные представляют большой интерес не только с теоретической точки зрения, но важны и для практической фармакологии, поскольку могут быть использованы при разработке лекарственных препаратов для лечения заболеваний кожи и для контроля роста опухолей эпителиального происхождения.

Кроме того, следует отметить, что с дисфункцией холинергической системы связано развитие многих неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, миастения, эпилепсия, табачная и алкогольная зависимость. Учитывая, что белки SLURP-1 и SLURP-2 являются эндогенными модуляторами nAChR, выявление механизмов их взаимодействия с этими рецепторами и регуляции их активности имеет большое значение для понимания патофизиологических процессов, лежащих в основе развития этих заболеваний, и для поиска способов их фармакологической коррекции.

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.

Ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной синаптологии Отдела исследований мозга ФГБНУ "Научный центр неврологии", д.б.н.

И.Н.Шаронова

Подпись Шароновой Ирины Николаевны удостоверяю
Ведущий специалист по управлению персоналом
ФГБНУ НЦН

Л.А. Егорова

Контактные данные организации: 125367 Москва, Волоколамск
e-mail center@neurology.ru; тел.: +7(495) 490-20-09
Лаборатория функциональной синаптологии тел.: +7(495) 917-