

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертной комиссии Диссертационного совета Д.217.013.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научно-исследовательский генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»» по диссертации Кульбацкого Дмитрий Сергеевича на тему «**Структурно-функциональные исследования рекомбинантных аналогов белков человека SLURP-1 и SLURP-2**», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – «Молекулярная биология».

Диссертация выполнена на кафедре биоинженерии Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и в лаборатории инженерии белка Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Научный руководитель – к.б.н., с.н.с. Люкманова Екатерина Назымовна.

Комиссия в составе д.б.н. Вейко В.П., д.б.н. Машко С.В., д.б.н. Брага Э.А. рассмотрела данную работу и пришла к следующему заключению:

1. Тема и содержание данной работы соответствуют профилю Совета. Диссертационная работа может быть принята к защите на диссертационном совете Д.217.013.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научно-исследовательский генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»» (НИЦ «Курчатовский институт» - ГосНИИГенетика).

2. Актуальность темы диссертации определяется важностью изучения механизмов эндогенной регуляции активности никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, которые принимают участие в регуляции различных физиологических процессов. Нейрональные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы вовлечены в регуляцию процессов воспаления, пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, а также участвуют в возникновении и развитии нескольких видов никотин-индуцированного рака. Данная работа посвящена исследованию рекомбинантных аналогов секретируемых трехпетельных белков человека SLURP-1 и SLURP-2, которые были обнаружены в эпителиальных тканях и в клетках иммунной системы. Эти белки участвуют в регуляции гомеостаза эпителиальных клеток, а также в развитии воспалительных процессов, модулируя функцию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов nAChR. Белки SLURP-1

и SLURP-2 вовлечены в патогенез некоторых кожных заболеваний. Так, точечные мутации в гене SLURP-1 и нокаут гена SLURP-2 приводят к развитию различных кератодерм, а гиперэкспрессия SLURP-2 обнаружена при псориазе. Изучение механизмов, лежащих в основе взаимодействия белков SLURP-1 и SLURP-2 с их молекулярными мишенями, представляет интерес не только с фундаментальной, но и с практической точки зрения, т.к. эти белки участвуют в важных физиологических процессах и представляют собой перспективные прототипы для создания новых препаратов для лечения кожных и онкологических заболеваний.

3. В ходе решения поставленных задач был использован широкий спектр методов молекулярной биологии, электрофизиологии и структурной биологии. Все необходимые количественные измерения проводились в повторностях с статистической обработкой результатов.

4. Полученные в ходе выполнения данной диссертационной работы результаты имеют новизну и практическую значимость, что отражено в выводах диссертации. В представленной работе охарактеризован спектр фармакологической активности рекомбинантных SLURP-1 и SLURP-2 в отношении nAChR и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (mAChR) человека. Показано влияние рекомбинантных препаратов SLURP-1 и SLURP-2 на пролиферацию клеточных линий эпителиального происхождения: Het-1A (нормальные кератиноциты), A431 (эпидермоидная карцинома), SKBR3 (карцинома молочной железы), MCF-7 (карцинома молочной железы), A549 (аденокарцинома легкого), HT-29 (аденокарцинома кишечника). Показано, что действие SLURP-1 и SLURP-2 на пролиферацию клеток модельных линий опосредовано рецепторами ацетилхолина. Показано, что рекомбинантный SLURP-1 снижает экспрессию $\alpha 7$ -nAChR в раковых клетках, а также стимулирует секрецию эндогенного SLURP-1 из внутриклеточных депо. Предложен механизм паракринной/аутокринной регуляции гомеостаза клеток эпителия белком SLURP-1. Определена пространственная структура белков SLURP-1 и SLURP-2 и внутримолекулярная динамика в растворе. Предложены модели взаимодействия белка SLURP-2 с различными типами nAChR. Данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, будут интересны не только с точки зрения фундаментальной науки, но, в перспективе, могут быть использованы для разработки новых препаратов для лечения воспалительных заболеваний кожи, ранозаживления, а также для контроля роста опухолей эпителиального происхождения.

5. Диссертационная работа соответствует пунктам 11, 13 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 От 24.09.2013. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, включая 3 статьи в международных

журналах, 1 статью в российском рецензируемом журнале из перечня ВАК, 12 сообщений на международных конференциях. В одной статье Кульбацкий Д.С. – первый автор.

6. В диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов. При использовании результатов работ, выполненных в соавторстве, автор отмечает это обстоятельство. Автореферат и печатные работы полностью отражают основные положения диссертации.

7. Диссертация соответствует пункту 14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013.

8. Диссертационная работа полностью соответствует пункту 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013.

Члены комиссии:

Вейко В.П.

Машко С.В.

Брага Э.А.