

Отзыв

официального оппонента доктора химических наук, профессора
Грина Михаила Александровича на диссертационную работу
Карлова Дмитрия Сергеевича «Моделирование полной структуры
ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая
химия

В настоящее время существует необходимость в создании лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы. Одной из важнейших мишеней для лечения такого рода заболеваний являются глутаматные рецепторы. Вещества, оказывающие ингибирующее действие на NMDA-рецептор, являются потенциальными нейропротекторными средствами, могут выступать как высокоэффективные антидепрессанты. В то же время агонисты данного рецептора могут быть интересны для терапии таких заболеваний как шизофрения. Вещества, потенцирующие AMPA-рецептор, могут использоваться для улучшения памяти и когнитивных функций. В то же время по результатам проведенных к настоящему моменту клинических испытаний становится ясна необходимость применения аллостерических модуляторов для регуляции уровня активации NMDA-рецептора.

Работа Карлова Д.С. изложена на 153 страницах, проиллюстрирована 47 рисунками и 15 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, выводов и списка литературы, состоящего из 250 наименований и приложения, содержащего выравнивание аминокислотных последовательностей для полных структур рецепторов состава GluN1/GluN2B и GluN1/GluN2D.

В обзоре литературы суммированы сведения о структуре и фармакологии глутаматных рецепторов, описано применение методов молекулярного моделирования для изучения структуры и функции глутаматных рецепторов.

Во второй главе автор описывает поэтапную работу с аминоконцевыми доменами NMDA-рецептора. Автором были построены модели пространственной структуры комплексов аминоконцевых доменов для рецепторов состава GluN1/GluN2A, GluN1/GluN2B, GluN1/GluN2C, GluN1/GluN2D. На основании построенных структурных моделей белков и результатов моделирования молекулярной динамики, было предложено

объяснение причины высокой селективности лигандов-аналогов ифенпродила. На основании результатов докинга базы отрицательных аллостерических модуляторов и анализа построенных количественных соотношений «структура-активность» был проведен виртуальный скрининг, позволивший идентифицировать новые структуры лигандов NMDA-рецептора.

В третьей главе описан протокол поиска сайтов связывания лигандов и его валидация на примере лигандов NMDA-рецептора с известными сайтами связывания. Протокол был применен для поиска сайтов связывания, селективных к GluN2C- и GluN2D- содержащим рецепторам, получены данные, согласующиеся с литературными данными по мутагенезу.

В четвертой главе описано применение моделей 3D-QSAR для построения фармакофорной гипотезы для положительных модуляторов AMPA-рецептора. Автором изучено влияние способа расчета зарядов на результаты перекрестного контроля.

В пятой главе изучена возможность прогнозирования активности положительных модуляторов AMPA-рецептора с использованием метода молекулярной динамики. Автором продемонстрирована значимая корреляция между литературными данными по EC_{50} и рассчитанными значениями энтальпии связывания. Следует отметить, что расчет энтропии связывания в газовой фазе не улучшает корреляции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, характеризуется следующим образом: в работе были использованы современные методы молекулярного моделирования, включающие докинг и моделирование молекулярной динамики, изучение количественных соотношений «структура-активность». Проведенная на высоком уровне процедура виртуального скрининга с последующими биологическими исследованиями позволила идентифицировать новые отрицательные аллостерические модуляторы. Достоверность результатов подтверждается как их взаимным согласованием, так и соответствием имеющимся литературным данным. По работе могут быть сделаны следующие замечания и предложены рекомендации:

1. В некоторых случаях сложно интерпретировать рисунки лиганд-рецепторных комплексов.
2. Главы 4 и 5 было бы логично совместить.
3. В некоторых случаях структуры соединений приведены значительно раньше, чем упоминание о них в тексте (например, структуры 58 и 59 приведены на стр 89, а описание докинга для них на стр. 92)

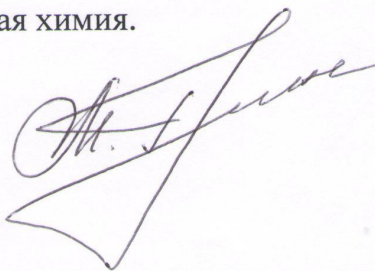
4. Раздел 2.15, посвященный биологическим испытаниям, написан очень кратко. В нем отсутствуют значения IC_{50} для 14-ти отобранных структур, исследованных в данной работе. В том же разделе на стр. 79 находится ссылка на отсутствующую Таблицу 8, которая, по-видимому, должна была включить структуры испытанных веществ и показатели их активности. Вместо этого автор представил структуры этих соединений на следующей странице (стр. 80) без таблицы. Хотелось бы заметить, что именно биологическая активность имеет решающее значение для оценки роли того или иного метода молекулярного моделирования при создании новых лигандов.

Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Она отличается научной новизной, актуальностью и несомненно имеет практическое значение.

Таким образом, диссертационная работа Карлова Дмитрия Сергеевича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний. Работа соответствует паспорту специальности «Органическая химия» в области исследований п. 7, 8 и «Медицинская химия» в области исследований п. 2, 3.

Автор диссертации – Д.С. Карлов заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 - медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Грин Михаил Александрович,
д.х.н., профессор,
ФГБОУВО «Московский технологический университет» (МИТХТ), зам. зав. кафедрой химии и технологии биологически активных соединений
119571, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 86
тел.: +7(495) 246-05-55, эл. почта: michael_grin@mail.ru



Подпись Грина М.А. удостоверяю
Первый проректор



Прокопов Н.И.

В диссертационный совет
Д 501.001.69 по химическим наукам
при МГУ имени М.В. Ломоносова

Я, Грин Михаил Александрович, доктор химических наук, профессор, зам. зав. кафедры химии и технологии биологически активных соединений ФГБОУВО «Московский технологический университет» (МИТХТ), даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Карлова Дмитрия Сергеевича на тему «Моделирование структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

По теме рассматриваемой диссертации имею достаточное число публикаций в рецензируемых научных изданиях, в частности:

1. Пантюшенко И.В., Рудаковская П.Г., Старовойтова А.В., Михайловская А., Абакумов М.А., Каплан М.А., Цыганков А.А., Мажуга А.Г., Грин М.А., Миронов А.Ф. Разработка наноструктурированных ик-фотосенсибилизаторов на основе производных бактериохлорофилла а и наночастиц золота для фотодинамической терапии рака. Биохимия. 2015. Т. 80. № 6. С. 891-902.

2. Акимова А.В., Рычков Г.Н., Грин М.А., Филиппова Н.А., Головина Г.В., Дурандин Н.А., Виноградов А.М., Кокрашвили Т.А., Миронов А.Ф., Штиль А.А., Кузьмин В.А. Комплексообразование с альбумином как фактор фотодинамической активности новых производных бактериопурпуринымида. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2015. Т. 7. № 1 (24). С. 116-123.

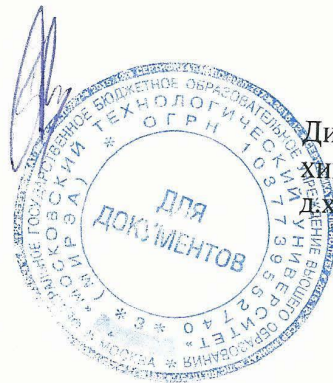
3. Грин М.А., Миронов А.Ф. Химические превращения бактериохлорофилла а и области их медицинского применения. Известия Академии наук. Серия химическая. 2016. № 2. С. 333-349.

Не являюсь членом экспертного совета ВАКа.

Дата

4.04.16

Подпись



Директор Института тонких
химических технологий
д.х.н., профессор Флид В.Р.