

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ имени В.В. ЗАКУСОВА»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)

Балтийская ул., д. 8, Москва, 125315
Тел.: +7(499) 151-18-81, +7(495) 601-23-62 Бухг.: +7(499) 262-12-07, +7(495) 601-22-92 Факс: +7(499) 151-12-61
E-mail: zakusovpharm@mail.ru www.academpharm.ru

ОКПО 01897340 ОГРН 1027739881179 ИНН 7712020313 КПП 774301001

26.04.2016 № 01-226a

На № _____ от _____

Химический факультет
ФГБОУ ВО Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова
Ленинские горы, д.1, стр. 3, г. Москва
119991, ГСП-1 Д 501.001.69
Ученому секретарю, проф., д.х.н.
Т.В. Магдесиевой

**О назначении ведущей организации
по диссертации**

Уважаемая Татьяна Владимировна!

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова согласен выступить в качестве ведущей организации по диссертации Карлова Дмитрия Сергеевича «Моделирование полной структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Приложение: Сведения о ведущей организации по диссертации – 2 экз на 2 листах

ВРИО директора,
член-корр. РАН,
профессор, д.м.н.



Дурнев А.Д.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ имени В.В. ЗАКУСОВА»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)

Балтийская ул., д. 8, Москва, 125315
Тел.: +7(499) 151-18-81, +7(495) 601-23-62 Бухг.: +7(499) 262-12-07, +7(495) 601-22-92 Факс: +7(499) 151-12-61
E-mail: zakusovpharm@mail.ru www.academpharm.ru

ОКПО 01897340 ОГРН 1027739881179 ИНН 7712020313 КПП 774301001

26.04.2016 № 01-226

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО директора

ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Дурнев Андрей Дмитриевич



«26» апреля 2016 года

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе Карлова Дмитрия Сергеевича «Моделирование полной структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Диссертация Карлова Д.С. посвящена применению методов молекулярного моделирования для исследования механизма действия и дизайна новых модуляторов глутаматных рецепторов. Особое внимание уделено предсказанию аффинности положительных модуляторов AMPA-рецепторов с помощью метода молекулярной динамики.

Методы вычислительной химии в последнее время становятся все более и более востребованными для поиска новых биологически активных соединений и позволяют сэкономить время и материальные ресурсы на всех стадиях разработки лекарственных препаратов. К настоящему моменту известны пространственные структуры многих белков, что способствует повышению надежности и точности прогнозов.

Глутаматные рецепторы являются привлекательной мишенью для дизайна низкомолекулярных лигандов из-за своей вовлеченности в развитие таких патологических состояний как шизофрения, перспективно применение лигандов глутаматных рецепторов в качестве антидепрессантов. При гиперактивации NMDA-рецепторов наблюдается явление эксайтотоксичности, приводящее к гибели нервной ткани.

Диссертация изложена на 153 страницах и состоит из введения, 5 глав, содержащих обзор литературы, описание расчетных методов и изложение результатов, списка литературы и приложений. Материал проиллюстрирован 47 рисунками и 15 таблицами. Библиографический указатель содержит 250 цитированных работ.

Во введении сформулирована цель работы и продемонстрирована ее практическая значимость.

Первая глава посвящена подробному обзору литературы по структуре и фармакологии ионотропных глутаматных рецепторов, описано применение методов молекулярного моделирования для дизайна лигандов и изучения механизма их действия.

Вторая глава посвящена применению методов моделирования по гомологии, моделирования молекулярной динамики и метода докинга для изучению механизма действия и способов связывания отрицательных аллостерических модуляторов NMDA-рецептора, действующих на

аминоконцевой домен. Полученные результаты были применены для создания протокола виртуального скрининга методами докинга и фармакофорного поиска, для которого проведена валидация и подобраны оптимальные условия (оценочная функция, структурные ограничения). Экспериментально подтверждена активность некоторых из предложенных структур.

Третья глава посвящена описанию процедуры поиска сайтов связывания лигандов NMDA-рецептора, основанная на поиске всех возможных карманов, с последующим докингом и ранжированием карманов по значению оценочной функции. Автором показано, что полученная процедура позволяет отыскивать истинные карманы связывания для некоторых известных лигандов NMDA-рецептора. Данный подход был применен к лигандам NMDA-рецепторов, селективным к подтипам рецептора, содержащим GluN2C- и GluN2D-субъединицы.

Четвертая глава посвящена описанию построения фармакофорной гипотезы для положительных аллостерических модуляторов AMPA-рецепторов. Вследствие существенной структурной разнородности соединений, осуществляющих положительную модуляцию токов через AMPA-рецептор, было выполнено наложение известных кристаллических структур белок/модулятор, с последующим анализом связи пространственной структуры с модуляторной активностью органических соединений методом CoMFA.

Пятая глава посвящена оценке возможности прогнозирования величины активности положительных аллостерических модуляторов на основании анализа молекулярно-динамических траекторий. Автором найдена корреляционная зависимость между рассчитанными значениями энтальпии связывания лигандов и литературными данными по pEC_{50} .

Завершая анализ работы, можно сказать, что результаты, полученные Карловым Д.С., являются новыми и оригинальными. Работа выполнена на

высоком научном уровне. Диссертация тщательно оформлена, выводы обоснованы, базируются на обширном материале, полученном диссертантом в ходе моделирования, и согласуются с известными экспериментальными данными. Автореферат по содержанию соответствует диссертации.

По работе могут быть сделаны следующие замечания.

1. Текст диссертации изложен грамотно, хотя встречаются отдельные немногочисленные опечатки.

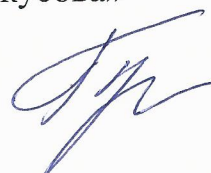
2. В главе 2 в разделе, посвященном исследованиям биологической активности, указано, что было испытано 14 соединений, приведенных в таблице 8. В то же время структуры 14 соединений (соединения 43-56) приведены в этом разделе вне таблицы и упомянуто, что две из них (45 и 48) показали наличие активности. Таблица же в данном разделе отсутствует.

3. На рисунке 41Б на фоне молекулярного поля изображена в качестве примера структура соединения 82, а не 83 (как указано в подписи к рисунку). Это однако не отражается на анализе молекулярного поля и его связи с активностью (поскольку структура приведена исключительно для иллюстрации).

По актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений, достоверности полученных данных и выводов, объему, новизне, теоретической и практической значимости исследований, представленная диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, а ее автор Карлов Дмитрий Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», протокол № 3 от «21» апреля 2016 года.

Руководитель отдела химии лекарственных средств
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., к.х.н.



Т.А. Гудашева



Подпись *Т.А. Гудашевой*
заведующей Ученой секретарь
ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»



(В.А. Кравцова)

СВЕДЕНИЯ

о ведущей организации по диссертации Карлова Дмитрия Сергеевича

«Моделирование полной структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов»

Наименование полное и сокращенное, ведомственная принадлежность	Расположение: индекс, республика, город, адрес и телефон. Структурное подразделение подготовившее отзыв.	Некоторые работы сотрудников структурного подразделения, давшего отзыв, по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»	125315, Москва, ул. Балтийская, 8 Тел.: (+7 499) 151-1881 E-mail: zakusovrham@mail.ru Отдел химии лекарственных средств	<ol style="list-style-type: none">1. Т.А. Гулашева. Стратегия создания дипептидных лекарств // Вестник РАМН. 2011. №7. С. 8-16.2. Т.А. Гулашева, А.В. Тарасюк, С.В. Помогайбо, И.О. Логвинов, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. 2012, Т. 38, № 3, С. 280-290.3. Т.А. Гулашева, И.О. Логвинов, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин. Анализ зависимости антидепрессивного действия лигандов рецепторов TrkB от активации MAP-киназного пути // Доклады академии наук. 2015, Т. 460, № 3, С. 346-348. DOI: 10.7868/S08695652150302514. Т.А. Гулашева, О.А. Деева, Г.В. Мокров, С.А. Яркова, М.А. Яркова, С.Б. Середенин. Первый дипептидный лиганд транслокаторного протейна: дизайн и анксиолитическая активность // Доклады академии наук. 2015. Т. 464, № 3, С. 290-293. 10.7868/S08695652152702495. С.Б. Середенин, Т.А. Гулашева. Создание фармакологически активной малой молекулы, обладающей свойствами NGF // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 6. С. 63-70.

		<p>6. Т.А. Гудашева Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015. № 9. С. 2012-2021.</p> <p>7. Т.А. Гудашева, Р.У. Роварина, Т.А. Антирова, С.В. Середенин A Novel Dimeric Dipeptide Mimetic of the Nerve Growth Factor Exhibits Pharmacological Effects upon Systemic Administration and Has No Side Effects Accompanying the Neurotrophin Treatment // Neuroscience & Medicine. 2014. Vol. 5. P. 101-108</p> <p>8. G.V. Mokrov, O.A. Deeva, T.A. Gudashева, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolol[1,2-а]pyrazine-3-carboxamides // Bioorg Med Chem. 2015 V. 23, №13, P.3368-3378.</p> <p>9. T.A. Gudashева, Р.У. Роварина, Т.А. Антирова, У.Н. Firsova, M.A. Konstantinopolsky, S.B. Seredenin. Dimeric dipeptide mimetics of the nerve growth factor Loop 4 and Loop 1 activate TRKA with different patterns of intracellular signal transduction // Journal of Biomedical Science. 2015. Vol. 22. P.106-116</p>
--	--	--

Ученый секретарь Института,
к.б.н.



Крайнева В.А.