

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карлова Д.С. «Моделирование 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

Актуальность темы диссертационного исследования Карлова Д.С. не вызывает сомнений, так как в настоящее время дизайн новых лекарственных веществ и особенно веществ, регулирующих глутаматергическую систему, имеет огромное значение. Глутаматергическая система является основной системой возбуждения организма и участвует в процессах обучения и формирования памяти. Нарушение действия этой системы может привести к развитию различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Хантингтона и других неприятных патологий. Однако нарушения в глутаматергической системе можно нивелировать с помощью разумного регулирования системы лекарственными веществами. В настоящее время известны далеко не все аспекты активации и деактивации ионотропных рецепторов, а создание их селективных модуляторов ещё ожидает решения. Поэтому моделирование структуры NMDA-рецептора и компьютерный дизайн новых модуляторов ионотропных глутаматных рецепторов очень важны, поскольку позволяют существенно экономить время и материальные ресурсы на всех стадиях разработки лекарственных препаратов. Предложенные автором варианты решения обозначенных проблем повышают практическую значимость работы.

Не вызывает сомнений и научная новизна работы.

Как следует из автореферата, структура диссертации соответствует современным требованиям. В главе 1 представлен литературный обзор, в котором отражены современные представления об особенностях структуры глутамат-активируемых ионных каналов и основных сайтах связывания. А также проанализированы данные по моделям QSAR для лигандов и виртуальному скринингу баз органических соединений. В главе 2 описано построение моделей аминоконцевых доменов NMDA-рецепторов. Проведены оценка качества построенных моделей и анализ аминокислотного окружения. Описано моделирование молекулярной динамики для NMDA-рецепторов, поведение лиганда в сайте связывания, а также построение моделей 3D QSAR (CoMFA) для всех трех групп лигандов. Рассчитаны энтальпии связывания лигандов и докинг различных отрицательных модуляторов в сайт связывания ифенпродила. Помимо этого описаны результаты биологических испытаний некоторых лигандов на замещение меченого $[H^3]$ ифенпродила, что позволяет проводить дальнейшие модификации структуры лигандов для улучшения

активности и устранения побочных эффектов. В третьей главе проведен поиск сайтов связывания отрицательных модуляторов NMDA-рецептора, селективных к содержащим субъединицы GluN2C и GluN2D рецепторам. В главе 4 описана методика прогнозирования pEC_{50} для ПАМ AMPA-рецептора и построена фармакофорная гипотеза. В главе 5 приведен протокол расчета значений энтальпии и свободной энергии связывания ПАМ AMPA-рецептора методом MM-GBSA. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Замечаний по работе нет.

Содержание автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертационное исследование Карлова Д.С. «Моделирование структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов», полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 - Органическая химия.

197376, Санкт Петербург,
ул. Ак. Павлова, д.12
8(812)234-32-38
levon-piotrovsky@yandex.ru

Пиотровский Левон Борисович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Институт Экспериментальной Медицины"

Подпись Л.Б.Пиотровского заверяю

подпись



Сведения

Левон Борисович Пиотровский

доктор биологических наук, профессор

Основное место работы:

Заведующий лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Институт Экспериментальной Медицины" (ФГБНУ «ИЭМ»), г. Санкт Петербург.

197376, Россия, г. Санкт Петербург, ул. Ак. Павлова, 12

Тел. 8(812)234-32-38

Основные публикации по теме диссертации:

1. Пиотровский Л.Б., Думпис М.А., Куликов С.В., Литасова Е.В. Протон-чувствительные ионные каналы – новая мишень для терапии боли. // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, вып. 2. С. 1542-1547.
2. Ефремов О.М., Александрова И.Я., Куликов С.В., Лосев Н.А., Пиотровский Л.Б. Влияние ряда производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты на активность рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты. // Экспер. и клин. фарм. 2005. Т. 68, № 1. С. 7-9.
3. Пиотровский Л.Б. (2013) Очерки о наномедицине. СПб.: «Европейский дом», 208 с.