



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук  
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика  
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: [office@ibch.ru](mailto:office@ibch.ru), [www.ibch.ru](http://www.ibch.ru)  
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

28.11.2019 № 155-217.1-974

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**ОТЗЫВ**

на автореферат диссертации Беркут Антонины Анатольевны “Молекулярные основы взаимодействия нейротоксинов паукообразных с потенциал-чувствительными натриевыми каналами”, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика

В представленной работе с привлечением набора различных методов (компьютерное моделирование, электрофизиология, ЯМР-спектроскопия) была сделана попытка выявить главные детерминанты некоторых природных токсинов из яда паукообразных, определяющих эффективность и селективность их действия по отношению к разным изоформам потенциал-зависимых натриевых каналов млекопитающих и насекомых, и предложить молекулярный механизм их действия. Для подтверждения правильности выбора этих функциональных детерминант токсинов и предложенного механизма активации (инактивации) каналов планировалось осуществить направленную модификацию выбранных токсинов с проверкой их активности.

В результате осуществления данной работы А.А. Беркут на основании большой базы данных по  $\alpha$ -токсинам с известным профилем специфичности было выявлено в их структуре два основных функциональных модуля (сердцевинный и специфичности). Было предположено, что селективность действия токсинов в отношении потенциал-чувствительных натриевых каналов млекопитающих и насекомых определяется конформационной подвижностью и гидрофильностью этих модулей, что позволило правильно предсказать селективность некоторых  $\alpha$ -токсинов скорпионов. На основании данного подхода А.А. Беркут было проведено целенаправленное конструирование и получение линейки из 13-ти аналогов  $\alpha$ -подобного токсина ВеМ9 из яда скорпиона *Mesobuthus eupeus* и исследована их функциональная активность на некоторых каналах млекопитающих и насекомых. При этом из мутантов оказался инсектоселективным, а другой стал селективно действовать на каналы млекопитающих, полностью подтвердив правильность предложенной «модульной модели» пространственной структуры  $\alpha$ -токсинов паукообразных. А уточнение сайта связывания  $\alpha$ -токсинов скорпионов с натриевыми каналами позволило предложить разумную модель их связывания, согласно которой молекула токсина динамически взаимодействует сразу с двумя гомологичными повторами канала: сердцевинный модуль токсина взаимодействует с гидрофобным потенциал-чувствительным доменом повтора IV, а более подвижный и гидрофильный модуль специфичности – с более гидрофильными петлями порового домена повтора I.

Вторая часть работы А.А. Беркут была посвящена исследованию ингибитора активации натриевых каналов Nm-3 из яда паука *Heriades melloteei*. Сочетанием методов ЯМР-

спектроскопии и электрофизиологии соискателю удалось впервые доказать сложный механизм взаимодействия токсина с мишенью с участием липидной мембраны и показать селективное воздействие Nm-3 на потенциал-чувствительный домен I одной из изоформ натриевого канала млекопитающих, а также выявить аминокислотные остатки, отвечающие за эти взаимодействия.

Полученные в работе результаты дают в руки новые инструменты исследования потенциал-чувствительных натриевых каналов млекопитающих и насекомых. Большой фармакологический потенциал данной работы был также продемонстрирован А.А. Беркут в серии опытов по ингибированию токсином Nm-3  $\omega$ -токов через одну из изоформ потенциал-чувствительного натриевого канала, содержащего мутации, обнаруженные у больных гипокалиемическим периодическим параличом.

Представленная работа выполнена на современном экспериментальном уровне. Все выводы работы логично вытекают из представленных данных.

В качестве замечаний могу отметить следующие:

1. Не указаны причины выбора для исследований лишь 4-х (из 9-ти известных) изоформ натриевых каналов млекопитающих и одного из насекомых. Соответственно, неплохо было бы ввести в раздел «Актуальность работы» отличия между этими изоформами и их значимость в организме.
2. Необходимо было расшифровать личный вклад автора в проведение экспериментов, поскольку все разделы «Результатов» снабжены пометкой совместной работы с другими научными коллективами.

Анализ автореферата диссертационного исследования А.А. Беркут позволяет заключить, что оно является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой.

Материалы диссертационного исследования достаточно полно представлены в публикациях, включая международные научные издания.

Считаю, что Беркут Антонина Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

Заведующий лабораторией лиганд-рецепторных взаимодействий Института биоорганической химии им. академиков Ю.А.Овчинникова и М.М.Шемякина Российской Академии наук,  
доктор химических наук  
И.Е. Кашеверов  
(Контактный тел.: 8 (495)335 57 33  
Эл. адрес: iekash@ibch.ru)

Ученый секретарь Института биоорганической химии им. академиков Ю.А.Овчинникова и М.М.Шемякина Российской Академии наук,  
доктор физико-математических наук  
В.А. Олейников

