

Отзыв
на автореферат диссертации
Комаровой Маргариты Сергеевны
«Сравнение механизмов действия лигандов ионных каналов семейств *trpv1* и *asic*»
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология

Разработка лигандов ионных каналов, которые играют значительную роль в экспериментальной и клинической фармакологии, представляет собой важную научную проблему. Действие многих препаратов на ионные каналы носит комплексный характер и не может быть описано только мишенью и химическим средством к ней. Более того, даже направленность действия (потенцирование или ингибирование) может меняться в зависимости от ряда условий. Сложность механизмов взаимодействия лигандов с ионными каналами создает ряд проблем при разработке новых соединений, но, с другой стороны, позволяет создавать соединения, проявляющие наибольшее действие в определенных условиях. Это чрезвычайно важно для создания медицинских препаратов, которые были бы способны воздействовать именно на патологические процессы, минимально меняя нормальную функцию. В связи с этим представленная в диссертационной работе задача, посвященная изучению механизмов действия лигандов рецепторов семейств TRP и ASIC является, безусловно важной и актуальной.

TRPV1-рецептор (ваниллоидный рецептор 1) представляет собой «клеточный сенсор», отвечающий на различные изменения внешней и внутренней среды (химические вещества, температура, давление/растяжение, изменение pH и т.д.). Ещё одним типом ионных каналов, реагирующих на изменение кислотности среды, являются каналы семейства ASIC (acid-sensitive ion channels). ASIC-каналы экспрессируются преимущественно в нейронах центральной и периферической нервных систем. Эксперименты на нокаутных животных показали, что рецепторы этого семейства задействованы в реализации различных физиологических и патофизиологических состояниях организма: синаптической пластичности, памяти, обучения, страха и тревожности, восприятия боли, эпилепсии и т.д.

В представленном исследовании автором показано, что действие лигандов TRPV1-рецепторов зависит не только от природы активирующего стимула, но и от концентрации активирующего агента. Было выявлено, что при низкой концентрации активирующего агента пептиды главным образом потенцируют ответы TRPV1-рецепторов, тогда как при увеличении концентрации активирующего агента потенцирующий эффект пропадает или меняется на ингибирующий в случае активации капсаицином. Объединяя полученные результаты относительно лигандов TRPV1-рецепторов двух структурных классов,

взаимодействующих с различными сайтами рецептора, автор сделал вывод о том, что действие лиганда, связывающегося с одним сайтом, зависит от действия активатора, связывающегося с другим сайтом связывания.

Исследование, выполненное автором работы с использованием лигандов ASIC-каналов показал, что суммарное действие является сложением нескольких независимых эффектов за счет связывания лигандов с несколькими сайтами рецептора. Направленность результирующего действия (потенцирование или ингибирование) зависит как от соотношения сродства лигандов к этим сайтам, так и от условий активации канала и аппликации лиганда.

Несмотря на все достоинства работы, есть один вопрос. Известно, что работа TRPV рецепторов зависит от температуры, а судя по методическому разделу все эксперименты выполнялись без термостабилизации, при комнатной температуре 21-25 °С. Насколько можно пренебречь воздействием температуры в этом диапазоне на исследуемые эффекты, и не может ли разнонаправленность эффектов агонистов TRPV рецепторов в разных экспериментах объясняться температурными эффектами?

Анализ представленной работы позволяет заключить, что работа «Сравнение механизмов действия лигандов ионных каналов семейств *trpv1* и *asic*» является законченной квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме нейрофизиологии, и отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Комарова М. С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

и.о. заведующего лабораторией
биофизики синаптических процессов
отдела медико-биологических исследований
КИББ ФИЦ КазНЦ РАН,
старший научный сотрудник,
кандидат биологических наук
e-mail: samid75@mail.ru
+79172750806



Д.В. Самигуллин

