



Федеральное агентство научных организаций (ФАНО 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, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

№ _____

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Владислава Викторовича Балаева**
«Субстратная специфичность нуклеозидфосфорилаз NP-II семейства по результатам
рентгеноструктурного анализа и компьютерного моделирования»,
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности 01.04.18 – кристаллография, физика кристаллов

Диссертация В.В. Балаева посвящена исследованию структуры и механизма катализа нуклеозидфосфорилаз. В настоящее время достаточно хорошо изучены ферменты, относящиеся к семейству NP-I, а именно тримерные и гексамерные пуриновые нуклеозидфосфорилазы. Ферменты семейства NP-II, образующие гомодимеры, изучены хуже. Работа В.В. Балаева восполняет этот пробел и представляет ценность с точки зрения наших представлений о целой группе белков, играющих важную роль в метаболизме нуклеотидов и азотистых оснований. В свою очередь, практическая значимость диссертации заключается в возможности использования полученных структурных данных для разработки специфичных лигандов нуклеозидфосфорилаз как прототипов лекарственных препаратов. По сути, в этом и состоит главный результат работы В.В. Балаева: получены структурные данные достаточно высокого качества, позволяющие вести дальнейшие исследования нуклеозидфосфорилаз как возможных терапевтических мишеней.

Я ознакомился с авторефератом диссертации и хочу остановиться на замечаниях.

1. Главный недостаток представленного автореферата, на мой взгляд, заключается в стремлении сделать окончательный вывод о субстратной специфичности ферmenta или механизме катализа, основываясь исключительно на данных молекулярного моделирования. На современном этапе развития моделирование, даже с использованием квантовомеханических подходов, представляет собой инструмент предсказательный, его результаты непременно требуют экспериментальной проверки. Поэтому многочисленные «показано», «установлено», «определен» в соответствующих местах должны быть заменены и пониматься

как «предположено».

2. Автор уделяет много внимания моделированию «открытой» и «закрытой» конформации нуклеозидфосфорилаз, однако не ясно, каково функциональное значение этих конформаций и почему. То же касается результатов моделирования фосфат-аниона, связанного в активном центре ферментов: соответствующей иллюстрации не приводится, поэтому трудно разобраться, о частичном заряде какого атома кислорода идет речь при обсуждении предполагаемого механизма катализа.

3. В.В. Балаев предполагает возможность прохождения реакции, катализируемой тимидинфосфорилазой, по механизмам S_N1 и S_N2 в зависимости от субстрата. Это достаточно смелое предположение. Если я правильно разобрался, то в литературе имеет место консенсус в отношении пуриновых нуклеозидфосфорилаз из семейства NP-I, в случае которых убедительно продемонстрирован S_N1 -механизм. В отношении тимидинфосфорилазы имеются противоречивые данные. Так или иначе для обоснованного вывода касаемо механизма нуклеофильного замещения необходимы соответствующие эксперименты, в частности, рекомендуется оценка кинетического изотопного эффекта.

4. Наконец, построение автореферата для меня несколько необычное. Возможно это связано с различием традиционных для разных школ или областей знаний требований к оформлению. Так или иначе, результаты зачастую представлены лишь в виде ссылки к полному тексту диссертации, что затрудняет оценку адекватности выводов, которые делаются на их основе. Цель и задачи сформулированы в явном виде, а вот выводы включены в положения, выносимые на защиту, и «Основные результаты и выводы», что затрудняет их сопоставление с исходными задачами.

Высказанные замечания не снижают общего положительного впечатления от работы. Диссертация В.В. Балаева соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям, выдвигаемым на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, с моей точки зрения, заслуживает присуждения ему искомой степени физико-математических наук по специальности 01.04.18 – кристаллография, физика кристаллов.

Отзыв хотелось бы закончить пожеланием автору и его научному руководителю к.ф.м.н. А.А. Лашкову больших творческих успехов.



12 июня 2017 г.

Руководитель группы
молекулярных инструментов для нейробиологии ИБХ РАН,
к.х.н. А.А. Василевский
специальность 02.00.10 – биоорганическая химия
Почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, ИБХ РАН
Телефон: +7 (495) 336-65-40. E-mail: avas@ibch.ru