ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Юлии Алексеевны Дьяковой**
«Самоорганизация белковых молекул при формировании кристаллов и пленок», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности
01.04.18 – кристаллография, физика кристаллов

Диссертация Ю.А. Дьяковой посвящена установлению фундаментальных закономерностей взаимодействия белковых молекул и их самоорганизации при формировании упорядоченных систем на основе применения нового подхода к многомасштабному исследованию механизмов организации и структуры белковых систем в растворах, основанного на применении синхротронных и нейтронных методов и молекулярного моделирования.

Сегодня знание трехмерной структуры белков и их комплексов с целевыми молекулами не только имеет фундаментальное значение для исследования механизмов функционирования живых организмов и вирусов, но и уже является неотъемлемой частью технологических процессов – дизайна и ускоренной разработки терапевтических препаратов и диагностических систем, технологий для сельского хозяйства и промышленной биотехнологии, биоэнергетики; а также новых биоподобных материалов.

В настоящее время наиболее эффективным методом определения трехмерной структуры биомолекул с высоким разрешением является метод рентгеноструктурного анализа (РСА) – более 85% структур в международной базе данных. При этом доля белков, для которых определена трехмерная структура, составляет проценты от количества известных белков.

Основным «узким» местом определения структуры белков методом РСА остается поиск условий кристаллизации, необходимый даже для получения нанокристаллов, который сегодня производится методом проб и ошибок. При этом для оценки результата – образования кристалла – может потребоваться от нескольких часов до нескольких месяцев.

Решение вышеуказанных проблем требует разработки новых методов и подходов к исследованию взаимодействия белковых молекул и механизмов их самоорганизации в упорядоченные системы. Такие подходы и методы должны обеспечить определение с высоким пространственным разрешением структуры не только кристаллов, но и слабоупорядоченных систем, включая растворы.

В связи с вышесказанным, тема диссертационной работы безусловно актуальна, поскольку знание механизмов взаимодействия белков с

компонентами растворов крайне важно для понимания функционирования белков в нативной среде, определения фундаментальных принципов работы «молекулярных машин», а также разработки технологий использования белков как функциональных элементов природоподобных технических систем.

Среди наиболее важных, по моему мнению, результатов диссертационной работы необходимо отметить следующие:

- экспериментальная верификация гипотезы о том, что в процессе кристаллизации формируется промежуточная фаза из специфических 3D-фрагментов структуры кристалла белка лизоцима в кристаллизационном растворе. Экспериментальное подтверждение выявленных принципов самоорганизации белковых молекул в кристалл для других белков: протеиназы К и термолизина.

- разработка подходов, выбор и адаптация экспериментальных и вычислительных методов для изучения самоорганизации белковых молекул в упорядоченные системы, включая разработку методик и измерительных ячеек для обеспечения исследования структуры и динамики растворов, пленок и кристаллов с применением синхротронных и нейтронных методов, а также вычислительного эксперимента по моделированию взаимодействия белковых молекул.

Оригинальность и научная новизна работы, главным образом, заключается в экспериментальном подтверждении и уточнении гипотезы о механизмах формирования белковых кристаллов: зарождению и росту кристалла предшествует образование в растворе его строительных элементов – олигомеров определенного типа – 3D-фрагментов будущей кристаллической структуры исследуемого белка.

Также, развит новый подход к исследованию роли осадителя и механизмов взаимодействия белковых молекул с ионами осадителя при формировании кристаллов.

Разработан и апробирован подход к многомасштабному исследованию механизмов организации и структуры белковых систем, основанный на применении синхротронных, нейтронных методов и молекулярного моделирования.

Исследования Ю.А. Дьяковой являются пионерскими, и при этом имеют практическую значимость, поскольку полученные в работе фундаментальные знания о механизмах самоорганизации белковых молекул позволят разработать принципиально новые подходы к управляемому получению белковых кристаллов и упорядоченных систем.

Предложенный в работе метод ускоренного подбора условий кристаллизации и полученные результаты, составляют основу для формирования технологических процессов дизайна и создания новых лекарственных средств, а также ферментов и других макромолекул для сельского хозяйства, промышленной биотехнологии, создания новых материалов.

Новизна и практическая значимость также подтверждаются наличием трех патентов РФ на изобретение.

Диссертация Ю.А. Дьяковой хорошо структурирована. Она состоит из введения, шести глав, заключения и списка литературы. Материалы, представленные в автореферате, весьма полно и корректно отражают результаты диссертационной работы. Результаты настоящего исследования опубликованы в ведущих российских и зарубежных журналах, а также докладывались на национальных и международных конференциях. Тема диссертации раскрыта и поставленные задачи решены корректно и полностью, а положения, выносимые на защиту, имеют научную новизну и практическую значимость.

В качестве замечания/пожелания следует отметить следующее. Считаю, что в диссертации было бы полезным распространить предложенный в диссертации подход к исследованию механизмов самоорганизации биосистем для исследования других слабоупорядоченных систем, в частности, процессов биоминерализации.

Судя по автореферату диссертация Ю.А. Дьяковой является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне.

Считаю, что представленная работа по своей актуальности, фундаментальности, научной новизне и практической значимости отвечает всем критериям и требованиям раздела II положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор, Дьякова Юлия Алексеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 01.04.18 – кристаллография, физика кристаллов.

Ю.Н.Кульчин
академик РАН,
д.ф.-м.н., профессор
Научный руководитель
ФГБУН Института автоматики