

**Заключение диссертационного совета МГУ.02.03
по диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Решение диссертационного совета от «21» сентября 2020 г. № 37

О присуждении Макаровой Татьяне Михайловне, гражданство РФ,
ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Исследование аллостерических явлений в бактериальной рибосоме методом молекулярно-динамического моделирования» по специальностям 02.00.10 — «Биоорганическая химия» (химические науки) принята к защите диссертационным советом 11 марта 2020 г., протокол № 36.

Соискатель Макарова Татьяна Михайловна, 1991 года рождения, в 2013 г. окончила химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова по специальности «Химия». В 2017 году соискатель окончила аспирантуру Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2020 году Химическим факультетом МГУ имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает в лаборатории Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов научно-образовательного центра «Нанотехнологии» Южно-Уральского Государственного Университета, г. Челябинск в должности младшего научного сотрудника со 2 апреля 2018 года по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре природных соединений Химического факультета Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

Богданов Алексей Алексеевич, доктор химических наук, академик РАН, профессор кафедры химии природных соединений Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова и заместитель директора Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Малыгин Алексей Аркадьевич, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории структуры и функции рибосом Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск,

Миронов Андрей Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва,

Никулин Алексей Донатович, доктор химических наук, руководитель лаборатории структурных исследований аппарата трансляции, заместитель директора Института белка РАН, Пущино,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 10 работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в системах Web of Science и Scopus, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 02.00.10 — «Биоорганическая химия» (химические науки).

1. Shishkina A. V., Makarova T. M., Tereshchenkov A. G., Makarov G. I., Korshunova, G. A., Bogdanov A. A. Modeling interactions of erythromycin derivatives with ribosomes // Biochemistry (Moscow). 2015. Vol. 80, N.11. P. 1500-1507. IF = 1.886

2. Makarov G. I., Makarova T. M., Sumbatyan N. V., Bogdanov A. A. Investigation of ribosomes using molecular dynamics simulation methods // Biochemistry (Moscow). 2016. Vol. 81, N. 13. PP. 1579-1588. — Vol. 81, N. 1. — P. 106-114. IF = 1.886

3. Makarova T. M., Bogdanov A. A. The ribosome as an allosterically regulated molecular machine // Biochemistry (Moscow). 2017. Vol. 82, N. 13. P. 1557-1571. IF = 1.886

4. Makarov G., Makarova T. A noncanonical binding site of chloramphenicol revealed via molecular dynamics simulations // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. — 2018. — Vol. 1862, N. 12. — P. 2940-2947. IF = 3.681

5. Makarova T., Bogdanov A. Allosteric regulation of the ribosomal A site revealed by molecular dynamics simulations // Biochimie. — 2019. — Vol. 167. — P. 179-186. IF = 3.362

Официальные оппоненты представили положительные отзывы о диссертации. Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью и наличием публикаций в области биоорганической химии. Один оппонент является доктором биологических наук, и два — докторами химических наук.

На автореферат диссертации поступил один положительный отзыв от д.б.н., профессора Золотова Николая Николаевича.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой впервые был разработан протокол предварительной оптимизации системы, позволяющий наблюдать воспроизводимые эффекты перераспределений нековалентных взаимодействий внутри целой рибосомы при воздействии тех или иных лигандов. Обнаружено взаимодействие А- и Е-сайтов большой субъединицы рибосомы через спираль Н93 и показано участие в аллостерической связи с А-сайтом межсубъединичных мостов В7а, В2а/д и В3. Также в работе было показано, что сайт связывания С75 Е-тРНК является основным фактором воздействия на А-сайт.

В работе Макаровой Т.М. впервые в молекулярно-динамической модели рибосомы была установлена “закрытая” конформация А-сайта, стерически противоречащая связыванию в ней тРНК. Было обнаружено, что эту конформацию сайт занимает в РЕ-состоянии, значительно в ее сторону он смещается при мутациях А2531U и UU2492-3C, известных своей способностью препятствовать связыванию А-тРНК. Работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных вычислительных методов. Сделанные выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы, обобщают результаты молекулярно-динамического моделирования и имеющиеся в литературе экспериментальные данные и соответствуют поставленным задачам исследования.

Диссертационная работа Макаровой Т.М. соответствует критериям, определенными пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», и представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты:

1. Построенная в данной работе молекулярно–динамическая модель хорошо согласуется с известными экспериментальными данными.

2. Антагонизм между А– и Е–сайтами большой субъединицы рибосомы осуществляется, главным образом, через воздействие, передающееся от С75 Е–тРНК на Н93, имеющую связи как с ПТЦ, так и с А–спиралью.

3. А–сайт большой субъединицы рибосомы может находиться в одной из двух конформаций: “открытой” с выпетливанием Ψ2580 по направлению к РТ или “закрытой”, в которой стэкинг–взаимодействия между G2553-U2554-U2555 препятствуют связыванию тРНК.

4. Конформации межсубъединичных мостов В7а, В2а/d и В3 связаны с состоянием А–сайта, благодаря чему они участвуют в регуляции связывания с этим сайтом тРНК.

5. Переключение А–сайта между обнаруженными “открытой” и “закрытой” конформациями имеет универсальный характер, и, скорее всего, играет ключевую роль в остановке ПТР различными аллостерическими регуляторами.

На заседании 21 сентября 2020 года диссертационный совет принял решение присвоить Макаровой Татьяне Михайловне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 14 докторов наук (по специальности «биоорганическая химия» — 7 человек), участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за — 15, против — 0, недействительных бюллетеней — 0.

Председательствующий
в диссертационном совете
МГУ.02.03 д.х.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.02.03
к.х.н., доцент

21 сентября 2020 г.



Копылов А.М.

Смирнова И.Г.