

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Новичковой Даны Александровны «Молекулярное моделирование структурно-динамических и каталитических характеристик холинэстераз различных типов», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 02.00.15 – Кинетика и катализ.

В диссертационной работе соискатель производит исследование современными методами молекулярного моделирования ферментов, имеющих высокое теоретическое и практическое значение. В качестве объектов исследования выбраны структурно близкие белки из различных организмов-источников.

Актуальность работы не вызывает сомнения, поскольку объекты исследования являются мишенями для большого количества лекарственных препаратов, и прояснение механизмов их работы и способов их стабилизации позволит открыть пути для получения новых лекарственных средств, в том числе от болезни Альцгеймера. Данные, полученные методами молекулярного моделирования, сопоставлялись с экспериментальными данными и соответствовали им, что позволяет судить о достоверности результатов работы.

Автором поставлены амбициозные задачи: 1) Выявление закономерностей формирования четвертичной структуры холинэстераз и близких по структуре белков в зависимости от первичной последовательности белков и динамики мономеров; 2) Сравнение структуры и динамики ферментов одного типа различных организмов на примере АХЭ человека и рыбы; 3) Исследование каталитического механизма медленного гидролиза ривастигмина АХЭ человека и рыбы; 4) Исследование влияния точечных мутаций на структурно-динамические свойства и стабильность активного центра фермента на примере БХЭ человека. В работе уделяется большое внимание методическому аспекту: выбору адекватного набора методов для решения поставленных задач.

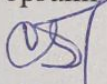
Наиболее интересными, при этом впервые полученными, результатами работы являются: установление влияния определенных процессов динамики бутирилхолинэстеразы на процесс димеризации; расчет профиля свободной энергии перемещения ривастигмина к активному сайту ацетилхолинэстераз *Homo sapiens* и *Torpedo californica*, а также профиля поверхности потенциальной энергии для реакции гидролиза ривастигмина с выводом о различиях в подвижности белков как основном факторе влияния на скорость-лимитирующую стадию процесса; получение метастабильных конформаций нового мутанта бутирилхолинэстеразы, имеющего каталитическую активность по отношению к фосфорорганическим ядам, подтверждающих его оперативность.

Автореферат диссертации ясно изложен и снабжен необходимым иллюстративным материалом. Содержит ряд опечаток, не влияющих на понимание сути работы.

Полнота проведенного исследования, научная новизна и апробация результатов позволяют считать, что диссертационная работа Новичковой Д.А. полностью соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, и соответствует паспорту специальности 02.00.15 – кинетика и катализ, а её автор, Новичкова Дана Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук.

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярного моделирования и направленного синтеза

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук



Свитанько Игорь Валентинович

Контактные данные:

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

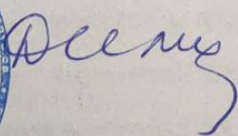
Тел.: +7 (499) 137-87-09, e-mail: svitanko@ioc.ac.ru

Специальность, по которой защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия

Подпись сотрудника Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Свитанько Игоря Валентиновича удостоверяю:

Зам. директора ИОХ РАН

Профессор



А.Д.Дильман