

06.06.2017

## ОТЗЫВ

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

Диссертация Балаева В.В. посвящена актуальной тематике – определению структурных особенностей нескольких ферментов относящихся к нуклеозидфосфорилазам NP-II семейства, выявлению различий в их субстратной специфичности а также подбору потенциальных ингибиторов пиридинфосфорилаз с определенными свойствами. Данные ферменты обладают ангиогенезной активностью, обнаружены во многих раковых клетках, являются регуляторами активности и концентрации химопрепаратов. В настоящее время один ингибитор тимидинфосфорилазы используется в клинической практике, но не оптimalен из-за токсичности. В связи с этим важна разработка ингибиторов этих ферментов, которые могли бы стать прототипами лекарств. Работа представляет собой обширное комплексное исследование, сочетающее рентгеноструктурный анализ нескольких ферментов с компьютерным моделированием, использовавшимся как для определения механизма перехода открытой конформации в закрытую, так и для поиска дополнительных сайтов связывания лигандов. Также методом виртуального скрининга в библиотеке соединений был найден потенциальный ингибитор пиридинфосфорилазы не имеющий сродства к активному центру тимидинфосфорилаз. Проделан большой объем экспериментальной работы, закристаллизовано (с использование автоматизированной системы для кристаллизации) три фермента, для тимидинфосфорилазы *S.turphimurium* получены структуры как апоформы, так и комплексы с несколькими лигандами, решена структура пиридинфосфорилаза *B.subtilis* с сульфат-ионом а также структура уридинфосфорилазы *Y.pseudotuberculosis*. Всего было решено и уточнено 7 структур, все с высоким разрешением (от 2.66 до 1.4 $\text{\AA}$ ), для сбора данных использовалось синхротронное излучение. Структуры депонированы в международный Банк Белковых Данных. Выявлены нюансы функционирования ферментов, обнаружено два дополнительных сайта нуклеозидов один из которых может быть сайтом

ингибиования, а другой способен связывать антибиотик триметопrim. Последнее имеет практическое значение, также как и определение нового потенциального ингибитора. Работа хорошо иллюстрирована, автор использовал для решения поставленных задач современные подходы и программное обеспечение. В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями.

Диссертационная работа Балаева В.В. соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор – Балаев В.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.18 – «Кристаллография, физика кристаллов».

Кандидат физико – математических наук,  
снс Самыгина Валерия Ролановна

подпись Самыгина В.Р.  
заверяю: Земскова А.И.

Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук  
119333, Россия, Москва, Ленинский проспект, дом 59, ИК РАН  
Телефон: +74991353098  
E-mail: lera@ns.crys.ras.ru

