

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Прокофьева Игоря Игоревича

«Селективность пириимидинфосфорилазы холерного вибриона к природным нуклеозидам и ксенобиотикам по результатам рентгеноструктурного анализа и молекулярного моделирования биомакромолекулярных комплексов»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.18 - «Кристаллография, физика кристаллов».

Диссертация Прокофьева И.И. является классической структурной работой по исследованию строения и функций биологических макромолекул и их комплексов, выполненной с использованием метода рентгеноструктурного анализа в качестве основного инструмента построения пространственной структуры. Такие исследования успешно развиваются уже несколько десятилетий, что связано с их всевозрастающей актуальностью, так как только такой подход позволяет получать структурные характеристики исследуемых объектов с наиболее высоким разрешением. В рамках диссертационной работы Прокофьев И.И. получил и проанализировал структуры комплексов уридинфосфорилазы с пятью субстратами прямой и обратной реакции: фосфат-анионом, уридином, урацилом, тимидином, тимином, и двумя псевдосубстратами - цитозином и 6-метилурацилом. Изучение структур указанных комплексов необходимо не только для накопления фундаментальных знаний о природе живой материи, но и ввиду возможности применения полученных результатов в медицине и биотехнологии. Так, ингибиторы уридинфосфорилазы уже сейчас используются для лечения онкологических и бактериальных заболеваний.

Благодаря широкому спектру рассматриваемых структур комплексов и расчетам молекулярного моделирования, автору удалось объяснить различие в сродстве рассмотренных лигандов по отношению к уридинфосфорилазе. Помимо этого, Прокофьевым И.И. выявлены различные конформационные изменения третичной структуры фермента при связывании с разными лигандами, в частности прилежащих к сайту связывания  $\beta$ -тяжей и функционально-значимой петли L11. Информацию об этих перестройках третичной структуры надлежит использовать в дальнейшем при конструировании перспективных аллостерических ингибиторов уридинфосфорилазы.

Цели и задачи, поставленные в работе, диссидентом выполнены. Изложенные в автореферате результаты экспериментальных исследований показывают, что автор не только овладел тонкостями постановки эксперимента и современными методами обработки данных рентгеноструктурного анализа, но и хорошо сочетает их с молекулярным моделированием. Обращает на себя внимание, насколько точная и кропотливая работа по определению трехмерных структур комплексов проведена, в результате чего выявлены тонкие различия между этими структурами на труднодостижимом в белковой кристаллографии уровне разрешения 1 ангстрем.

Данная работа представляет интерес как для дальнейших фундаментальных, так и прикладных исследований. Достоверность и новизна полученных результатов не вызывает сомнений, а сформулированные выводы непосредственно вытекают из результатов работы и абсолютно логичны. Диссертационная работа Прокофьева И.И. является цельным законченным исследованием и соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, а сам диссидент, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.18 - «Кристаллография, физика кристаллов».

научный сотрудник лаборатории высшей нервной

деятельности человека,

Федеральное государственное бюджетное

учреждение науки Институт Высшей Нервной

Деятельности и Нейрофизиологии РАН,

к.б.н.

  
Портнова Галина Владимировна

14 июня 2017 года

117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А.

Тел: 8- 903-125-61-86

e-mail: caviter@list.ru



УДОСТОВЕРЯЮ  
Галина В. Портнова  
Заказ № 12345678901234567890

Галина В. Портнова

Галина В. Портнова