

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Марьясиной Софьи Семеновны** «Структура и функции белка WBSCR27, ассоциированного с синдромом Вильямса», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.9 – «биоорганическая химия» и 1.5.3. – «молекулярная биология»

Диссертационная работа С.С. Марьясиной выполнена в принципиально важной области современных наук, а именно в области исследования структурных и функциональных свойств белков человека в связи с их ролью в развитии патологических процессов.

Актуальность работы сомнения не вызывает. Первичным в понимании механизма “работы” какого-либо белка является знание его структуры с атомарным разрешением. На следующем этапе работы на основе суперкомпьютерных технологий можно с достаточной степенью надежности “вычислить” молекулярный механизм функционирования с идентификацией всех промежуточных соединений и скорости всех элементарных стадий. Это создает бесценную информацию о возможностях регуляции активности, роли единичных замен в рамках представлений о молекулярном полиморфизме человека. Особенно значимы эти работы, если установлено, что тот или иной белок играет большую роль в проявлении и развитии идентифицированных заболеваний. Диссертационная работа С.С. Марьясиной является иллюстрацией и примером именно такого структурного исследования.

Белок WBSCR27 относится к ферментам метилтрансфераз, играющих большую роль в регуляции клеточного метаболизма, при этом показано, что функционирование этого фермента ассоциировано с проявлением синдрома Вильямса.

Диссертантом получен ряд результатов, обеспечивающих наше понимание механизма функционирования этого белка. Однако, на мой взгляд, главным достижением работы является определение структуры белка WBSCR27 в растворе и изучение его конформационно-динамических свойств в апо-форме и в комплексе с S-аденозил-L-гомоцистеином. Обнаружено и детально описано совершенно неожиданное явление, а именно, связывание кофактора вызывает переход с образованием трех дополнительных α -спиралей. Эти α -спирали фактически формируют субстрат-распознающую область белка. Для получения этого результата

автор использовал один из трех основных структурных методов современной белковой науки (рентгено-структурный анализ, криоэлектронная микроскопия и ЯМР). ЯМР-исследование позволяет получить структурированную информацию об объекте в растворе. На основании гетероядерных экспериментов произведено отнесение сигналов ^1H , ^{13}C , ^{15}N атомов белка WBSCR27 в свободном виде и в виде комплекса с S-аденозил-L-гомоцистеином. Отнесение сигналов депонировано в международную базу данных BioMagResBank.

Результатом, вызывающим вопросы, является обнаруженная автором побочная нуклеозидазная активность – медленное (недели!) отщепление аденина от производных нуклеозидов. Может ли этот процесс иметь какое-либо физиологическое значение на фоне “бушующих” ферментативных реакций (миллисекунды!)?

Диссертационная работа С.С. Марьясиной производит впечатление фундаментального, завершенного исследования в высшей степени актуальной области. Диссертант, несомненно, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.9 – «биоорганическая химия» и 1.5.3. – «молекулярная биология».

Научный руководитель ИБХФ РАН,
д.х.н., профессор, член-корр. РАН

С.Д. Варфоломеев