

Отзыв

на автореферат диссертации Макаровой Татьяны Михайловны на тему: «Исследование аллостерических явлений в бактериальной рибосоме методом молекулярно-динамического моделирования», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Диссертационное исследование Т.М. Макаровой посвящено полноатомному молекулярно-динамическому моделированию 70S рибосомы *E.coli* в различных функциональных состояниях для ответа на ряд фундаментальных вопросов о механизме ее функционирования. По результатам проведенной работы показано, что построенная диссертантом молекулярно–динамическая модель хорошо согласуется с известными экспериментальными данными.

Обнаружено, что 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 пептидилтрансферазным центром (ПТР), так и с А–спиралью. А–сайт большой субъединицы рибосомы может находиться в одной из двух конформаций: «открытой» с выпетливанием Ψ2580 по направлению к рибосомному туннелю или «закрытой», в которой стэкинг–взаимодействия между G2553-U2554-U2555 препятствуют связыванию тРНК. Диссертант показала, что конформации межсубъединичных мостов В7а, В2а/д и В3 связаны с состоянием А–сайта, благодаря чему они участвуют в регуляции связывания с этим сайтом тРНК, а переключение А–сайта между обнаруженными «открытой» и «закрытой» конформациями имеет универсальный характер, и, скорее всего, играет ключевую роль в остановке

ПТР различными аллостерическими регуляторами.

В ходе выполнения диссертации был отработан протокол подготовки системы 70S рибосомы *E. coli* для молекулярно-динамического моделирования, смоделировано поведение рибосомы в растворе при 310K в ее аллостерически антагонистичных состояниях, выявлены основные различия в нековалентных взаимодействиях остатков РНК между описанными состояниями и предложен механизм передачи аллостерического сигнала.

Кроме того были изучены: влияние пептида в рибосомном туннеле (РТ) на состояние Е-тРНК в молекулярно-динамической модели; влияние мутаций аллостерических ингибиторов связывания с тРНК.

Получено общее представление о механизме инактивации А-сайта и смоделированы содержащие антибиотики комплексы рибосомы, связывающиеся в РТ и выявлен механизм их воздействия на А-сайт и ПТЦ.

Найденные Т.М.Макаровой в ходе молекулярно-динамического моделирования переключения конформации А-сайта очевидно могут быть задействованы в аллостерической остановке синтеза пептидной цепи.

При изучении влияния антибиотиков показано, что лактонное кольцо эритромицина встраивается между остатками A2058 и A2059 23S рРНК, углеводный заместитель дезозамин фиксирует положение антибиотика водородными связями с A2058, а кладиноза, согласно структурным данным, свободно располагается в просвете туннеля. Однако, удаление этого углеводного остатка, равно как и мутации по остаткам G2505 и C2610, не взаимодействующим с эритромицином согласно структурным данным, но наиболее близко расположенным к кладинозе, предотвращают

взаимодействие антибиотика со стоп–пептидом.

Аллостерическое влияние другого антибиотика хлорамфеникола было исследовано не в том положении на рибосоме, которое чаще всего встречается в структурных данных, а в найденном методами докинга и молекулярной динамики положении, в котором антибиотик располагается между $\Psi 2504$ и $U2506$ и образует с ними стэкинг-контакты. Такое расположение антибиотика, по мнению диссертанта, значительно лучше объясняет биохимические данные и не противоречит, в отличие от ранее известного на первых циклах лонгации.

Влияние исследованных антибиотиков в РТ простирается далеко за его пределы, что говорит о глобальном характере аллостерических явлений в рибосоме.

Полученные Т.М.Макаровой результаты исследования достоверны, обработаны современными методами и адекватно интерпретированы. Достоверность результатов не вызывает сомнений.

Оформление автореферата соответствует предъявленным требованиям. В автореферате последовательно изложены полученные в ходе работы результаты. Сформированы обоснованные выводы. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.10 – «биоорганическая химия» по химическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6

Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Т.М.Макарова заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «биоорганическая химия».

Главный научный сотрудник лаборатории
психофармакологии, д.б.н., профессор

Золотов

Золотов Николай Николаевич

тел.: (910)406-63-22, e-mail: zolotovnn@gmail.com

125315, Москва, ул Балтийская, д.8 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова» Телефон: +7(499)151-18-81; Факс: +7(499)151-12-61)

Подпись д.б.н Н.Н.Золотова подтверждаю



Начальник отдела кадров

С.М. Качалова

С.М. Качалова