

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Минеева Константина Сергеевича "Разработка методов ЯМР-спектроскопии и их применение для исследования олигомеризации мембранных белков", представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 "биоорганическая химия".

Пространственная структура мембранных белков привлекает особый интерес в современной химии и биологии. Знания о третичной структуре белков позволят предложить более эффективные подходы к поиску новых лекарственных средств, а также к решению проблем белковой инженерии. С фундаментальной точки зрения, пространственные структуры должны прояснить основы молекулярных механизмов функционирования различных белковых систем. При этом, определение трехмерной структуры мембранного белка - совсем не тривиальная задача, в силу сложностей с кристаллизацией таких объектов, а также с необходимостью обеспечить адекватное мембраноподобное окружение. Поэтому, одним из перспективных направлений исследований является развитие методов ЯМР-спектроскопии для изучения структуры мембранных белков.

В диссертации Минеев К.С. ставит перед собой и решает четыре важных задачи, связанных с разработкой новых методов для изучения структуры и стабильности олигомеров мембранных белков на основе ЯМР-спектроскопии высокого разрешения. Автор исследует структуру частиц в растворах мембраноподобных сред, предлагает методы определения структуры олигомеров мембранных белков, а также подходы к измерению свободной энергии димеризации/олигомеризации. Наконец, предложенные методики применяются для изучения структурной организации не только небольших трансмембранных пептидов, но и крупных фрагментов клеточных рецепторов, содержащих несколько доменов, а также одного полноразмерного мембранного белка. Среди результатов, представленных Минеевым К.С., можно выделить систематичное исследование структуры различных фосфолипидных бицелл, которое позволяет рационально планировать свойства мембранного окружения при исследованиях мембранного белка, новые составы бицелл, которые могут сохранять нативную укладку водорастворимых доменов мембранных белков. Более 10 пространственных структур мембранных доменов, определенных с использованием разработанных автором подходов, позволили достичь понимания базовых принципов взаимодействия между трансмембранными α -спиралями в мембранных белках, построить модели некоторых клеточных рецепторов в активном состоянии. С помощью методов измерения свободной энергии олигомеризации проведено исследование влияния точечных мутаций и свойств мембранного окружения на структуру и стабильность димеров трансмембранных доменов рецепторных тирозинкиназ.

Исследование примембранных регионов и двухдоменных конструкций рецептора p75NTR позволило установить взаимосвязь между состояниями доменов белка и по-новому взглянуть на механизмы его активации.

В целом, необходимо отметить, что в диссертации Минеева К.С. представлен практически полный набор новых методологических разработок, необходимый для изучения структуры и других свойств олигомеров мембранных белков при помощи ЯМР-спектроскопии в растворе, создается новое направление. Польза от исследования для развития ЯМР-спектроскопии и структурной биологии не вызывает сомнений. Отмечу, что работа выполнена на высоком профессиональном уровне и самом современном оборудовании, что подтверждается списком опубликованных автором статей в научных изданиях. Реферат прекрасно оформлен и полностью отражает суть проведенных исследований. Результаты изложены убедительно, выводы обоснованы и не вызывают сомнений. Считаю, что Минеев Константин Сергеевич безусловно достоин присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 "биоорганическая химия".

Зав. Лабораторией ядерного
магнитного резонанса
НИИ ФОХ ЮФУ
кандидат химических наук

Г.С. Бородкин

Научно-исследовательский институт физической и органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Южный федеральный университет".

344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

тел. (863) 243 38 94, факс: (863) 243 46 67,

эл. адрес: nmr@ipoc.sfeu.ru; <http://www.ipoc.sfeu.ru>

Подпись Г.С. Бородкина заверяю
Директор НИИ ФОХ ЮФУ,
доктор химических наук



А.В. Метелица