

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
Варфоломеевой Ларисы Александровны

«Структурное исследование трехъядерного медного центра
тиоцианатдегидрогеназы»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.4. Биохимия

Медьсодержащие ферменты являются участниками широкого спектра биологических процессов, включая клеточное дыхание и транспорт кислорода, и для выполнения своих функций содержат в качестве кофакторов медные центры различного состава и строения. К таким ферментам относится бактериальная тиюцианатдегидрогеназа (TcDH), которая является объектом изучения в диссертационной работе Варфоломеевой Ларисы Александровны. TcDH катализирует реакцию окисления тиюцианата с помощью трехъядерного медного центра, исследования которого были затруднены из-за недостаточного качества дифракционных свойств кристаллов и, как следствие, структурных данных.

В связи с чем, первым этапом работы диссертанта была задача по оптимизации условий кристаллизации кристаллов TcDH из бактерии *Thioalkalivibrio paradoxus* для получения рентгеноструктурных данных надлежащего качества, необходимых для правильной интерпретации карт электронной плотности активного центра фермента. Однако поставленную задачу удалось решить только при смене объекта на TcDH из бактерии *Pelomicrobium methylotrophicum*, кристаллы которой давали дифракционную картину с атомным разрешением. Благодаря высокому качеству дифракционных данных впервые были охарактеризованы две конформации TcDH (открытая и закрытая), описана координация ионов меди медного центра TcDH и выявлено несколько его состояний, установлена структура комплекса TcDH с ингибиторами тиомочевинной и селеноцианатом. Высокая детализация карт электронной плотности позволила предположить степени окисления ионов меди медного центра, что далее подтверждали методом ЭПР-спектроскопии. Методом точечного мутагенеза подтверждена важность некоторых аминокислотных остатков активного центра для осуществления каталитической реакции TcDH. По результатам работы одиннадцать пространственных структур (8BPN, 8P3L, 8P3M, 8Q9X, 8Q9Y, 8YOU, 8YU5, 8YU6, 8Z75, 8Z76, 8Z77) были депонированы в банк данных PDB. Завершающей точкой в исследовании является формулировка и уточнение стадий связывания субстрата тиюцианата в активном центре и нуклеофильной атаки. Диссертационная работа Варфоломеевой Л.А. внесла существенный вклад в развитие представлений о структуре и функциях медных центров ферментов, что имеет фундаментальное значение для биохимии и структурной биологии.

Методы исследования, используемые автором, являются современными и общепринятыми в науке: генетическая инженерия, молекулярная биология,

рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ЭПР. Надежность полученных данных подкреплена высоким качеством структур, которое дополнительно подтверждается их депонированием в международную базу данных PDB. По материалам диссертационной работы были опубликованы статьи в международных рецензируемых журналах, а результаты также были представлены на конференциях в форме стендовых и устных докладов.

Оформление работы выполнено в строгом соответствии с научными стандартами. Логика изложения ясна и последовательна, каждый этап исследования обоснован и аргументирован. Выводы соответствуют заявленным целям и задачам, отражают реальные достижения и вносят важный вклад в науку.

Таким образом, представленная диссертация демонстрирует высокий уровень научного исследования, обеспечивает новые знания в области биохимии и структурной биологии, обладает значительным научным потенциалом и заслуживает положительного отзыва.

Диссертационная работа Варфоломеевой Л.А. полностью соответствует всем требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Я, Архипов Сергей Григорьевич, даю согласие на размещение моих персональных данных на официальном сайте ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН и в Федеральной информационной системе государственной научной аттестации, включение их в аттестационное дело соискателя и дальнейшую обработку.

Старший научный сотрудник Отдела синхротронных исследований для биологии и биомедицины
кандидат химических наук (специальность 02.00.21)

Архипов Сергей Григорьевич

Адрес: 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, пр. Никольский, 1

Телефон: +79139274567

Электронная почта: s.g.arkhipov@srf-skif.ru

02.10.2025

Дата

Подпись

Подпись Архипова С.Г. заверяю

Ученый секретарь ЦКП «СКИФ» к.ф-м.н. Рубцов И.А.

02.10.2025

Дата

Подпись

