

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу
Столярской Марии Ярославовны
на тему «БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ α -, β - и γ -КАРБОАНГИДРАЗ КАК
ПЕРСПЕКТИВНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология

Диссертационная работа Марии Ярославовны посвящена изучению карбоангидраз и охватывает три самостоятельных направления по α - β - и γ - классам этих ферментов. Для α -КА II впервые показано, что высокое сродство ингибитора 8V8 определяется формированием выраженного гидрофобного потенциала между лигандом и гидрофобным кластером активного центра, а селективность обеспечивается высокой степенью стерического соответствия лиганда связывающему карману фермента. Для ингибитора 8V5 установлено, что стабилизация комплекса определяется сочетанием гидрофобных, водородных и π -взаимодействий, а селективность — взаимодействием морфолинового фрагмента лиганда с остатком Phe131, характерным исключительно для изоформы α -КА II. Помимо этого, переуточнение структуры PDB 5NEE позволяет предположить, что модель лиганда, опубликованная в 2017 году и не подкрепленная наблюдаемой электронной плотностью, не соответствует реальной молекуле лиганда, связавшейся с белком.

На основании анализа данных, полученных методом молекулярно-динамического моделирования показано, что открытая и закрытая конформации активного центра β -КА mtCA2 *M. tuberculosis* являются устойчивыми состояниями фермента и сохраняются независимо от его олигомерного состояния. Разработана оригинальная многокритериальная система оценки β -КА патогенных бактерий как терапевтических мишеней; проведена классификация изоформ клинически значимых патогенов.

Для γ -КА EсoCA γ впервые установлено, что полноразмерная изоформа присутствует в геномах патогенных представителей семейства Enterobacteriaceae, тогда как укороченный белок YrdA характерен преимущественно для лабораторного штамма *E. coli* K-12. Показано, что N-концевой домен EсoCA γ участвует в ассоциации белка с мембраной. Установлено, что опубликованные данные о высокой каталитической активности EсoCA γ получены на модифицированной конструкции

белка без учёта возможной мембранной ассоциации фермента, что ограничивает интерпретацию его активности в клетке.

Карбоангидразы участвуют в широком спектре физиологических процессов во всех доменах жизни. На сегодняшний день идентифицировано восемь эволюционно независимых классов (α , β , γ , δ , ζ , η , θ и ι); наибольший интерес в качестве терапевтических мишеней представляют α -КА человека, β - и γ -КА патогенных бактерий. Комплексное исследование структурных и функциональных особенностей карбоангидраз α -, β - и γ -классов способствует выявлению и преодолению ограничений, препятствующих их практическому использованию. Понимание клеточных механизмов, в которых принимают участие данные ферменты, а также молекулярных механизмов их ингибирования создает предпосылки для создания широкого спектра лекарственных препаратов.

Столярская Мария Ярославовна в самом начале своей научной деятельности показала себя как исследователь нетипичного склада. Клиническое мышление в сочетании с нарастающим интересом к структурной биологии и вычислительным методам позволяло ей формулировать задачи с позиций практической медицины и искать их решения на уровне фундаментальной науки. Объект исследования был предложен Марией Ярославовной самостоятельно. На протяжении всей работы Мария Ярославовна показала критический подход к оценке как своих результатов, так и используемых данных, полученных другими учеными. Именно поэтому ей удалось предложить альтернативную интерпретацию известных из литературы структурных данных, которая позволяет убрать существующие противоречия в обосновании высокой селективности некоторых ингибиторов карбоангидраз и дать аргументированные пояснения наблюдаемым эффектам. В ходе работ она последовательно осваивала все необходимые методы, начиная от получения белковых препаратов и их кристаллизации и заканчивая решением соответствующих структур и применением вычислительных методов анализа поведения целевых соединений в растворе. Мария Ярославовна не только пользовалась известными подходами и программным обеспечением, но также разработала и предложила свою систему оценки изоформ β -КА патогенных бактерий как терапевтических мишеней.

Мария Ярославовна проявила себя как мотивированный, инициативный и интеллектуально сильный исследователь. На протяжении всей работы Мария Ярославовна демонстрировала высокую степень вовлеченности в проект, способность самостоятельно формулировать научные вопросы и стремление не ограничиваться исключительно прикладными задачами, а разбираться в основах и причинах наблюдаемых биологических явлений.

По теме диссертационной работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Результаты представлены на трёх научных конференциях: 26-й Пушкинской школе-конференции молодых учёных «Биология — наука XXI века» (Пушино, 2023), 62-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2024 (Новосибирск, 2024) и 6-й Российской конференции по медицинской химии (Нижний Новгород, 2024). Пространственные структуры комплексов α -bCA II с ингибиторами 8V8 и 8V5 депонированы в Protein Data Bank под кодами PDB ID: 23ON и 23OM.

Диссертационная работа Столярской Марии Ярославовны «Биоинформатические исследования α -, β - и γ -карбоангидраз как перспективных терапевтических мишеней» по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология является законченной научно-квалифицированной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Научный руководитель:

Никонов Олег Станиславович,

к.б.н., старший научный сотрудник

лаборатории структурных исследований аппарата

трансляции Федерального государственного

бюджетного учреждения науки Институт белка

Российской академии наук.

Адрес: 142290 Московская область, городской

округ Серпухов, город Пушкино, улица

Институтская, дом 4

Институт белка РАН

Телефон: +7 (985) 638-03-32

Электронная почта: alik@vega.protres.ru

Никонов /О.С. Никонов/

«06» июля 2026 г.

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
ЗАВ. КАНЦЕЛЯРИИ
ИБ РАН
АКСЕНОВА Г.Н.

06 июля 2026

