

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Гуреева Максима Александровича на тему «ДОМЕННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ N-КОНЦЕВОГО УЧАСТКА УБИКВИТИН-Е3 ЛИГАЗЫ MDM2 В ПРИСУТСТВИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МИМЕТИКОВ БЕЛКА P53» представленной на соискание учёной степени кандидата наук по специальности 02.00.16 – Медицинская химия

Диссертационная работа Гуреева М.А. посвящена рассмотрению механизма ингибирования белка-онкогена Mdm2 (убиквитин-е3 лигазы), отвечающего за процесс негативной регуляции белка p53. Реактивация p53 и индукция p53-зависимого апоптоза может быть эффективной терапевтической стратегией для терапии большинства раковых опухолей. Белок-онкоген Mdm2 сверхэкспрессируется в злокачественных опухолях и значительно сокращает время полураспада белка p53, инициируя убиквитинилирование посредством его E3-лигазной активности. Ингибиторы белка Mdm2 блокируют специфическое белок-белковое взаимодействие Mdm2-p53, что приводит к реактивации транскрипционной функции белка p53 и запуску проапоптотических процессов. Несмотря на то, что ингибиторы Mdm2 уже давно известны, достоверного описания их динамики взаимодействия с p53-связывающим сайтом белка-онкогена нет. Понимание особенностей взаимодействий подвижного интерфейса петли N-концевого домена белка Mdm2 с рядом известных ингибиторов является несомненно важной и полезной информацией для актуализации модели разработки новых противоопухолевых препаратов. Поэтому актуальность данной работы не вызывает сомнений.

Работа Гуреева М.А. является полноценным исследованием, в котором поставлены четкие цели и задачи, в результате решения которых возникает понимание особенностей взаимодействия ингибиторов белка Mdm2 с его конформационно варибельным N-концевым доменом.

Результаты диссертационной работы содержат все необходимые элементы научной новизны, теоретической и практической значимости. В работе задействованы современные методы молекулярного моделирования для решения подобных задач. По результатам работы опубликовано 5 научных статей в высокорейтинговых профильных журналах.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако необходимо отметить, что несведущему читателю автореферата будет достаточно сложно оценить важность белка Mdm2 как терапевтической мишени, так как обзорная часть работы недостаточно четко постулирует её важность.

В целом, автореферат Гуреева М.А., по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснования научных положений и выводов соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., и автор работы заслуживает присуждение ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.16 – Медицинская химия.

Борисевич София Станиславовна

кандидат химических наук, старший научный сотрудник,

ФГБНУ Уфимский институт химии УФИЦ РАН

450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71

Лаборатория химической физики

+7(347)235-55-11 monrel@mail.ru