

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Панина Николая Владимировича «Направленный мутагенез пенициллинацилазы из *Esherichia coli* для изменения каталитических свойств и стабильности», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

В новом докладе ВОЗ проблема устойчивости к антибиотикам впервые рассматривается на глобальном уровне как серьезнейшая угроза здоровью людей во всем мире. В связи с этим понятна важность и актуальность диссертационной работы Н.В.Панина, направленной, в конечном счете, на улучшение свойств фермента, применяемого в промышленном синтезе новых антибиотиков. Мишени для мутагенеза выбирались диссертантом на основе данных биоинформатики и данных молекулярного моделирования белка. Заслуживают внимания такой результат, полученный диссертантом, как сделанная впервые замена каталитически важного серина пенициллинацилазы на треонин без потери активности, имеющий для этого фермента такое же научное значение, как замена каталитического серина на треонин в сериновых протеазах. Методом рациональной белковой инженерии путем достаточно смелой замены гидрофобного остатка фенилаланина на положительно заряженный аргинин был получен мутант bF256R, который, благодаря увеличенной эффективности ацильного переноса, может найти применение в промышленном синтезе полусинтетических антибиотиков. Индустриальное значение имеет и полученный в работе Н.В.Панина мутант bF71A с повышенной в 250 раз стереоселективностью к S-фенилацетилфенилalaniнолу, позволяющий получать индивидуальные энантиомеры аминокислот. Следует отметить, однако, что вместо «фенилацетил» в этом месте следовало бы написать «манделил». Оптимизируя структуру кластеров, обеспечивающих контакты между частями молекулы пенициллинацилазы, такими как альфа-спирали или бета-структуры, диссертант получил варианты фермента с увеличенной стабильностью в щелочной, кислой среде и в присутствии высоких концентраций органических веществ, что важно при применении этого фермента в ферментативном пептидном синтезе.

Работу характеризует применение разнообразных расчетных, генно-инженерных и аналитических методов и глубокий анализ полученных результатов. Выводы, приведенные в реферате Н.В. Панина, вполне обоснованы экспериментом, а сам эксперимент проведен на современном идейном и методическом уровне. Не вызывает сомнения теоретическая и особенно практическая значимость работы. По моему мнению, работа соответствует требованиям к кандидатским диссертациям, а Н.В.Панин заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук.

Кандидат химических наук

лаб. химии белка ГосНИИ генетики

Подпись руки В.Х.Акпарова заверяю

Ученый секретарь ГосНИИ генетики

кандидат химических наук

Москва 117545 1-й Дорожный проезд, 1

В.Х.Акпаров

Т.Л.Воюшина

