

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Головина А.В. «Конформационная динамика нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами» представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 — биоорганическая химия.

Диссертационная работа Головина Андрея Викторовича «Конформационная динамика нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами» создана «на острие» нескольких молодых, бурно развивающихся областей науки, и при определенных оформительских и дискуссионных изменениях могла бы быть с успехом представлена не только как химическое исследование, но также биологическое, математическое, техническое или медицинское на соискание степени доктора наук в соответствующей области.

В последнее время научные взгляды на нуклеиновые кислоты сильно изменились: часть свойств, ранее приписываемых исключительно белкам, оказалась свойственна ДНК и РНК. Потенциальное использование нуклеиновых кислот в терапии (и как биологических мишеней, и как действующих на нее факторов) открывает новые горизонты в медицине, и мы пока даже не знаем, насколько раздвинутся привычные человеку рамки возможного, достаточно упомянуть о том, что обнаружено специфическое взаимодействие нуклеиновых кислот с вирусом иммунодефицита человека. Таким образом, актуальность работы не подлежит сомнению.

Работа поисковая, что само по себе всегда внушало уважение. Интересно то, что поиск малопредставленных состояний структур нуклеиновых кислот и описание конформационной динамики их функциональных состояний проводился при помощи компьютерного моделирования, и только затем подтверждался экспериментально. Это позволяло рассмотреть множество сложных случаев взаимодействия нуклеиновых кислот с лигандами.

Особое внимание хочется уделить исследованию взаимодействия рибосомы с двумя типами молекул: тмРНК и производных тилозина. Это совершенно разные по размеру молекулы, но автор смог найти подход к моделированию в обоих случаях. Надо отметить, что работ по моделированию в области рибосомологии весьма ограниченное количество, что связано с вычислительной сложностью объекта. Тем не менее, Головин А.В. предложил модели комплексов рибосомы с тмРНК во всех функциональных состояниях, для тех, для которых существуют экспериментальные данные оказалось, что модели показывают высокое сходство с экспериментом.

На модели минимального 15-звенного квадруплекса ДНК впервые продемонстрировано, что латеральные петли могут оказывать на квадруплекс как стабилизирующее, так и дестабилизирующее влияние, что зависит от длины петель и последовательности нуклеотидов. Также смоделирован процесс хелатирования квадруплекса и различные механизмы направленного перемещения катиона металла.

Полученные результаты уже нашли применение в практике: создано новое вещество антитромботического действия на основе ДНК-аптамера к тромбину. Следует особо отметить низкую токсичность ДНК-аптамеров для организма человека.

Публикация результатов работы осуществлена через наиболее авторитетные международные и отечественные журналы по профилю исследования, также работа представлена на множестве российских и международных конференций.

К работе имеется замечание по оформлению:

Крайне мало пояснений «ab ovo», которые считаю особенно необходимыми для междисциплинарных работ. Отнюдь не все химики и биологи, я уже не говорю о математиках, медиках и специалистах по информационным технологиям, знакомы с SELEX-технологиями. Разумеется, объем автореферата сильно ограничивает авторов, но ведь именно на широкий круг коллег и рассчитано краткое изложение работы, узкие специалисты могут изучить полный текст диссертации.

Сделанные замечания не умаляют достоинств данной работы, которая несомненно представляет теоретический и практический интерес. Работа Головина А.В. выполнена на высоком научном уровне с использованием комплекса подходов молекулярного моделирования и структурной биологии и вносит существенный вклад в развитие биоорганической химии. Работа Головина А.В. отвечает требованиям к докторским диссертациям и соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 № 842, а её автор Головин Андрей Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 — биоорганическая химия.

Заведующий лабораторией организация генома Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН), 119334, Москва, Вавилова ул., 34/5, тел.: 8-499-135-60-89, [ryskov@mail.ru](mailto:ryskov@mail.ru)

член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор

Рысков Алексей Петрович

3 июня 2014 г.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ	
Институт биологии гена Российской академии наук (ИБГ РАН)	
Подпись лица	<i>А.Т. Рыскова</i>
заверяю	
Ученый секретарь	
Института	<i>Г.В. Мансурова</i>

