

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Головина Андрея Викторовича

«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 посвящена разработке нового направления в области биоорганической химии, связанному с поиском малопредставленных состояний структур нуклеиновых кислот и описанием конформационной динамики функциональных нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами. Актуальность проблемы очевидна и обусловлена растущим потенциалом использования нуклеиновых кислот как в качестве терапевтических агентов, так и в качестве мишеней для терапевтических агентов при разработке лекарственных препаратов нового поколения. Это направление исследований лежит на стыке молекулярной биологии, структурной биологии, медицины, фармакологии и биоорганической химии.

Работа Головина А.В. отличается существенной научной новизной. В ходе работы был предложен новый подход к компьютерному моделированию структуры больших супрамолекулярных комплексов, основанный на упрощённом представлении нуклеотидов и аминокислот. На основе разработанного подхода впервые были предложены структуры комплексов тмРНК с рибосомой на разных этапах элонгации трансляции. Последующие данные о структуре тмРНК, полученные экспериментально, подтвердили высокое качество моделирования. Впервые было показано, что эффективность ингибирования элонгации трансляции тилозиновыми производными связано с образованием сетки водородных связей, которые позиционируют альдегидную группу лактонного кольца для формирования ковалентной связи. Применение метода моделирования молекулярной динамики к минимальному 15-звенному квадруплексу ДНК впервые позволило продемонстрировать, что латеральные петли могут оказывать на квадруплекс как стабилизирующее, так и дестабилизирующее влияние, в зависимости от длины и петель последовательности нуклеотидов. Впервые показано, что произвольное направленное перемещение катиона металла в центральную полость квадруплекса может быть сложным процессом, который проходит различными путями. Установлено, что эффективное хелатирование катионов в центре минимального 15-звенного квадруплекса определяется

действием латеральных петель: подвижность петель уменьшает вероятность диссоциации комплекса с катионом.

Полученные результаты имеют не только фундаментальную научную ценность. Они были использованы для создания нового вещества антитромботического действия на основе ДНК-аптамера к тромбину: RA-36. В *in vitro* и *in vivo* экспериментах RA-36 показал высокую эффективность и низкую токсичность. Понимание структурной динамики аптамера к тромбину было использовано для создания сенсоров для определения концентрации тромбина.

Отдельно следует отметить, что в автореферате диссертации Головина А.В. представлено достаточное количество наглядного подтверждения полученных результатов в виде таблиц, схем, графиков и рисунков.

Основное содержание диссертационной работы нашло отражение в достаточном количестве опубликованных работ (в том числе в 12 статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, и в 4-х патентах) и неоднократно докладывалось на представительных научных конференциях.

На основе автореферата можно констатировать, что представленная к защите диссертационная 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.

Директор НИИ молекулярной медицины
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Электронная почта: aaz@mma.ru
д.б.н.

28 мая 2014 года



А.А. Замятнин