

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 посвящена разработке нового направления в области биоорганической химии, которое изучает изменения пространственной структуры нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами, а также исследует мало представленные конформации. Нуклеиновые кислоты используются как собственно терапевтические агенты, так и мишени для действия лекарств, поэтому разработка подходов к исследованию конформационной динамики является актуальной и перспективной областью. Данное направление исследований лежит на стыке нескольких наук: биоорганическая химия, фармакология, а также молекулярная биология и структурная биология.

Результаты работы Головина А.В. представлялись на значимых российских и международных форумах, а также опубликованы в ведущих профильных журналах с высоким рейтингом.

Работа Головина А.В. отличается научной новизной и имеет как практическую, так и теоретическую ценность. В работе предложен новый подход к компьютерному моделированию пространственной структуры крупных надмолекулярных комплексов биологических макромолекул. Следует отметить, что данные криоэлектронной томографии, опубликованные позже другими авторами, подтвердили достоверность моделирования.

Особый интерес в работе Головина А.В. представляет исследование конформационного полиморфизма ДНК G-квадруплексов при их взаимодействии с лигандами. Так, компьютерный анализ позволил продемонстрировать влияние латеральных петель на термостабильность антипараллельного G-квадруплекса. Автором впервые было показано, что перемещение катиона металла в центральное положение квадруплекса представляет собой сложный процесс, имеющий различные пути.

Полученные Головиным А.В. результаты были использованы для создания нового препарата на основе ДНК-аптамера к тромбину: 31-мерного олигонуклеотида RA-36,

обладающего терапевтическим действием с высокой эффективностью в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

К работе можно сделать следующие замечания:

1) При анализе топологий квадруплексных ДНК по геометрическим признакам, автор утверждает, что четырёхтяжевые квадруплексы обладают релаксированной структурой. Однако необходимо учитывать, что фланкирующие нуклеотиды тоже могут взаимодействовать и влиять на угол закрутки прилежащего квартета.

2) При анализе 15-ТВА автор использует в качестве структуры сравнения гипотетический безпетельный двухквартетный квадруплекс, реальное существование которого до настоящего времени не было показано.

Указанные замечания не снижают ценности работы Головина А.В., несомненно, представляющей значительный теоретический и практический интерес. Работа Головина А.В. выполнена на высоком уровне с применением подходов к молекулярному моделированию, она вносит существенный вклад в развитие биоорганической химии и структурной биологии. Работа Головина А.В. отвечает требованиям к докторским диссертациям и соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 № 842. Автор работы — Головин Андрей Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 (биоорганическая химия).

Зав. лабораторией искусственного антителогенеза

НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ,

профессор, д.х.н.

Позмогова Г.Е.

Подпись Позмоговой Г.Е. заверяю:

Ученый секретарь НИИФХМ к.б.н.



Васильева Л.Л.