

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, связанного с поиском малопредставленных состояний структур нуклеиновых кислот и описанием конформационной динамики функциональных нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами. Эта проблема крайне актуальна теоретически, а также с практической точки зрения благодаря использованию нуклеиновых кислот как терапевтических препаратов, а также как мишеней для разработки лекарств нового поколения. Этот тип исследований находится в тесной связи с молекулярной биологией, структурной биологией, медициной, фармакологией и биоорганической химией.

Результаты работы опубликованы в иностранных журналах с высоким импакт фактором и в российских журналах, а также опробированы на представительных российских и международных конференциях.

Работа Головина А.В. определённо имеет научную новизну. Предложен принципиально новый подход к компьютерному моделированию структуры больших супрамолекулярных комплексов, основанный на упрощённом представлении нуклеотидов и аминокислот. На основе этого подхода впервые были предложены структуры комплексов тмРНК с рибосомой на разных этапах элонгации трансляции.

Моё внимание привлек биоинформатический анализ уже известных структур G-квадруплексов. Автор делает вывод о том, что геометрические параметры квадруплекса зависят от топологии молекулы. И выбирает молекулу 15-ТВА (15-мерный ДНК-аптамер, ингибирующий тромбин; минимальный квадруплекс) для дальнейшего исследования методами молекулярного моделирования. Головин показал, что латеральные петли могут оказывать на квадруплекс как стабилизирующее, так и дестабилизирующее влияние. Впервые показано, что диффузия катиона металла в центральную полость квадруплекса является сложным процессом, который проходит различными путями. Автор предложил, что эффективное хелатирование катионов в центре минимального 15-звенного квадруплекса определяется действием латеральных петель: подвижность петель

уменьшает вероятность диссоциации комплекса с катионом.

Понимание особенностей конформационной динамики ДНК-аптамера к тромбину было использовано для создания сенсоров с использованием углеродных нанотрубок для определения концентрации тромбина. Автор показал специфичность работы сенсора и предложил механизм работы сенсора, который служит основанием для разработки аптасенсоров к другим белкам.

К работе имеются ряд небольших замечаний, которые в коротком отзыве на автореферат можно опустить.

Работа Головина А.В. представляет как теоретический, так и практический интерес. Работа выполнена на высоком научном уровне, с использованием комплекса подходов компьютерного молекулярного моделирования и экспериментальной 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», 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.

Заведующий лабораторией биологически
активных наноструктур ФБГУ «НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России,
доктор биологических наук

Лунин В.Г.

Подпись Лунина В.Г. заверяю



A handwritten signature in blue ink, likely belonging to V.G. Lunin, written over the official stamp.