

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт белка Российской академии наук
(ИБ РАН)

ул. Институтская, д. 4, г. Пущино, Московская обл., 142290
Тел./факс +7(495)514-02-18; факс +7(4967)318-435 E-mail:
protres@vega.protres.ru
ОКПО 02699748, ОГРН 1025007773262, ИНН/КПП
5039001220/503901001

Отзыв

**официального оппонента на диссертационную работу
Андрея Викторовича Головина «Конформационная динамика
нуклеиновых кислот при взаимодействии с лигандами»,
представленную на
соискание ученой степени доктора химических наук по
специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия**

Высокая эффективность и строгая избирательность большинства биологических процессов определяется пространственной структурой участвующих в них белков и нуклеиновых кислот. В связи с этим решение многих биологических задач непосредственно связано с изучением трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот. Однако не всегда это можно сделать прямыми экспериментальными методами, такими как рентгеноструктурный анализ и ЯМР-спектроскопия. Это с одной стороны. С другой стороны, для изучения биологических процессов необходимо знать не только статическую структуру объектов, но и их конформационную динамику. И здесь на первое место выходят современные методы молекулярного моделирования. Настоящая работа принадлежит именно к такому типу исследований. Подходы к решению поставленных задач

выбраны самые современные, тема – актуальна, а полученные результаты имеют не только большое научное, но и прикладное значение.

Диссертация написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, материалов и методов, выводов и списка литературы. Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 12 статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК, представлены в 4 патентах и в 19 тезисах докладов на отечественных и международных научных конференциях, симпозиумах и конгрессах.

Тема литературного обзора непосредственно связана с темой диссертационной работы. В нем достаточно подробно описаны современные методы молекулярного моделирования биополимеров, область их применения, их возможности и ограничения. Кроме того представлены необходимые сведения о структуре и функциях объектов исследования, а также актуальность и перспективы их изучения.

Настоящая диссертация представляет собой пример экспериментально-теоретической работы. Поэтому в соответствующем разделе, а также в литобзоре и разделе, посвященном результатам, достаточно подробно описаны материалы и методики проведения экспериментов, и представлен весь набор компьютерных программ, с помощью которых проводились молекулярное моделирование и обработка экспериментальных данных.

Основные результаты работы представлены в разделе «Результаты и их обсуждение». Отметим наиболее важные из них. Автором разработан новый подход к компьютерному моделированию структуры больших надмолекулярных комплексов, который основан на упрощенном представлении нуклеотидов и аминокислотных остатков. С помощью этого подхода получены модельные структуры комплексов тм РНК с рибосомой на разных этапах трансляции, которые хорошо согласуются с экспериментом. Разработаны структурные модели взаимодействия макролидов с рибосомным туннелем; получено полноатомное окружение антибиотика в рибосоме, которое объясняет его функциональные свойства. Предложена

классификация малых G-квадруплексных ДНК на основе топологии петель и геометрии квадруплекса. С помощью метода молекулярной динамики изучена структурная динамика минимального 15-нуклеотидного квадруплекса ДНК и показано, что латеральные петли могут стабилизировать или дестабилизировать квадруплекс в зависимости от длины петель и последовательности нуклеотидов. С помощью гибридного молекулярно-механического/квантово-механического подхода исследовано взаимодействие аптамера 15-ТВА с катионами и установлено, что эффективное хелатирование катионов в центре минимального 15-звенного квадруплекса также определяется действием латеральных петель. Сделан вывод о том, что подвижность петель уменьшает вероятность диссоциации катиона и квадруплекса. Полученные результаты имеют и прикладное значение. На основе полученных результатов разработан новый антитромботический препарат, а также сенсоры для определения концентрации тромбина.

В целом, диссертационная работа А.В.Головина производит хорошее впечатление как по объему выполненных исследований, так и по полученным научным результатам. Необходимо отметить, что работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Основные положения и выводы в достаточной степени обоснованы. Автореферат написан достаточно подробно и адекватно передает содержание работы. Результаты работы интересны и будут полезны многим специалистам в области биоорганической химии, нанотехнологии и медицины.

У меня нет принципиальных замечаний, касающихся результатов работы. Однако имеются некоторые разногласия в интерпретации данных и ряд менее существенных замечаний, в том числе по оформлению и написанию работы.

- 1) На рис. 3.49 (стр. 209) показано изменение числа водородных связей в процессе диссоциации комплекса тромбин-аптамер, откуда видно, что при расстояниях более 35 Å число водородных связей

уменьшается как внутри аптамера (точнее, здесь число колеблется – то меньше, то больше), так и между аптамером и тромбином.

Однако в образованном комплексе их число близко к максимальному. Поэтому утверждение автора о том, что при связывании квадруплекса с тромбином квадруплекс теряет часть водородных связей, мне представляется не совсем корректным.

- 2) На стр. 210 автор описывает влияние присоединенной к G-квадруплексу дуплексной части ДНК на его стабильность и приходит к выводу, что повышение стабильности такое присоединение не дает (см. также рис. 3.50). Позволю здесь с автором не согласиться, поскольку на многочисленных примерах в белках и в других биополимерах показано, что «закрепление» концов или замыкание в тот или иной цикл (а именно это и дает присоединение участка двойной спирали ДНК) приводит к стабилизации структуры полимера за счет повышения энергетического барьера.
- 3) На стр. 28 автор пишет, что «свойства ДНК, определяемые последовательностью, возникают исключительно благодаря стэкинг-взаимодействиям между соответствующими парами нуклеотидов». А как же водородные связи, геометрическая комплементарность и расположение доноров и акцепторов на основаниях?
- 4) На стр. 115 есть такие фразы «гликозидные углы находятся в анти-конформации» и «син – так и анти-гуанины». Отметим, что в НК син- и анти-конформацию имеют остатки нуклеотидов и нуклеозидов, но не основания и тем более углы. Кстати понятия «гликозидный» угол тоже нет.
- 5) В разделе «Результаты и их обсуждение» описывается множество данных, деталей методов и другая информация, место которым, по

моему мнению, в литературном обзоре. Часто наблюдается просто повторное описание.

- 6) На рис. 3.13 – 3.19 не указано, какие величины отложены на осях ординат (частоты встречаемости?).
- 7) В тексте диссертации довольно много опечаток и грамматических ошибок (их перечень передан автору). Отметим также наличие большого числа англицизмов.

Отметим, однако, что отмеченные выше недостатки и замечания не умаляют достоинств диссертации и не влияют на её научную ценность.

Принимая во внимание изложенное выше, считаю, что диссертационная работа А.В.Головина соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842), а сам А.В.Головин заслуживает присвоения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия.

Зав. группой моделирования белковых
структур ФГБУН Института белка РАН,
доктор химических наук

А.В.Ефимов

30 мая 2014

