

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, 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 и как терапевтических агентов, так и мишеней для разработки лекарств нового поколения. Это направление исследований лежит на стыке молекулярной биологии, структурной биологии, медицины, фармакологии и биоорганической химии. Результаты работы опубликованы в ведущих международных и отечественных профильных журналах, а также представлены на различных российских и международных конференциях.

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.

К автореферату имеются два основных замечания:

1. Несмотря на то, что работа посвящена молекулярному моделированию, в автореферате практически не изложены применяемые методы молекулярного моделирования. Например, недостаточно ясно описана упрощенная модель; так на стр.6 «...При описании хода сахаро-фосфатного остова связь, которая соединяет частицы, описывается как гармонический осциллятор, где равновесная длина связи составляет 5.6 Å. Заряд частицы составляет -1...»; не представлены параметры осциллятора: частоты, масса; не сказано, одномерный это осциллятор или многомерный. Другой пример (конец стр.6): не сказано, каким методом проводилась оптимизация, по каким атомам или частицам, проводилась ли оптимизация в вакууме или в растворителе? Вообще, как учитывался растворитель при оптимизации? Таких замечаний по всему тексту можно сделать очень много: не только не указываются силовые поля, параметры упрощенной модели, в каком виде учитывался (и учитывался ли вообще) растворитель, что являлось критерием образования водородных связей, в каком приближении использовалась квантовая химия, как описывалось хелатирование и т.д., но нет даже упоминания, с помощью каких программ проводились расчеты.
2. Говоря о хорошем совпадении с экспериментами или с другими расчетами, о хорошей корреляции, практически не употребляются численные характеристики, так что не

понятно насколько это совпадение хорошо. Например, не приведены численные значения активности RA-36 при ингибировании тромбина.

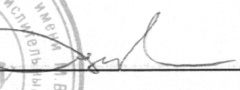
Сделанные замечания не умаляют достоинств данной работы, которая несомненно представляет теоретический и практический интерес. Работа Головина А.В. выполнена на высоком научном уровне с использованием комплекса подходов молекулярного моделирования и структурной биологии и вносит существенный вклад в развитие биоорганической химии. Работа Головина А.В. отвечает требованиям к докторским диссертациям и соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого 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
Вычислительных систем и прикладных
технологий программирования
Научно-Исследовательского Вычислительного
Центра МГУ имени М.В.Ломоносова
доктор физико-математических наук
119992 Ленинские Горы, дом 1, строение 4
vladimir.sulimov@gmail.com



В.Б.Сулимов

Подпись Сулимова В.Б. заверяю
Ученый секретарь
НИВЦ МГУ имени М.В.Ломоносова



В.В.Суворов