

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алиевой Ругии Шахрияр кызы «Нековалентные димеры аптамеров к тромбину и рецептору эпидермального фактора роста» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия (химические науки)

Диссертационная работа Алиевой Ругии Шахрияр кызы посвящена актуальному исследованию: создание нековалентных димеров аптамеров с целью повышения их функциональной активности и аффинности к мишеням. В настоящее время создание лекарственных препаратов на основе аптамеров является перспективным направлением в биомедицине и биотехнологии. Синтез различных мультимерных структур позволяет получать аптамерные препараты с высокой стабильностью и специфичностью. Одним из таких подходов, получивших развитие в последнее время является димеризация аптамеров.

В работе Р.Ш. Алиевой впервые показано, на примере аптамеров к тромбину, что димеры обладают большей аффинностью и функциональной активностью, чем мономер. В данной работе детально обсуждается сравнительный анализ димеризации с помощью межмолекулярного дуплекса и G-квадруплекса, преимущества и недостатки межмолекулярной димеризации, влияние межмолекулярной конструкции на аффинность и функциональную активность.

Автором также были получены димеры ДНК аптамеров к EGFR U31, GR20. После подтверждения димерной структуры аптамеров к EGFR, Алиева Р.Ш. оценила их пролиферативную активность. Методом конфокальной микроскопии был изучен характер связывания и оценена аффинность мономерных и димерных ДНК аптамеров к EGFR с клеточной линией A431.

В работе показано, что все димеры ДНК аптамеров к тромбину имели высокую аффинность к иммобилизованному тромбину относительно мономера. Для аптамеров тромбина было показано, что димеры с межмолекулярным G-квадруплексом имеют лучшую аффинность по сравнению с димерами с межмолекулярным дуплексом, однако выход димера в межмолекулярном дуплексе в двое больше, чем у димера с межмолекулярным квадруплексом по данным ГФ ВЭЖХ.

Димер аптамера к EGFR был создан с помощью межмолекулярного дуплекса и по данным ВЭЖХ его образование происходит также с высоким выходом. Показана высокая пролиферативная активность димера относительно мономеров как для GR20, так и для U31. Несмотря на хорошую сборку димера и высокую пролиферативную активность димера

аптамера к EGFR, аффинность с клеточной линией A431 был ниже, чем аффинность мономеров GR20 и U31.

В работе Алиевой Р.Ш. впервые была изучена структура, стабильность, аффинность и функциональная активность нековалентных димеров ДНК аптамеров с межмолекулярным дуплексом и квадруплексом к тромбину и EGFR. Проведён сравнительный анализ аффинности нековалентных гомодимерных аптамерных конструкций к тромбину, образованных с помощью межмолекулярного G-квадруплекса и дуплекса. Приведен сравнительный анализ аффинности и пролиферации удлинённых мономерных и укороченных димерных аптамеров к EGFR. Разработана методика для количественной оценки выхода олигомеров на основе ГФ ВЭЖХ. Полученные результаты представляют большой интерес как со стороны фундаментального изучения взаимосвязи структура-активность, структура-аффинность аптамеров с мишенью, так и для их практического применения.

В своей работе Р.Ш. Алиева использовала современные методы анализа: круговой дихроизм, ЯМР, ВЭЖХ, электрофорез, а также тест коагуляции, проточную цитометрию, МТТ тест и конфокальную микроскопию для изучения аффинности и функциональной активности созданных аптамеров. Все результаты, полученные Алиевой Р.Ш. не вызывают сомнений в их достоверности, поскольку получены путем проведения большого количества экспериментов с использованием современных методов и оборудования. Результаты диссертационной работы опубликованы в трех статьях в международных журналах, а также представлены на международных и российских конференциях.

Замечаний по автореферату нет.

Представленная диссертационная работа Алиевой Ругии Шахрияр кызы является важным теоретическим и экспериментальным исследованием в области биоорганической химии и по своему объему, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует требованиям, а ее автор, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия (химические науки).

с.н.с., к.х.н. Мухаметова Л.И.

кафедра химической энзимологии

Химический факультет

МГУ им. М.В. Ломоносова