

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук АЛИЕВОЙ Ругии Шахрияр кызы на тему: «НЕКОВАЛЕНТНЫЕ ДИМЕРЫ АПТАМЕРОВ К ТРОМБИНУ И РЕЦЕПТОРУ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА» по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия»

Актуальность избранной темы. Аптамеры – искусственные узнающие элементы на основе нуклеиновых кислот, которые могут быть использованы в различных научных, диагностических и терапевтических задачах. В настоящее время создание лекарственных препаратов на основе аптамеров является перспективным направлением в биомедицине и биотехнологии. Одним из актуальных подходов к разработке аптамеров, получивших развитие в последнее время, является создание наноконструкций с несколькими модулями аптамеров, обладающих улучшенными функциональными свойствами в сравнении с исходными аптамерами. Предложенная работа обладает несомненной актуальностью, поскольку разработка высокоэффективных наноконструкций – необходимый шаг для разработки сенсоров и терапевтических средств.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В работе получен ряд новых результатов, включая первое исследование структуры и аффинности димерных олигонуклеотидов с использованием межмолекулярных G-квадруплексов. Проведен сравнительный анализ димеризации с помощью межмолекулярных дуплексов и G-квадруплексов, предложен подход для количественной оценки выхода нековалентных димерных конструкций на основе ВЭЖХ. В работе использованы современные методы биоорганической химии, молекулярной и клеточной биологии (ядерный магнитный резонанс, спектроскопия кругового дихроизма, конфокальная микроскопия и др.). Все это позволяет уверенно говорить о высокой степени достоверности полученных результатов.

Структура и содержание работы диссертации. Диссертация Алиевой Р.Ш. изложена на 108 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения и выводов. Экспериментальные данные иллюстрированы 32 рис. и суммированы в 11 таблицах.

Во «**Введении**» автор обосновывает актуальность проблемы исследования и оценивает степень ее разработанности, формулирует цели и задачи работы, оценивает научную новизну и практическую значимость результатов, формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен основным методам димеризации аптамеров, а также влиянию димеризации на аффинность аптамеров. Обзор литературы дает всестороннее представление о проработанности исследуемой темы, перспективах и возможностях практического применения димерных и олигомерных конструкциях аптамеров.

Экспериментальная часть. В диссертации выполнен большой объем экспериментальной работы. Важно отметить многоплановость исследований - это исследование структуры димерных аптамеров методом ЯМР и спектроскопическими методами, определение выхода димерных конструкций, их аффинности и функциональной активности в отношении рекомбинантных белков, биологических образцов и культур клеток.

Раздел «**Результаты экспериментов и их обсуждение**» состоит из двух основных частей. Первая часть посвящена получению и исследованию димеров аптамеров к тромбину и вторая часть – получение и исследование димеров аптамеров EGFR. В каждой части подробно описаны эксперименты по получению данных об олигомерном состоянии и выходе димеров аптамеров, полученных двумя способами. Далее были исследованы физико-химические свойства (стабильность и аффинность). Особо следует отметить очень логичный и необходимый переход к экспериментам по клеточной биологии. Определены локализация димеров аптамеров и получены данные по выживаемости клеток в присутствии различных типов – мономеров и димеров, аптамеров.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы. Содержание автореферата соответствует всем основным результатам, полученным Алиевой Р.Ш. В целом работа производит благоприятное впечатление объемом экспериментальных данных и разнообразием используемых подходов.

Общие замечания. В тексте диссертационной работы и в автореферате можно отметить лишь незначительные недостатки, в первую очередь это наличие опечаток. Есть замечание по стилю оформления. На защиту вынесены три положения. Как правило,

количество выводов соответствует количеству пунктов выносимых на защиту положений. В данном случае у авторов четыре вывода.

Также есть пожелания (но не замечания по работе)

1. Эксперименты по исследованию стабильность димеров аптамеров с помощью спектроскопии кругового дихроизма можно было дополнить экспериментами по дифференциальной сканирующей калориметрии

2. В списке литературы можно было бы дополнительно привести их DOI. Это очень сильно облегчило бы читателю поиск необходимых статей. Но это совершенно необязательно, так как это не предусмотрено ГОСТ по оформлению публикаций в диссертациях.

Приведенные замечания носят формальный характер, они не умаляют значимости диссертационного исследования и никоим образом не влияют на основные результаты работы и сделанных на основании этих результатов выводы. Результаты работы опубликованы в виде трех статей в представительных международных и российских журналах из Списка ведущих рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и представлены на ряде Международных и Российских конференциях.

Заключение. Диссертационная работа Алиевой Ругии Шахрияр кызы является законченным научным исследованием. Она полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.9 — «Биоорганическая химия» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1 - 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Алиева Ругия Шахрияр кызы заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 — «Биоорганическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

профессор кафедры химической энзимологии
химического факультета ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Тишков Владимир Иванович

24 января 2023 г.

Контактные данные:

тел.: +7 (495) 939 3208, e-mail: vitishkov@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.15 – Кинетика и катализ
профессор по специальности 03.01.04 – Биохимия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д.1, стр. 11Б.

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
кафедра химической энзимологии

Тел.: +7 (495) 939 3208, e-mail: vitishkov@gmail.com

Подпись Тишкова В.И. заверяю