

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.039.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.М.
ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15.10.2014 № 6

О присуждении **Дурандину Никите Александровичу**, гражданину
Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

**Диссертация «Физико-химические характеристики аналогов оливомицина А
и их комплексов с ДНК»**

по специальности 02.00.04 – физическая химия

принята к защите 02.07.2014 г., протокол № 4 диссертационным советом
Д 002.039.01 на базе Федерального Государственного Бюджетного
Учреждения Науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук, 119334, улица Косыгина, 4, приказом
Минобрнауки РФ 105 Н/К от 11.04.2012.

Соискатель – Дурандин Никита Александрович, 1988 года рождения, в 2010
году окончил фармацевтический факультет Московской медицинской
академии имени И.М. Сеченова. С 12.12.2010 г. по 12.12.13 г. обучался в
очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской
академии наук по специальности «физическая химия». В настоящее время
работает в должности научного сотрудника в лаборатории процессов
фотосенсибилизации Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории процессов фотосенсибилизации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Научный руководитель - доктор химических наук, профессор **Кузьмин Владимир Александрович**, заведующий лабораторией процессов фотосенсибилизации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Официальные оппоненты:

1. **Олейников Владимир Александрович**, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией молекулярной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, г. Москва,

2. **Комиссаров Геннадий Германович**, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией фотобионики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, г. Москва,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Федоровой Ольгой Анатольевной, доктором химических наук, заведующей лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем, отмечает научную новизну, актуальность, большое прикладное значение диссертационной работы, достоверность полученных результатов. Отмечено, что цели и задачи, поставленные в работе, достигнуты, а выводы и заключения четко сформулированы и обоснованы. В заключении констатируется, что диссертационная работа Дурандина Н.А. является завершенным научным исследованием,

посвященным изучению зависимости «структура-свойства» аналогов оливомицина А и их комплексов с ДНК, и с ее высоко компактной формой в виде жидкокристаллической дисперсии. Диссертационная работа соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор – Дурандин Н.А. – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 - физическая химия.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 9 работ общим объемом 1 печатный лист, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, - 3.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Tevyashova, A. N. Role of the acyl groups in carbohydrate chains in cytotoxic properties of olivomycin A / A. N. Tevyashova, N. A. Durandin, A. M. Vinogradov, V. B. Zbarsky, M. I. Reznikova, L. G. Dezhenkova, E. E. Bykov, E. N. Olsufyeva, V. A. Kuzmin, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya // J. Antibiot. (Tokyo). – 2013. – V. 66 – Issue 9. – P.523–530.
2. Tevyashova, A. N. Modification of olivomycin A at the side chain of the aglycon yields the derivative with perspective antitumor characteristics / A. N. Tevyashova, A. A. Shtil, E. N. Olsufyeva, Y. N. Luzikov, M. I. Reznikova, L. G. Dezhenkova, E. B. Isakova, V. M. Bukhman, N. A. Durandin, A. M. Vinogradov, V. A. Kuzmin, M. N. Preobrazhenskaya // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V. 19. – Issue 24. – P.7387–7393.
3. Durandin, N. Inhibition of c-Myc transcription by olivomycin a involves preferential drug binding to NFAT/ Sp1 promoter site / N. Durandin, A. Vinogradov, A. Shtil, V. Kuzmin // FEBS journal. – 2013. – V. 280. – P.86–87.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва:

- 1) отзыв, подписанный д.х.н., проф. **Плюсниным В.Ф.**, заведующим лабораторией фотохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, без

замечаний; 2) отзыв, подписанный д.б.н. Векшиным Н.Л., ведущим научным сотрудником Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биофизики клетки Российской академии наук, г. Пущино, без замечаний; 3) отзыв, подписанный к.х.н. Рудым В.М., заведующим лабораторией поверхностных явлений в полимерных системах Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, без замечаний; 4) отзыв, подписанный д.х.н., Громовой Е.С., профессором Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, содержит замечание, в котором отмечено отсутствие обоснования вывода о локализации изучаемых антибиотиков в малой бороздке двойной спирали ДНК.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они проводят активные исследования и являются ведущими специалистами в областях науки, к которым относится диссертационное исследование, а также имеют достаточное количество соответствующих публикаций. Так, в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем под руководством Федоровой О.А. разрабатывают и изучают новые флуоресцентные лиганды, которые можно использовать в качестве оптических комплексонов на катионы металлов, органические молекулы и ДНК. Среди научных интересов д.ф.-м.н. Олейникова В.А. можно отметить исследования в области взаимодействия производных кампотецина и аналогов Хекста 33258 с ДНК методами флуоресцентной, абсорбционной спектроскопии и спектроскопии кругового дихроизма. Д.х.н. Комиссаров Г.Г. является крупным специалистом в области фотохимии и физико-химии пигментов, который внес значительный вклад в теорию фотосинтеза. Высокая квалификация выбранных оппонентов, а также направления исследований, проводимых в ведущей организации,

позволяет объективно определить научную и практическую ценность диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказана

- способность новых аналогов оливомицина А к комплексообразованию с ДНК по малой бороздке;
- корреляция между константой комплексообразования и степенью ацилирования сахаров О-олиозы и Е-оливомикозы: деацилированные производные обладают самыми низкими константами комплексообразования с ДНК в ряду соединений, ацилированные аналоги с более гидрофобными заместителями обладают наиболее высокими константами;
- высокая сиквенс-специфичность взаимодействия оливомицина А с сайтом связывания транскрипционного фактора Sp1 на ДНК: замена двух пар оснований в составе сайта связывания приводит к существенному снижению константы комплексообразования оливомицина А с олигонуклеотидом;
- изменение физико-химических свойств холестерической жидкокристаллической дисперсии на основе ДНК приводит к нарушению ее пространственной организации за счет образования комплексов оливомицина А с ДНК в отсутствие ионов магния;

предложены

- сайт транскрипционного фактора Sp1 в качестве высокоспецифической мишени оливомицина А;
- кинетический механизм взаимодействия оливомицина А с олигонуклеотидами, несущими сайты связывания транскрипционных факторов Sp1, NFAT, который состоит из двух последовательных реакций;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны

- корреляция между гидрофобностью аналогов оливомицина А и их сродством к ДНК: повышение гидрофобности молекул антибиотиков

приводит к увеличению их констант комплексообразования с ДНК;

- принципиальная возможность комплексообразования оливомицина А с ДНК в составе жидкокристаллической дисперсии в отсутствие ионов магния при физиологических условиях;

применительно к проблематике диссертации эффективно использованы такие физико-химические методы, как спектрофотометрия и спектрофлуориметрия, в качестве структурного метода – метод кругового дихроизма, для определения кинетических параметров – метод остановленной струи с флуоресцентной детекцией;

изучены процессы комплексообразования оливомицина А и его аналогов с ДНК и олигонуклеотидами различной последовательности, как кинетическими, так и стационарными методами;

изложен особый случай взаимодействия оливомицина А с ДНК в ее сверхконденсированном состоянии в составе холестерической жидкокристаллической дисперсии;

проведена модернизация существующих кинетических моделей для описания механизма комплексообразования оливомицина А с олигонуклеотидами различной последовательности, в результате которой предложена модель двух последовательных реакций, которая наилучшим образом аппроксимирует полученные экспериментальные данные;

раскрыты противоречия, касающиеся кинетического механизма взаимодействия оливомицина А с олигонуклеотидом, несущим сайты связывания транскрипционных факторов Sp1, NFAT, и его видоизмененными аналогами: обе стадии процесса являются сиквенс-специфическими, то есть зависят от состава олигонуклеотида, что представляет несомненный интерес для интерпретации последующих работ по кинетике комплексообразования аналогов оливомицина А с олигонуклеотидами различной последовательности;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

создана основа для направленного синтеза и/или отбора новых противоопухолевых антибиотиков на основе оливомицина А, **определена** высокоспецифическая мишень действия оливомицина А и его аналогов, а именно сайт связывания на ДНК транскрипционного фактора Sp1, **представлены** факты, доказывающие возможность взаимодействия оливомицина А в отсутствие ионов магния с ДНК в составе высококонденсированной фазы, которые могут стать основой новой методики скрининга ДНК-направленных агентов, в том числе производных оливомицина А.

Оценка достоверности результатов выявила:

для экспериментальных работ высокую воспроизводимость и надежность представленных в диссертации результатов, что обусловлено использованием современных, высокочувствительных методов исследования, а также высокой сходимостью данных, полученных различными методами, **теория** согласуется с экспериментальными данными, опубликованными в данной тематике ранее, и данным, опубликованным в смежных тематиках; **идея базируется** на обобщении передового опыта ведущих научных школ в области физической, биоорганической и медицинской химии; **использованы** современные методики сбора и обработки информации, позволяющие работать с большими массивами данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном получении экспериментальных данных или при его участии. Обработка, обсуждение и обобщение всех полученных данных, а также формулирование научных положений и выводов, которые выносятся на защиту, принадлежат автору лично. Автор представлял лично полученные результаты на российских и международных конференциях, а также самостоятельно проводил или принимал участие в подготовке научных публикаций по результатам работы.

Диссертация Дурандина Н.А. «Физико-химические характеристики аналогов оливомицина А и их комплексов с ДНК» представляет собой завершённую

научно-исследовательскую работу, удовлетворяющую всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, в которой содержится решение задачи установления взаимосвязи структуры производных оливомицина А и их способности к комплексообразованию с ДНК и ее высококомпактной формой в виде холестерической жидкокристаллической дисперсии, что представляет собой экспериментальную основу для целенаправленного синтеза новых противоопухолевых препаратов.

На заседании 15 октября 2014 года диссертационный совет принял решение присудить Дурандину Н.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета, д.х.н.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н.



Трофимов А.В.

Мазалецкая Л.И.

15.10.2014 г.