

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Дурандина Никиты Александровича

«ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛОГОВ ОЛИВОМИЦИНА
А И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ДНК»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.04 – физическая химия

Применение аналогов оливомицина А в качестве противоопухолевого препарата в медицине и в исследовательских целях основано на его способности взаимодействовать с ДНК с повышением квантового выхода флуоресценции, что также позволяет использовать его в качестве высокоспецифичного флуоресцентного зонда. Поскольку ранние исследования оливомицина А показали его относительно высокую общую токсичность, наряду с хорошей противораковой активностью, то перспективным решением было создание его аналогов, которые имели бы более высокую специфичность к ДНК, но при этом обладали меньшей общей токсичностью. В связи с этим работа Дурандина Никиты Александровича, посвященная исследованию комплексообразования ряда производных оливомицина А с молекулами ДНК и олигонуклеотидами с целью определить влияние структуры аналогов оливомицина А на физико-химические характеристики этих антибиотиков и их комплексов с ДНК, безусловно является актуальной.

Работа Дурандина Н.А. построена по классической схеме и состоит из введения, трех глав, выводов и списка процитированной литературы из 89 источников.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, поставлена цель и определены задачи работы, выделена новизна и практическая значимость полученных в работе результатов и отмечен личный вклад автора и степень апробации работы.

Литературный обзор подробно освещает возможные типы комплексообразования соединений-лигандов с ДНК, а также содержит информацию о жидкокристаллических формах ДНК, которые являются моделью

упаковки ДНК в биологических объектах. Кроме того, особое внимание уделяется рассмотрению структурных особенностей оливомицина А и его аналогов, их взаимодействию с ДНК и практическому применению.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны объекты исследования и методики приготовления образцов и проведения экспериментов. Приведены некоторые теоретические основы использованных в работе спектральных и кинетических методов исследования.

В ходе работы автором установлено, что заместители сахаридных цепей, а также боковой цепи агликона производных оливомицина А существенно влияют на способность производных связываться с ДНК. Показано, что наиболее гидрофобные производные имеют самые высокие константы комплексообразования с ДНК, наряду с увеличенным значением квантового выхода флуоресценции индуцированного сигнала кругового дихроизма в полосе поглощения лиганда в комплексе с ДНК.

Одним из интереснейших результатов работы является выявление автором высокоспецифичной мишени оливомицина А, такой как сайт связывания транскрипционного фактора Sp1. Кроме того, исследования показали, что замена даже одной пары оснований в дуплексе олигонуклеотида Sp1/NFAT приводит к резкому уменьшению константы комплексообразования оливомицина А с этим олигонуклеотидом, а замена двух и более пар оснований практически полностью исключает взаимодействие. Хотелось бы особенно отметить в качестве бесспорного достоинства работы кинетическое исследование взаимодействия оливомицина А с олигонуклеотидами и выявление кинетической схемы данного процесса, состоящей из двух стадий. Совпадение констант комплексообразования, полученных кинетическим и стационарным методами определяет высокий уровень осуществления эксперимента и достоверность полученных результатов.

Как известно, для эффективного связывания с ДНК производным ауреоловой кислоты необходимы ионы магния. Однако в данном исследовании автором впервые установлено комплексообразование оливомицина А в отсутствие ионов магния с упорядоченными структурами ДНК, такими как жидкокристаллическая дисперсия ДНК. Этот результат дает представление о потенциальном взаимодействии исследуемого антибиотика с ДНК в нативном состоянии.

Подводя итог, можно заключить, что Дурандиным Н.А. проделана большая по объему экспериментов и интересная в научном плане работа и получен ряд новых важных в практическом и теоретическом смысле результатов. В процессе работы диссертант уверенно овладел основными практическими навыками и методами исследования, такими как спектрофотометрический и спектрофлуориметрический методы, поляризационная спектроскопия, метод кругового дихроизма, метод однофотонного счета, метод остановленной струи, а также различными методиками анализа данных, полученных при помощи описанных методов.

В качестве небольших замечаний к диссертационной работе, которые скорее являются рекомендациями, отмечу:

1. Порядок изложения материала в главе «Результаты и их обсуждение» лучше было бы изменить, разбив большое обсуждение всех результатов, которое автор приводит в конце каждого пункта, разместив при этом фрагменты обсуждения результатов непосредственно после рисунков, которые их иллюстрируют. Настоящий порядок изложения возможен, но является неудобным для читателя и скрывает наглядность работы.

2. На страницах 78-79 зависимости времен релаксации λ_1 , и λ_2 от концентрации олигонуклеотида Sp1/NFAT-m1 имеют не такую хорошую сходимость относительно предложенной модели, как это показано для олигонуклеотида Sp1/NFAT, что требует либо пересмотра кинетической схемы этой реакции, либо проведения дополнительных экспериментов. В связи с этим значения равновесной константы комплексообразования оливомицина А и Sp1/NFAT-m1, полученные стационарным методом и кинетическим, различаются почти в 5 раз.

3. Выводы работы представлены в несколько обезличенной форме. Вместо традиционной: показано, что..., установлено ... , обнаружено ..., автор просто констатирует обнаруженные им закономерности, как будто они стали известными сами по себе, а не результатом исследований, выполненных диссертантом.

Однако отмеченные недостатки не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Основные положения и выводы обоснованы, и автореферат адекватно передает содержание диссертации. Основные результаты

опубликованы в международных изданиях с высоким индексом цитирования и сборниках тезисов российских и зарубежных конференций, где неоднократно докладывались и обсуждались.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Диссертация Дурандина Н.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года» и является научно-квалификационной работой, содержащей решение задач установления взаимосвязи структуры производных оливомицина А и их способности к комплексообразованию с ДНК, выявления последовательности пар оснований ДНК, высокоспецифичной для оливомицином А, а также изучения воздействия данной группы антибиотиков на ДНК составе упорядоченной структуры, моделирующей ее нативное состояние. Считаю, что автор диссертации Дурандин Никита Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

« 12 » сентября 2014 года

Заведующий лабораторией молекулярной биофизики

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института биоорганической химии

им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Российской академии наук,

Ученый секретарь Института

доктор физико-математических наук



Олейников Владимир Александрович

Почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Телефон: 8(495)330-59-74, 8(495)335-43-66,

E-mail: voleinik@mail.ru