

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Щугоревой Ирины Андреевны «Моделирование структуры и свойств синтетических олигомеров методами теории функционала плотности», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния

Работа И. А. Щугоревой посвящена изучению одного из перспективных типов функциональных элементов биосенсоров – синтетических олигомеров из класса аптамеров. **Актуальность** работ в данном направлении трудно переоценить, так как разработка биосенсоров представляет собой один из главных трендов современной медицинской диагностики. Биосенсорные устройства должны позволять не только автоматизировать процессы диагностики, но и повысить селективность выводов, а, значит, и надежность результатов. Выбранный для исследования тип молекулярных рецепторов – аптамеров, или одноцепочечных молекул ДНК или РНК обладающих определенной пространственной структурой. В свою очередь, структура определяет способность аптамеров "узнавать" другие молекулы или даже проявлять ферментативную активность. Такие пространственные структуры могут быть образованы только одноцепочными ДНК или РНК, поскольку их двухцепочные формы имеют структуру двойной спирали независимо от последовательности. В связи со сказанным, изучение структуры аптамеров имеет **фундаментальную научную и практическую** значимость.

В силу высокой гибкости молекулярных цепей для данного типа макромолекул неприменимы кристаллографические методы. Даже если какой-либо тип молекул удастся закристаллизовать, их конформация в кристалле будет существенно отличаться от нативного состояния в растворе. Поэтому в диссертационной работе И. А. Щугоревой применен комплексный подход в изучении структуры макромолекул, основанный на использовании помощью компьютерного моделирования структуры и определения конформации макромолекул по данным малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР). Как известно, МУРР – один из методов изучения некристаллических веществ, а определение формы наночастиц и макромолекул в растворах к настоящему времени уже достаточно хорошо

разработано многими авторами. Тем не менее, определение трехмерной структуры частиц по одномерным данным рассеяния представляет собой не только математически неоднозначную, но и плохо обусловленную задачу, решение которой крайне неустойчиво. Однако, расчет интенсивности рассеяния по известной структуре однозначен, с точностью до учета эффектов гидратации. Это и было использовано в представленной работе – с экспериментальными данными рассеяния сравнивали интенсивности, рассчитанные от моделей, полученных методами квантовой химии и молекулярной динамики. В целом, задача интерпретации данных рассеяния остается предметом экспертной оценки, предполагающей понимание работы алгоритмов численного поиска и моделирования структур наночастиц. Представленная к защите работа как раз демонстрирует высокую квалификацию автора.

В дополнение к этому, в представленной диссертационной работе исследуются структура и свойства оптически активных олигомеров флуорена, способных образовывать комплексы с аптамерами. В целом, результаты работы И. А. Щугоревой представляют большое значение для применения изученных макромолекул в биосенсорике.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, основных выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы. Работа изложена на 96 страницах, включая 26 рисунков, 5 таблиц, 95 литературных источников.

Во введении обосновывается актуальность темы диссертационной работы, формулируются ее цели, научная новизна и практическая значимость, перечисленные основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена литературному обзору современного состояния исследований по теме диссертации, изложена информация о структуре, свойствах и совместном применении синтетических олигомеров на основе ДНК-, РНК-нуклеотидов и флуорена.

Вторая глава посвящена описанию применяемых методов теоретического исследования структуры и свойств синтетических олигомеров. В работе освещены ключевые идеи теории функционала плотности, а также ее варианты в виде нестационарной теории функционала плотности и теории функционала плотности в приближении сильной связи. Описан принцип и схема расчета таких методов как молекулярная динамика и метод фрагментации молекулярных орбиталей.

В третьей главе рассмотрено атомное и электронное строение олигомеров на основе флуорена с различными заместителями как в основной, так и в боковой цепи. Приводится сравнение теоретически рассчитанных спектров поглощения с экспериментальными данными. На основании полученных данных сделан вывод о том, что длина боковых алкильных заместителей не сказывается на оптических свойствах олигомера, в то время как увеличение числа звеньев бензотиазола в основной цепи приводит к низкочастотному сдвигу в спектрах.

Четвертая глава посвящена компьютерному моделированию структуры некоторых ДНК-аптамеров на основе экспериментальных данных малоуглового рентгеновского рассеяния. Путем сравнения теоретических кривых рассеяния с экспериментальными показана возможность отбора конформаций молекул аптамера в растворе, соответствующих биохимическим представлениям. К наиболее значимым результатам можно отнести моделирование 3D-структуры аптамера RE-31, которое продемонстрировало отличие конформаций аптамера в растворе и в кристалле. Предложенная модификация аптамера Gli-55 сохраняет не только вторичную структуру и конформацию полноразмерного аптамера, но и его связывающие свойства.

В заключении сформулированы основные результаты работы.

Новизна и практическая значимость полученных результатов определяется вкладом в установление связей структура-свойство изученных макромолекул, что подтверждено публикациями в зарубежных журналах высокого уровня, а также цитированием работ диссертанта другими исследователями. Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы в пяти научных статьях из Перечня журналов ВАК, и проиндексированных в наукометрических системах Web of Science и Scopus. Также получен один патент.

Достоверность сформулированных выводов обеспечивается адекватным выбором как квантовохимических, так и молекулярно-динамических методов, результаты применения которых дали хорошее согласие с экспериментальными данными.

Диссертация И. А. Щугоревой написана понятным языком и хорошо структурирована. В полной мере выполнены поставленные задачи и обсуждены все полученные результаты. Наряду с этим, однако, стоит сделать следующие **замечания**:

1. В формулировке цели работы №2 не хватает запятой после слова "рассеяния", так как анализ данных МУРР сам по себе не предполагает использования формул квантовой химии. Как альтернативу, вместо слов "с помощью", можно предложить "с применением".

2. В методах исследования не упомянуто программное обеспечение метода малоуглового рассеяния и принципы алгоритмов, в частности, программы поиска шариковых моделей DAMMIN и расчета интенсивности рассеяния от модели аминокислотных остатков CRYSOLO. Поэтому остается непонятным происхождение шариковых моделей в главе 4.

3. В главе 1 не хватает примеров химических формул сополифлуоренов (тогда было бы видно происхождение флуоресцентных свойств этих соединений с большим числом сопряженных двойных связей) и аптамеров (не обязательно всех типов структур, но, например шпильки и квадрукомплекса). Хотя надо отметить, что некоторые структуры показаны в главе 3.

4. На некоторых рисунках подписи сделаны на английском. При этом не все определения переведены и расшифрованы. Например, на рис. 4.11 и некоторых других показан "Bead model fit", но в тексте не указано, что это означает приближение интенсивности шариковой моделью структуры.

5. В разделе 2.1, при описании набора уравнений Кона-Шема (5-7) определены не все символы, из-за чего эта часть текста оказалась неинформативной.

6. В 4.2.2 написано, что данные МУРР были получены на синхротроне DESY. DESY – это научный городок, в состав которого, в частности, входит синхротрон PETRA III. В дальнейшем это указано корректно.

7. Количество опечаток небольшое, но они присутствуют, в основном лишние запяты.

Отмеченные замечания не снижают общую положительную оценку и не влияют на основные результаты, сформулированные в диссертации. Автореферат соответствует основному содержанию работы.

Диссертационная работа И. А. Щугоревой полностью отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842 в действующей редакции), предъявляемых ВАК к диссертационным работам, а ее автор, Щугорева Ирина Андреевна,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории рефлектометрии и малоуглового рассеяния Института кристаллографии им. А.В.Шубникова ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН,
доктор химических наук по специальности 01.04.18 "Кристаллография, физика кристаллов"

Волков Владимир Владимирович



" 05 " сентября 2023 г.

Федеральное государственное учреждение "Федеральный научно-исследовательский центр "Кристаллография и фотоника" Российской академии наук", Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова, лаборатория рефлектометрии и малоуглового рассеяния.

119333, г. Москва, Ленинский пр-т, д.59.

Тел. +7(499)135-54-50, +7(926)963-38-06

E-mail: vvo@ns.crys.ras.ru, volkicras@mail.ru

Подпись В. В. Волкова заверяю

Ученый секретарь ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН

к.ф.-м.н.



 / Архарова Н. А. /

Сведения об официальном оппоненте

Волков Владимир Владимирович, доктор химических наук по специальности 01.04.18 – Кристаллография, физика кристаллов, главный научный сотрудник лаборатории рефлектометрии и малоуглового рассеяния Института кристаллографии им. А.Н. Шубникова Федерального государственного учреждения "Федеральный научно-исследовательский центр "Кристаллография и фотоника" Российской академии наук, РАН".

E-mail: volkicras@mail.ru.

Телефон: +7(926)963-38-06.

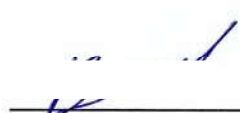
Почтовый адрес: 119333, г. Москва, Ленинский проспект, 59, Россия

Список работ по теме диссертации за последние 5 лет

1. **Volkov, V.V.** On the Tactics of Ab Initio Search for the Shape of Protein Particles from Small-Angle X-Ray Scattering Data. *Crystallogr. Rep.* 66, 819–827 (2021). DOI:10.1134/S1063774521050230
2. Konarev, P. V. The Structural Features of Native Fibrin and Its Conjugates with Polyethylene Glycol and Vascular Endothelial Growth Factor according to Small-Angle X-Ray Scattering / P. V. Konarev, V. A. Grigorev, P. Yu. Bikmulina, V. S. Presnyakova, A. E. Kryukova, **V. V. Volkov**, A. I. Shpichka, V. E. Asadchikov, P. S. Timashev // *Reviews and Advances in Chemistry.* – 2020. – Т. 10. – С. 158-163. DOI:10.1134/S2079978020030036
3. Petoukhov, M. V. The Ambiguity Issue in Solving Inverse Problems of Small-Angle Scattering: A Consistent Approach Using an Insulin Receptor-Related Receptor as an Example. *Methods for Interpreting SAXS Data / M. V. Petoukhov, P. V. Konarev, V. V. Volkov, A. A. Mozhaev, E. V. Shtykova // Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* – 2021. – Т. 15. – С. 270-283. DOI:10.1134/S1990747821040097
4. Kryukova, A. E. Restoring silicasol structural parameters using gradient and simulation annealing optimization schemes from small-angle X-ray scattering data / A.E. Kryukova, P.V. Konarev, **V.V. Volkov**, and V.E. Asadchikov // *Journal of Molecular Liquids* – 2019 – Т. 283 – С. 221-224. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.03.070
5. Shpichka, A.I. Digging deeper: structural background of PEGylated fibrin gels in cell migration and lumenogenesis / A.I. Shpichka, P.V. Konarev, Y.M. Efremov, A.E. Kryukova, N.A. Aksenova, S.L. Kotova, A.A. Frolova, N.V. Kosheleva, O.M. Zhigalina, V.I. Yusupov, D.N. Khmelenin, A. Korolevai, **V. V. Volkov**, V. E. Asadchikov and P. S. Timashev // *RSC advances* – 2020. – Т. 10(8) – С. 4190-4200. DOI: 10.1039/C9RA08169K
6. Kryukova, A. E. Searching for an Efficient Solution Reconstruction Algorithm in the Analysis of Small-Angle Scattering Data from Silicasol Solution. / A. E. Kryukova, P. V. Konarev, and **V.V. Volkov** //

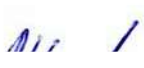
- Crystallography Reports – 2021 – Т. 66. – С. 758-764. DOI: 10.1134/S1063774521050102
7. **Volkov, V.V.** Approaches for improving the quality of particle size distribution reconstructions from small-angle scattering data / V. V. Volkov, A. E. Kryukova and P. V. Konarev. // Journal of Physics: Conference Series. Vol. 1686. No. 1. IOP Publishing, 2020. DOI 10.1088/1742-6596/1686/1/012059
 8. Konarev, P. V. EFAMIX, a tool to decompose inline chromatography SAXS data from partially overlapping components / P. V. Konarev, M. A. Graewert, C. M. Jeffries, M. Fukuda, T. A. Cheremnykh, **V.V. Volkov**, D. I. Svergun // Protein Science. – 2022. – Т. 31. – №. 1. – С. 269-282. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.4237>
 9. Peters, G. S. Upgrade of the BioMUR beamline at the Kurchatov synchrotron radiation source for serial small-angle X-ray scattering experiments in solutions. / G. S. Peters, Yu A. Gaponov, P. V. Konarev, M. A. Marchenkova, K. B. Ilina, **V.V. Volkov**, Yu V. Pisarevsky, and M. V. Kovalchuk // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment – 2022 1025: 166170. DOI: 10.1016/j.nima.2021.166170

Доктор химических наук
Волков Владимир Владимирович


05 сентября 2023 г.

Подпись В.В. Волкова заверяю
Ученый секретарь ФНИИ
"Кристаллография и фотоника"
РАН, к.ф.-м.н.
Архарова Наталья Андреевна




ПОДПИСЬ

05 сентября 2023 г.