

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Морячкова Р. В. «ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ДНК-АПТАМЕРОВ ПО ДАННЫМ МАЛОУГЛОВОГО РЕНТГЕНОВСКОГО РАССЕЯНИЯ», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8. – физика конденсированного состояния

Диссертационная работа Морячкова Р.В. может рассматриваться как научно-квалификационная работа, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих важное практическое значение в различных областях науки – в физике, биологии и медицине. Основным экспериментальным методом в представленной работе является метод малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР). Метод МУРР является одним из самых универсальных и информативных методов, позволяющих исследовать биологические растворы макромолекул в широком диапазоне размеров частиц от 1 до 200 нм в условиях, которые максимально приближены к естественным. В качестве объектов исследования были выбраны аптамеры, широко используемые в медицинских приложениях для адресной доставки лекарств, благодаря своей способности проявлять каталитическую активность и высокую специфичность связывания к белковым мишеням.

В работе показана применимость метода МУРР для определения пространственной формы биомолекул аптамеров в растворе и впервые проведены структурные исследования для большого ряда специфичных ДНК-аптамеров.

К основным результатам можно отнести следующее:

1. Определены структурные параметры и пространственные формы распределения зарядовой плотности ДНК-аптамеров, специфичных к белкам тромбину (RE31, HD22, NU172) и интерлейкину-6 (110, 179), клеткам раковых ооухолей головного мозга (Gli-233, Gli-55), легкого (Lc-18t, LC224t, LC2108t), асцитной карциномы (AS-14), белку-шипцу коронавируса SARS-CoV-2 (Apt31).
2. Проведено сравнение восстановленных по данным МУРР пространственных форм аптамеров с молекулярными моделями, полученными с помощью молекулярной динамики, показано их хорошее совпадение для ДНК-аптамеров RE31, Gli-233, Gli-55, LC-18t, AS-14, Apt31.
3. Исследованы зависимости конформаций молекул аптамеров от температуры (для аптамера RE31) и присутствия дивалентных ионов  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  (для аптамеров Poly C и GT) и проведено их сравнение с данными, полученными методами кругового дихроизма и ядерного магнитного резонанса.
4. Определен состав олигомерных фракций макромолекул аптамеров 110 и Gli-55 с помощью совмещенной методики использования гель-хроматографии и МУРР.

По содержанию автореферата есть следующие замечания:

- 1) для ряда аптамеров не приведены на рисунках полученные пространственные структуры (например, для аптамеров HD22, NU172, APT31, LC-18t, AS-14);



- 2) найдены существенные отличия между структурами аптамеров в растворе, найденными по данным МУРР и кристаллографическими моделями, полученными по данным рентгеновской дифракции, но не объяснены возможные причины такого расхождения;
- 3) на рисунках 1, 5, 10 не показаны приближения к экспериментальным данным от пространственных структур аптамеров, полученных с помощью программ *ab initio* определения формы макромолекул, и не приведено качество этих приближений (значения критерия качества  $\chi^2$ );
- 4) на рисунке 4 приведена концентрационная зависимость интенсивности малоуглового рассеяния для аптамера RE31 в растворе, но не сказано какие выводы о характере межчастичного взаимодействия из нее можно сделать.

Однако, указанные замечания, возможно вызванные ограниченностью объема автореферата, не снижают общее положительное впечатление от работы. Результаты работы неоднократно докладывались на представительных конференциях и получили высокую оценку специалистов.

Диссертационная работа Р.В. Морячкова представляет собой завершенную научную исследовательскую работу, соответствующую всем критериям и требованиям по актуальности, научной новизне и практической значимости раздела 2 положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, а ее автор, Морячков Роман Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8 – Физика конденсированного состояния.

Конарев Петр Валерьевич  
кандидат физико-математических наук  
с.н.с лаборатории рефлектометрии и малоуглового рассеяния  
Института кристаллографии им. А.В. Шубникова  
ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН  
119333, Москва, Ленинский проспект, 59  
Тел: +7 (499) 135 54 50  
Email: konarev@crys.ras.ru

Согласен на обработку персональных данных

10.11.2022

Подпись Конарева П.В. заверяю

Ученый секретарь

ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН



Л.А. Дадинова