

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту фізіології НАН України,
академік НАН України



Кришталь О.О.

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Зарудної М.І. "Структурні переходи в гомополірибонуклеотидах та їхнє біологічне значення", подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.237.01 Інституту молекулярної біології і генетики НАН України на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за фахом 03.00.03 - молекулярна біологія.

Актуальність теми дисертаційної роботи Зарудної М.І. не викликає сумнівів - гомополімерні тракти є регуляторними елементами багатьох важливих процесів життєвого циклу, у клітині містяться численні білки, які специфічно зв'язуються з гомополімерами. Однак молекулярні механізми багатьох процесів, що відбуваються за участю гомополімерних трактів, виявлені не повністю або ж взагалі невідомі. Так, зокрема, недостатньо вивчено механізми специфічної стабілізації полі(А)-хвостів мРНК еукаріотів різними білковими комплексами, термінації поліаденілування про-мРНК та інших біологічних процесів. Крім того, гомополірибонуклеотиди використовують у молекулярній біології як інструменти для первинного виявлення специфічності РНК-зв'язувальних білків. Окремі гомополірибонуклеотиди розглядають як потенційні терапевтичні агенти або мішені, а також обговорюються перспективи їхнього застосування у РНК-нанотехнологіях, зокрема при конструюванні сучасних біомолекулярних пристроїв, функціонування яких базується на структурних переходах. Це ще більше підкреслює важливість та актуальність проведеного дослідження,

дозволяє поширити отримані дані на практичне застосування встановлених закономірностей.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше отримано дані про ефективний діаметр подвійної спіралі ДНК у широкому інтервалі іонних сил від 0,01 до 0,1М. Із застосуванням методів аналітичного електрофорезу і протонної буферної ємності отримано нові дані про фізико-хімічну природу структурних переходів у полі(А), полі(С) і полі(Г) ланцюгах. Вперше запропоновано структурні механізми утворення двох різних одноланцюгових і двох різних дволанцюгових форм полі(А) та чотирьохланцюгової структури полі(С). Розроблено та обґрунтовано молекулярні моделі залучення вказаних полінуклеотидів до низки важливих біологічних та патологічних процесів процесів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Отримані наукові положення і висновки обґрунтовані достатнім обсягом біофізичних, фізико-хімічних, біоінформаційних досліджень та спеціального аналізу. Висновки роботи є логічними, аргументованими та базуються на отриманих результатах.

Якість використаних для дослідження методів, репрезентативність отриманих результатів. Робота виконана на сучасному методичному рівні із використанням значної кількості експериментального матеріалу та цілого ряду фізико-хімічних та біоінформаційних методів. Отримано нові дані про фізико-хімічні характеристики гомополірибонуклеотидів, їхню взаємодію з похідними амінокислот і структурні переходи, створено молекулярні моделі біологічних процесів, які можуть реалізуватися за участю асоціатів гомополімерів. Достатній об'єм проаналізованого матеріалу дозволили вирішити поставлені задачі, зробити логічні висновки, що витікають із проведеного дослідження.

Практичне значення отриманих даних є очевидним, бо гомополірибонуклеотиди розглядають як потенційні терапевтичні агенти або мішені таргетних препаратів. Саме тому важливо мати детальну інформацію

про структурні характеристики цих полімерів при створенні лікарських препаратів і конструюванні відповідних біомолекулярних нанопристроїв. Проведене в роботі широкомасштабне філогенетичне дослідження структурних елементів сайту поліаденілування про-мРНК ВІЛ-1 необхідне при конструюванні терапевтичних антиретровірусних полунуклеотидів, спрямованих на пригнічення функції сигнальних елементів, суттєвих для реплікації вірусу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках наукової тематики відділу молекулярної та квантової біофізики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України - разом більше 15 наукових тем.

Загальна характеристика роботи. Дисертація традиційно складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та великого списку літератури (355 джерел), викладена на 312 сторінках машинописного тексту. Отримані результати підсумовано у 16 таблицях та представлено графічно на 96 рисунках. В огляді літератури наведено детальні відомості про структурні переходи в гомополірибонуклеотидах, гомополі(оліго)рибонуклеотиди в природних РНК (у еукаріотів, рослин, вірусів), структуру ділянки димеризації геномної РНК ВІЛ-1.

Розділ «Матеріали та методи» включає інформацію про усі застосовані методи, в тому числі розроблені автором роботи. «Результати власних досліджень» складають основну частину дисертації і містять інформацію про фактичні дані, що отримані автором. Результати цього розділу поділено на 4 частин, в яких повністю викладено результати дослідження. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» дозволяє автору зібрати разом велику кількість фактичного матеріалу, наведеного у попередніх розділах та зробити логічні висновки, що повністю впливають із результатів роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті. За темою дисертації автором опубліковано 49 наукових праць, із них – 1 розділ у міжнародній науковій монографії, 29 статей у вітчизняних та міжнародних фахових виданнях та 19 тез доповідей у збірниках міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій. Автореферат дисертації відповідає змісту, основним положенням і найважливішим результатам дисертаційної роботи. Основні положення дисертації знайшли ґрунтовне і логічне відображення в авторефераті, який повністю відповідає змісту дисертації.

Зауваження.

1. У роботі відсутній розділ із статистичної обробки матеріалів. Залишилось незрозумілим, чи використовував автор дисертації такі методи, а якщо ні, то чому вони виявилися недоцільними?

2. У висновках роботи надто мало фактичної, цифрової інформації, переважає описові дані отриманих результатів.

3. У 8-му висновку вказано, "що регуляція термінації транскрипції, тобто поліаденілування є не менш важливим процесом, аніж регуляція її ініціації". Це є загальновідомим фактом і що саме встановлено автором для поглиблення цієї інформації не зовсім зрозуміло.

ЗАКЛЮЧЕННЯ.

Дисертаційна робота Зарудної М.І. "Структурні переходи в гомополірибонуклеотидах та їхнє біологічне значення", подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.237.01 Інституту молекулярної біології і генетики НАН України на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за фахом 03.00.03 - молекулярна біологія є завершеним науковим дослідженням, у якій автор із використанням сучасних методів отримав дані про характеристики переходів, запропонував і обґрунтував механізми їхнього утворення, представив структурні моделі участі гомоолігонуклеотидних послідовностей у біологічних процесах. За своєю актуальністю, науковим і

практичним значенням, глибиною і обсягом досліджень, змістом та оформленням робота повністю відповідає вимогам ДАК України про присудження наукових ступенів стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її виконавець, Зарудна Маргарита Іванівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.03 - молекулярна біологія.

Завідувач відділу загальної та молекулярної
патофізіології Інституту фізіології
ім. О.О.Богомольця НАН України,
доктор медичних наук, професор

В.Є.Досенко

