

Відзив

на дисертаційну роботу Зарудної Маргарити Іванівни
**«СТРУКТУРНІ ПЕРЕХОДИ В ГОМОПОЛІРИБОНУКЛЕОТИДАХ
ТА ЇХНЄ БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ»**, представленій до захисту на здобуття
наукового ступеня доктора біологічних наук
за спеціальністю 03.00.03 – молекулярна біологія.

Робота Зарудної Маргарити Іванівни присвячена комплексному дослідженню фізико-хімічних властивостей гомополімерів за допомогою нових методів і підходів. Структурні особливості гомополімерних полінуклеотидів - полі(А), полі(С), полі(Г) і полі(У) - залишаються до кінця нез'ясованими. Особливий інтерес для дослідників становить просторова будова дволанцюгової форми полі(А), основи якої не утворюють водневих (Н) зв'язків із фосфатами. Також невідомо, чи здатний полі(С) формувати і-мотив і за яких концентрацій моновалентних катіонів відбувається структурний перехід полі(Г) з одностанцюгової спіралі у квадруплексну структуру. Такі дослідження повинні не лише дозволити з'ясувати біологічну роль цих нуклеотидних структур, але й краще зрозуміти механізми ряду важливих біологічних процесів, що відбуваються за участю вказаних структур (реплікація, транскрипція, трансляція). Крім того, **актуальним** є пошук центрів зв'язування клітинних білків, які специфічно взаємодіють з цими нуклеотидними структурами.

Як видно з аналізу **зв'язків дисертаційної роботи з програмами, планами, темами** наукових досліджень відділу молекулярної і квантової біофізики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, автор розпочав роботу більше 20-ти років і тому її результати були включені у наукові звіти чисельних бюджетних і конкурсних науково-дослідних тем.

В рамках **наукової новизни** у дисертаційній роботі вперше визначено ефективний діаметр подвійної спіралі ДНК у широкому інтервалі іонних сил (0,01-0,1 М). Обґрунтовано механізми утворення двох різних одностанцюгових і двох різних дволанцюгових форм полі(А), а також запропоновано молекулярні

моделі залучення самоасоціатів полі(A) і полі(G) до важливих біологічних процесів.

Дисертаційна робота Зарудної М.І. має чітко виражене фундаментальне значення, хоча окремі з одержаних результатів також мають **науково-практичне значення**. У першу чергу, це стосується потенційного використання гомополірибонуклеотів, як терапевтичних чинників, зокрема, в РНК-технологіях. У роботі проведене цікаве філогенетичне дослідження структурних елементів сайту поліаденілування про-мРНК ВІЛ-1. Одержані результати можуть знайти застосування під час створення анти-ретровірусних чинників, зокрема таких, що спрямовані на пригнічення реплікації цього вірусу.

У роботі чітко поставлено мету і **5 головних завдань дослідження**.

Слід відзначити значний **особистий внесок здобувача**, оскільки у більшості робіт, опублікованих за темою дисертаційної роботи спільно з іншими дослідниками, саме здобувач брав безпосередню участь у її виконанні, про що свідчить порядок співавторів у списку цих робіт.

За темою дисертації опубліковано достатню кількість **наукових публікацій**. Показовим є те, що серед 29-ти статей переважають статті у міжнародних фахових виданнях та академічних вітчизняних періодичних виданнях. Серед них варто відзначити такі міжнародні журнали з високим рейтингом, як Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids (2002), Nucleic Acids Research (2003), Journal of Biomol. Struct. Dynamics (2013), Молекулярная биология (3 статті), а також розділ у міжнародній монографії. Результати роботи також добре представлені на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

Матеріали і методи дослідження достатньо сучасні, різноманітні й адекватні поставленим у роботі завданням дослідження.

Разом із загальним позитивним враженням від дисертаційної роботи Зарудної М.І., до неї можна висловити **ряд зауважень**, переважна більшість з яких має редакційний характер.

- 1) На думку опонента наведені в роботі визначення «Предмету дослідження» і «Об'єкту дослідження» доцільно поміняти місцями.
- 2) Чи має автор роботи право стверджувати, що в ній було «... вперше визначено ефективний діаметр подвійної спіралі ДНК», навіть якщо далі в тексті говориться «...у широкому інтервалі іонних сил». Очевидно, краще було сказати, що «діаметр спіралі ДНК становить... нм, а зі зростанням (чи зниженням) іонної сили він змінюється наступним чином».
- 3) Автор роботи стверджує про «залучення самоасоціатів полі-А і полі-С до низки важливих біологічних процесів. Питання – а що існують неважливі біологічні процеси, якщо так, треба було вказати, які з них автор вважає важливими, а які – неважливими.
- 4) У визначенні «практичного значення роботи» автор стверджує, що «нові дані можуть бути корисними у цих галузях знань». Це – дуже неконкретне твердження, бо ці галузі, точніше конкретні їх ділянки, чітко не названі. Крім того, у висновках про практичне значення роботи неправомірно вживати вираз «можуть бути корисними», бо це вже не висновки, а припущення автора. Тут необхідно або щось чітко стверджувати, або писати «розпочаті експериментальні дослідження з перевірки значення для».
- 5) Відомо, що довжина термінальної ділянки мРНК – полі-А – позитивно корелює із тривалістю існування цієї нуклеїнової кислоти. Тому це питання доцільно було б додатково обговорити у дисертаційній роботі, навіть якщо воно безпосередньо не розглядалося в ній.
- 6) Питання до автора роботи: за яким принципом були вибрані для аналізу окремі мРНК (білка GAP-43, бета-казеїну, транскрипційного фактора c-Fos, альфа-глобіну, геному вірусу імунодефіциту людини, вірусу SV-40). На початку аналізу доцільно було вказати, чи такий вибір експериментальних моделей був випадковим, чи він здійснений

за їхньою доступністю, чи існував якийсь інший принцип вибору моделей для дослідження.

7) У преамбулі до висновків роботи не доцільно називати методи дослідження, використані для досягнення поставлених у роботі цілей. Таке ж зауваження стосується й окремих висновків, наприклад, у Висновку 2 написано «методом аналітичного електрофорезу вперше показано, що: DS-форма полі(А) має меншу електрофоретичну рухливість, ніж форма...» і т.д., а у Висновку 3 написано «методом протонної буферної ємності визначені, зареєстрований і т.д.

8) Висновок 4 починається із зайвої преамбули «На основі одержаних в роботі експериментальних результатів висунені й обгрунтовані наступні припущення:». По-перше, усі висновки в дисертаційній роботі повинні базуватися на основі одержаних експериментальних результатів, а, по-друге, припущення не можуть вважатися висновками, бо це лише припущення. Швидше за все, це все-таки висновки, які доцільно підтвердити альтернативними методами дослідження.

9) У формулюванні 6-ти із 8-ми Висновків за результатами дисертаційної роботи автор використовує слово «вперше», що не доцільно у випадку Висновків.

10) Висновок 8 закінчується висловом «...регуляція термінації транскрипції, тобто поліаденілування є не менш важливим процесом, аніж регуляція її ініціації». Питання до автора – невже це раніше було невідомим.

11) У тексті роботи зустрічаються невдалі вислови і науковий сленг, наприклад, «тракти гомополінуклеотидів» (правильно «послідовності» чи «ділянки»...), «полі(А)-хвости» (правильно «термінальні чи кінцеві ділянки»), «зустрічальність» (правильно «частота появи» та ін.

Як видно, усі наведені зауваження мають редакційний, а не принциповий науковий характер і можуть бути легко виправлені під час роботи над текстом.

Висновок. На підставі викладеного вважаю, що за актуальністю теми, методичним рівнем проведених досліджень, науковим і науково-практичним значенням отриманих результатів, адекватністю зроблених висновків дисертаційна робота Зарудної М.І. відповідає вимогам ДАК України до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.03 «молекулярна біологія».

Завідувач відділу
регуляції проліферації клітин та апоптозу
Інституту біології клітини НАН України,
доктор біологічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України



Стойка Р.С.

Львів, 4 вересня 2015 р.

Підпис члена-кореспондента НАН України Стойки Р.С. засвідчую:

Вчений секретар Інституту біології клітини НАН України,
к.б.н.



Барська М.Л.