

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе

Института химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН,

к.х.н. Пестряков П.Е.



14 марта 2025 г.

В диссертационный совет ПДС 0300.025
при Федеральном государственном автономном
образовательном учреждении высшего образования
«Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

ОТЗЫВ

**Ведущей организации, Института химической биологии и
фундаментальной медицины Сибирского Отделения РАН**

на диссертацию Эльдиба Ахмеда Абделкадера Мохамеда Отмана на тему:
“Распознавание нуклеиновых кислот с использованием многокомпонентных
ДНК наноконструкций” (Recognition of nucleic acids using multicomponent
DNA nanoconstructs)”, представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.4.- Биохимия.

Актуальность исследования. Поиск новых подходов к диагностике и
лечению различных заболеваний на основе олигонуклеотидных конструкций
представляет собой большую задачу современности. В последние годы,
особенно после мировой пандемии SARS-CoV-2, необходимость развития
технологий на базе нуклеиновых кислот и олигонуклеотидов стало очевидно
не только специалистам в данной области, но и мировому сообществу.
Понимание принципов конструирования различных многокомпонентных
ДНК конструкций для детекции и селективного воздействия на НК мишень
является важным аспектом развития данного научного направления.
Принимая во внимание значимость исследований и их результаты,

диссертационную работу Эльдиба Ахмеда Абделкадера Мохамеда Отмана можно без сомнений считать актуальной.

Оценка новизны и значимости полученных результатов. Работа представляет собой целостное и законченное исследование, последовательно продемонстрировавшее, как наличие различных олигонуклеотидных элементов в применяемых ДНК-конструкциях на основе бинарных ДНКзимов, таких как введение в структуру нескольких РНК-связывающих участков, дополнительных каталитических центров, а также дополнительных элементов для увеличения локальной концентрации расщепляемого флуоресцентного зонда вблизи каталитических центров структуры влияют на предел обнаружения целевой РНК. В работе показано, как введение шпилечных структур в состав составных частей ДНКзима может быть использовано для регуляции необходимых оптимальных значений концентрации детектируемого аналита для активации гидролитической активности создаваемого ДНК-комплекса. При этом, в работе показана возможность применения разработанного подхода конструирования комплексных структур ДНКзимов для работы одновременно с несколькими различными аналитами, где активация или ингибирование гидролитической активности созданной структуры будет зависеть от комбинации присутствующих в анализируемом растворе аналитов. Разработанные и полученные комплексные мультифункциональные ДНК-наноконструкции прошли тестирование в ряде экспериментов *in vitro* и продемонстрировали способность селективно расщеплять целевую РНК в присутствии онкологических маркеров, что открывает перспективы в создании на основе проведенных исследований перспективных диагностических и терапевтических препаратов.

Объем и структура диссертации. Диссертация Эльдиба Ахмеда Абделкадера Мохамеда Отмана объемом 148 страниц написана на английском языке, построена по стандартному принципу и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение и выводы, список литературы. Диссертация включает 72 рисунка, 10 таблиц и содержит 168 источников литературы. Обзор литературы полно и систематизировано излагает аспекты ДНК конструкций – мишени, отдельные элементы их структуры и выполняемые ими функции. Обзор литературы хорошо освещает существующий уровень науки, содержит ссылки на работы последних лет и логически связан с содержанием диссертации. Содержание диссертационной работы и суть исследования достаточно полно отражены в автореферате.

Работа выполнена на хорошем экспериментальном современном уровне, включает методы молекулярного моделирования, спектрофотометрии,

флуорометрии, комплексного дизайна вторичных олигонуклеотидных структур, применение ДНКзимов, антисмысловых олигонуклеотидов, флуоресцентных зондов (FAM/BHQ), электрофоретического разделения фракций в полиакриламидном геле, статистической обработки.

По содержанию диссертации возникли следующие **замечания**:

1) Стоило бы лучше поработать над логикой используемых кодировок для олигонуклеотидов (например, VS_VD_Dz_bt_sc_DV1(vii)) и получаемых ДНК-структур (например, BiASO и 2i-A Th), которые гомологичны по структуре, но не по кодировке.

2) Отсутствие экспериментально полученных термодинамических параметров, в частности, температур плавления, образования соответствующих комплексных НК структур. Вероятно, проблематично строить предположения об успешном формировании запланированных структур лишь на основании теоретических значений. Тем более, для сложных многокомпонентных структур.

3) Отсутствие применения доступных модификаций олигонуклеотидного остова, для нуклеазной устойчивости и улучшенного сродства к РНК мишеням, либо обоснования необходимости их отсутствия в используемых олигонуклеотидах.

4) Было бы полезно в одной из начальных глав работы показать саму концепцию и эволюцию создания упомянутых автором автономных ДНК-нанороботов, где можно было бы наглядно показать, какой части данного большого направления посвящена представленная работа.

Закключение. Приведенные замечания не носят принципиального характера и не отражаются на ее общей положительной оценке. Представленная научно-квалификационная работа является актуальным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Основные положения и выводы работы оригинальны, основаны на большом экспериментальном материале, их достоверность не вызывает сомнения. Автореферат соответствует основным положениям диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 7 статьях в реферируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, утвержденный Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций. Представленные выводы обоснованы, соответствуют поставленным в диссертационной работе целям и в полной мере отражают объем полученного экспериментального материала.

Представленная диссертационная работа Эльдиба Ахмеда Абделкадера Мохамеда Отмана является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, последовательно продемонстрировавшее наличие различных олигонуклеотидных элементов в применяемых ДНК-конструкциях на основе бинарных ДНКзимов, таких как введение в структуру нескольких РНК-связывающих участков, дополнительных каталитических центров и дополнительных элементов для увеличения локальной концентрации расщепляемого флуоресцентного зонда вблизи каталитических центров структуры, влияющих на предел обнаружения целевой РНК, имеющей важное значение для создания на основе проведенных исследований перспективных диагностических и терапевтических препаратов.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 года, а её автор Эльдиб Ахмед Абделкадер Мохамед Отман заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия.

Отзыв на диссертацию подготовлен в Лаборатории химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, обсужден и утвержден на семинаре лаборатории 10.03.2025, протокол № 1.

Председательствующий на заседании:

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник,

заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН

 / Купрюшкин Максим Сергеевич

12 марта 2025 года

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8.

Рабочий телефон: +7 (383) 363-51-45, e-mail: kuprummax@niboch.nsc.ru

Подпись к.х.н., зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот

Купрюшкина М.С. заверяю:

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН



Логашенко Евгения Борисовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8.

Для телеграмм: Новосибирск 90, ИХБФМ

Телефон: (383) 363-51-50

Факс: (383) 363-51-53

Веб-сайт: <http://www.niboch.nsc.ru/>

E-mail: niboch@niboch.nsc.ru