

Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Берзиной Марии Яновны на тему
«Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия

Аденозин как нуклеозид проявляет в организме различные уникальные функции. Помимо того, что он является производным для синтеза РНК и ДНК (в виде 2'-дезоксиаденозина), он также входит в структуру различных ферментов, участвует в процессах передачи энергии, является важнейшим вторичным посредником, реализующим передачу сигнала в клетках.

Известные аналоги аденозина проявляют антивирусную, противоопухолевую, иммуносупрессорную активность, действуют как агонисты или антагонисты по отношению к аденозиновым рецепторам.

Расширение спектра терапевтических возможностей аналогов аденозина является перспективным направлением исследований. Поэтому тема диссертационной работы является актуальной и важной.

Целью данной работы является разработка химико-ферментативного подхода к синтезу новых модифицированных аденозиновых нуклеозидов рибозы и 2'-дезоксирибозы. Сочетание химического и ферментативного синтеза позволяет методами химического синтеза внести модификации по гетероциклическому основанию, а методом ферментативного синтеза проводить замену стабильной в условиях химического синтеза рибозы на менее стабильную 2'-дезоксирибозу.

Научная новизна работы, в первую очередь, состоит в том, что диссертант предложил новый оригинальный подход для синтеза целого ряда аналогов аденозина, заключающийся в использовании как химической реакции для модификации гетероциклического основания, так и ферментативной реакции для замены углевода в нуклеозиде, для расширения пула модифицированных соединений.

Объектом исследования выступают новые нуклеозиды - аналоги природного аденозина. Предметом исследования является возможность проведения последовательного комбинаторного химико-ферментативного синтеза новых нуклеозидов аденозина с модификациями в структуре пуринового гетероцикла и углеводного остатка.

Учитывая вышесказанное, можно утверждать, что диссертационное исследование Берзиной М.Я имеет несомненный научный интерес, теоретическую значимость и важное прикладное значение.

Степень обоснованности и достоверность теоретических положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании «Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению», обеспечивается:

Проведением сравнительного анализа известных модифицированных аденозинов в качестве противоопухолевых агентов, агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов и противовирусных препаратов;

Систематизацией методов химической модификации нуклеозидов и ферментативного синтеза с использованием нуклеозидфосфорилаз;

Апробацией основных результатов исследований в научных публикациях.

Несомненной положительной стороной кандидатской диссертации является ее объем. Синтезировано более 30 новых аналогов аденозина. Их структура подтверждена данными масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. 24 соединения исследованы на цитотоксичность на двух линиях клеток. Были охарактеризованы агонистические и антагонистические свойства этих соединений, их влияние на A1-рецепторы аденозина, проведена сравнительная оценка влияния различных заместителей на эти свойства.

Синтезированы 6 триазольных аналогов аденозина и исследованы их фотофизические свойства. Флуоресцентные аналоги аденозина могут быть использованы в качестве маркеров для изучения как ферментативных реакций, например, реакции с полимеразой, так и реакции, где аденозин выступает в качестве кофактора или кофермента.

В ходе реализации химической части этой работы диссертант столкнулся с целым рядом сложных задач по синтезу и выделению целевых соединений, которые были успешно им решены с применением современных методов хроматографии и физико-химических методов исследования.

При подтверждении структуры синтезированных соединений с использованием ЯМР-спектроскопии диссертант столкнулся с необычными явлениями в ЯМР-спектре, что дало возможность сформулировать новую интересную задачу и написать новую главу диссертации: были найдены интересные структуры, с помощью которых было подтверждено соотношение мажорных и минорных форм новых синтетических аналогов нуклеозидов с образованием необычных внутримолекулярных водородных связей.

В работе успешно реализован комбинаторный подход к синтезу модифицированных аналогов аденозина за счет использования как классической химической модификации аналогов аденозина, так и ферментативной реакции для расширения набора этих аналогов.

Большое внимание было уделено подбору условий ферментативной реакции и изучению субстратной специфичности пурипнуклеозидфосфорилазы.

В качестве замечаний, по моему мнению, можно отметить следующее:

- излишне подробное описание модифицированных аденозинов в качестве противоопухолевых препаратов в первой части обзора литературы;

- при обозначении L/D-изомеров аминокислот и аминоспиртов диссертантом использовалось курсивное начертание вместо прямого шрифта, как рекомендовано правилами ИЮПАК;

- неудачное использование стереохимических формул, особенно при объяснении заторможенной конфигурации заместителя при азоте в случае исследования нуклеотидов с помощью ЯМР.

В ходе проведения работ с помощью коллег из двух институтов была охарактеризована биологическая активность полученных соединений на модели аденозиновых рецепторов и найдены соединения, проявляющие агонистическую активность по отношению к A1-аденозиновым рецепторам.

В качестве рекомендаций напрашивается расширение исследований биологического эффекта полученных соединений, проверка их на антипролиферативную и противовирусную активность. Эта работа должна быть продолжена с расширением спектра биологических объектов.

Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы был разработан химико-ферментативный подход к синтезу и получен целый ряд новых аналогов аденозина с остатками аминокислот, аминоспиртов и триазолов; для ряда соединений изучена их цитотоксичность на двух линиях клеток и показана агонистическая активность на аденозиновых рецепторах типа A1.

В целом диссертационная работа «Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению» является законченным научным исследованием. Результаты работы подтверждают, что Берзина Мария Яновна владеет современными методами научных исследований. Диссертация в полной мере отвечает требованиям,

предъявляемыми положением о присуждении ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры биоорганической химии Биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
к.х.н. (02.00.10 – Биоорганическая химия)
Есипов Дмитрий Станиславович



Справочные данные

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1,

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Телефон: +7 (495) 939-10-00 Факс: +7 (495) 939-01-26

WWW: www.msu.ru

Личную подпись кхи ДС Есипове заверяю
Декан Бюджетного факультета МГУ,
академик МП Керимшиев

01.12.23

