

Отзыв на автореферат диссертации Брылёва Владимира Анатольевича «Разработка подходов к синтезу разветвлённых функциональных олигонуклеотидных конъюгатов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Работа Брылёва В.А. посвящена разработке новых полифункциональных реагентов для получения разветвленных олигонуклеотидных конструкций с использованием алкин-азидного циклоприсоединения («клик»-реакция). «Клик» химия обеспечивает удобство и простоту подходов при создании новых олигонуклеотидных конструкций для последующего использования в таргетной терапии, нанотехнологиях и при создании биосенсоров. В связи с этим, работа Брылёва В.А. является, безусловно, актуальной.

Научная новизна работы заключается в создании новых гидрофильных разветвлённых поливалентных азидов на основе пентаэритрита. Автор продемонстрировал функциональные возможности новых азидопроизводных, в частности при создании наноконструкций, в дизайне конструкций для доставки олигонуклеотидов в гепатоциты, при получении аптамерных конъюгатов для направленной терапии опухолей. Очевидно, что полифункциональные азиды, разработанные автором, могут быть использованы при решении широкого круга задач. Предложенные автором подходы к получению новых реагентов несомненно позволят в ближайшей перспективе сделать эти соединения коммерчески доступными.

Автореферат изложен на 24 страницах и содержит большое количество рисунков и схем, позволяющих читателю получить представление о проделанной работе. Изложенный материал свидетельствует о большой работе, проделанной автором. Результаты исследований опубликованы в ведущих российских и зарубежных журналах.

По тексту автореферата следует отметить следующие замечания и комментарии:

1. В тексте встречаются несогласованные предложения, опечатки и ошибки.

2. Синтез гидрофильных полифункциональных азидов сопряжен с образованием набора продуктов разной степени замещения. Хроматографическое разделение сложной смеси соединений на силикагеле может представлять заметные трудности и удорожать получение азидных производных.
3. Получение олигонуклеотидных гетерофункциональных конъюгатов требует подбора соотношения реагентов и неизбежно приводят к образованию смеси продуктов, что, в свою очередь, потребует использования ВЭЖХ или гель-электрофореза для выделения целевых продуктов. Таким образом, заявленная в работе возможность контролировать стехиометрию сопряжена с заметными сложностями.
4. На стр. 16 упомянуты азидные фосфорамидиты. Хотелось бы узнать о каких фосфорамидитах идет речь?
5. На стр. 18. Как проводилась идентификация конъюгатов с 9 и 18 остатков GalNAc?
6. По субъективному восприятию, раздел «Синтез разветвлённых конъюгатов...» представляет собой слабоадаптированный перевод с английского. В любом случае, стиль изложения требует доработки.
7. На стр. 20, «...в качестве линкера был выбран катепсин В».
8. На рис. 31, «щелчок алкина...» Неисправленный машинный перевод.
9. Стр.22, «пептид с хорошо разработанными процедурами»

Перечисленные замечания не умаляют высокой общей оценки работы. Текст автореферата позволяет сделать вывод о том, что диссертация Брылёва В.А. является законченным исследованием, в ходе которого решены важные в научном и практическом отношении задачи, а автор работы вне сомнения заслуживает присуждения искомой степени кандидата наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Ведущий научный сотрудник Института Молекулярной Биологии РАН

Д.х.н. Тимофеев Э.Н.

(Специальность Молекулярная биология 03.01.03)

