

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Дмитренка Павла Сергеевича

«Применение масс-спектрометрии в исследованиях биологически активных вторичных метаболитов морских беспозвоночных»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
1.4.9 – биоорганическая химия

Актуальность исследования

Важным источником новых биологически активных соединений являются морские организмы, в том числе, широко распространенные морские беспозвоночные, включая морские звезды, голотурии и морские губки. Большое химическое разнообразие метаболитов этих беспозвоночных и наличие значительного количества близких по строению метаболитов усложняют и их выделение, и установление их строения. Одним из ключевых методов, применяемых для идентификации известных метаболитов и установления строения новых, является масс-спектрометрия. Применение масс-спектрометрии высокого разрешения позволяет не только установить элементный состав, но и может дать ценную структурную информацию, необходимую для надежного установления строения новых соединений. Для решения этих задач необходимы и разработка практических подходов, позволяющих получать эту структурную информацию, и выявление закономерностей, связывающих особенности строения соединений с наблюдающейся фрагментацией в масс-спектрах. В этой связи, тема диссертации Дмитренка Павла Сергеевича, безусловно, является важной и актуальной.

Общая характеристика и содержание диссертации

Диссертация Дмитренка П. С. представлена в виде научного доклада и изложена на 48 страницах. Она состоит из введения, четырех глав, описывающих полученные результаты, выводов и списка основных публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 26 рисунками и включает 5 таблиц.

Во введении кратко рассмотрены объекты исследований и масс-спектрометрические методы, применявшиеся для их изучения.

Первая глава посвящена описанию масс-спектрометрического изучения метаболитов морских беспозвоночных. В результате проведенных исследований определены молекулярные формулы и изучено масс-спектрометрическое поведение более 300 новых соединений, включая полигидроксистероиды морских звезд и их гликозиды, тритерпеновые гликозиды голотурий, а также разнообразные структурные типы вторичных метаболитов морских губок, среди которых было охарактеризовано и первое алюминийсодержащее соединение, найденное в морских беспозвоночных. Полученная

информация, в совокупности с данными, полученными другими методами, позволила однозначно установить строение изученных метаболитов.

Выявление целого ряда зависимостей, связывающих структурные особенности метаболитов с результатами изучения их масс-спектрометрической фрагментации, позволило перейти к изучению метаболомных профилей морских звезд и голотурий, описанному во второй главе. Благодаря исключению крайне трудоемкой стадии выделения индивидуальных метаболитов, на которой, к тому же, отбрасывается значительное количество минорных метаболитов, и с учетом ранее выявленных закономерностей, удалось идентифицировать десятки соединений, ранее не обнаруженных в этих морских беспозвоночных, и обоснованно предположить их структуры. Применение в части этих исследований наноВЭЖХ позволило повысить чувствительность метода и значительно увеличить количество обнаруженных метаболитов. На основании полученных данных были предположены возможные пути биосинтеза олигосахаридных цепей.

В третьей главе представлены данные, полученные при изучении распределения метаболитов в различных органах морских звезд и голотурий. Использование калибровочных стандартов разных структурных классов позволило провести эти исследования в полуколичественном варианте. Полученная информация важна для изучения биологических ролей метаболитов. Достижению этой же цели служат и исследования, посвященные анализу влияния воздействия различных факторов на содержание полярных стероидных метаболитов морской звезды, описанные в четвертой главе.

Выводы обобщают полученные результаты и полностью подтверждаются приведенными данными.

Научная новизна и значимость результатов связаны с получением с помощью современных методов масс-спектрометрии важной структурной информации о более чем трёхстах новых вторичных метаболитов, выделенных из морских беспозвоночных, и впервые проведенных метаболомных исследованиях нескольких видов иглокожих, в том числе, в условиях различных стрессов. Полученные данные оказались критически важны для установления строения новых метаболитов, дали новую информацию о химическом составе метаболитов морских животных, а также позволили предположить биологические роли нескольких классов веществ.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность результатов обусловлена применением современных хроматографических и масс-спектрометрических методов исследования и не вызывает

сомнений. Выводы обоснованы и полностью основаны на полученных данных. Основные результаты исследований опубликованы в 60 статьях в авторитетных международных и российских изданиях, по теме диссертации опубликовано еще 33 статьи, которые, однако, в работе не приведены и поэтому не рассматривались. Признанием существенного вклада соискателя в исследуемую область является и представление результатов на престижных международных и отечественных форумах.

Представленные публикации полностью отражают основное содержание диссертации. Диссертация хорошо написана, легко читается и практически не содержит опечаток.

Замечания

Работа лишена принципиальных недостатков, тем не менее, при прочтении возникли следующие вопросы:

1. Глава 1 называется «Масс-спектрометрическое изучение биологически активных метаболитов морских беспозвоночных», однако в тексте биологическая активность этих метаболитов не обсуждается. Можно ли что-то сказать о биологической активности соединений, строение которых было установлено с использованием данных, представленных в диссертационной работе?
2. В результате хроматографического разделения в индивидуальном виде могут выделяться не столько мажорные компоненты, сколько соединения, отличающиеся по хроматографическому поведению от остальных компонентов. Интересно, насколько совпали ранее выделенные метаболиты из морской звезды *Aphelasterias japonica* и мажорные пики на рис. 17? Этот же вопрос касается и данных для морской звезды *Patiria pectinifera*.
3. На стр. 31 сравнивается количество некоторых типов метаболитов морских звезд, найденных с использованием различных систем ВЭЖХ (обычная ВЭЖХ для *A. japonica* и *P. pectinifera* и наноВЭЖХ для *L. fusca*). Насколько допустимо такое сопоставление, с учетом значительно большего количества метаболитов, выявляемых вторым подходом?

Видно, что все приведенные выше замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

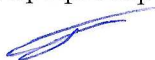
Заключение

Представленная на соискание ученой степени доктора химических наук диссертация Дмитренко Павла Сергеевича выполнена на высоком научном уровне и является завершенной научно-квалификационной работой, совокупность результатов

которой может быть охарактеризована как существенный вклад в такую важную область биоорганической химии, как изучение метаболома морских беспозвоночных.

Диссертационная работа Дмитренко П. С., в которой решена важная научная задача по применению современных масс-спектрометрических методов для установления строения морских метаболитов и изучению метаболомных профилей морских беспозвоночных, полностью соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Диссертационная работа в виде научного доклада оформлена в соответствии с Приложениями 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Таким образом, Дмитренко Павел Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, доктор химических наук, профессор РАН, E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870



Волчо Константин Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НАОХ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт органической химии СО РАН

Контактный телефон НАОХ СО РАН: (383)330-88-50; факс (383)330-97-52; E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь НАОХ СО РАН,

кандидат химических наук

12.01.2023



Бредихин Роман Андреевич