

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Дюдеевой Евгении Сергеевны на
тему: «ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ЧАСТИЧНО ИЛИ
ПОЛНОСТЬЮ НЕЗАРЯЖЕННЫХ
ФОСФОРИЛГУАНИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ
ОЛИГОДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ КАК ЗОНДОВ ДЛЯ
АНАЛИЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ» по специальности
1.4.9 — «Биоорганическая химия»

Актуальность избранной темы. Синтетические олигонуклеотиды широко используются в различных областях медицины, биотехнологии и молекулярной биологии для получения рекомбинантных нуклеиновых кислот, идентификации и определения количества нуклеиновых кислот в биологических образцах и т.д. Химические модификации олигонуклеотидов могут быть использованы для получения устойчивости к нуклеазам, изменения условий сборки пространственной структуры нуклеиновых кислот, расширяя возможности существующих методов. Предложенная работа обладает несомненной актуальностью, поскольку предложенная модификация инкорпорируется в структуру олигонуклеотида во время автоматического химического синтеза, не требуя разработки нового протокола синтеза и использования труднодоступных реактивов.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В работе получен ряд новых результатов, которые вносят весомый вклад в представления о возможностях использования в ряде практических задач олигонуклеотидов, не обладающих отрицательным зарядом. В работе исследован новый класс аналогов олигонуклеотидов – фосфорилгуанидиновое производное. Проведен синтез как частично, так и полностью модифицированных олигонуклеотидов. Исследованы их физико-химические свойства. Впервые изучена применимость таких олигонуклеотидов в качестве

праймеров для ряда полимераз. В работе использованы современные методы органической химии, физико-химической и молекулярной биологии. Все это позволяет уверенно говорить о высокой степени достоверности полученных результатов.

Структура и содержание работы диссертации. Диссертация Дюдеевой Е.С. изложена на 144 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения и выводов. Основной текст иллюстрирован 62 рисунками и 13 таблицами. Во «Введении» автор обосновывает актуальность проблемы исследования и оценивает степень ее разработанности, формулирует цели и задачи работы, оценивает научную новизну и практическую значимость результатов, формулирует положения, выносимые на защиту. Обзор литературы посвящен способам получения и свойствам незаряженных аналогов олигонуклеотидов, включая стратегии химического синтеза соединений-предшественников и способы их введения в синтезируемый олигонуклеотид. Обзор литературы дает всестороннее представление о проработанности исследуемой темы, перспективах и возможностях практического применения олигонуклеотидов с новыми модификациями.

В диссертации выполнен большой объем экспериментальной работы. Важно отметить многоплановость исследований - это исследование физико-химических свойств олигонуклеотидов, возможностей введения дополнительных модификаций, включая биотин, флуоресцентные метки, аминокгруппу, а также изучение эффективности использования полученных олигонуклеотидов в ферментативно-катализируемых реакциях синтеза нуклеиновых кислот.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы. Содержание автореферата соответствует всем основным результатам, полученным Дюдеевой Е.С. В целом работа производит очень благоприятное впечатление объемом экспериментальных

данных, уровнем проработки литературы, разнообразием используемых подходов.

Общие замечания. В тексте диссертационной работы и в автореферате можно отметить лишь незначительные недостатки. К таковым можно отнести следующее:

- 1) неудачные названия некоторых рисунков в автореферате. Так, рисунок 1 отражает структуру фосфодиэфирной связи олигонуклеотида, а не фосфата, как указано в подписи рисунка. А на рисунке 11 приведен результат электрофореза продуктов реакции, а не «результаты реакции». Аналогично, на рисунке 13 не «сигналы флуоресценции», а электрофорезный гель, снятый в режиме флуоресценции. Впрочем, подписи рисунков в диссертации выполнены аккуратно.
- 2) В тексте диссертации присутствует несколько неудачно сформулированных фраз. Например, на стр. 32 «...*разрыхляющих взаимодействий* метильной группы возле атома фосфора и атомов водорода рибозного остова». А на стр. 37 «...ФГ-олигонуклеотиды... способны выступать в роли *ферментов* для ДНК-зависимой ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы».
- 3) На мой взгляд, работу стоило дополнить обсуждением растворимости и кислотно-основных свойств фосфорилгуанидиновых производных олигонуклеотидов в сравнении с рассмотренными в обзоре литературы незаряженными аналогами олигонуклеотидов.

Приведенные замечания не критичные, носят дискуссионный характер и не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, т.к. работа вносит существенный вклад в изучение свойств незаряженных аналогов олигонуклеотидов и возможностей их использования для решения молекулярно-биологических задач, в частности, задействующих ферментативные реакции. Содержание

диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.9 — «Биоорганическая химия», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Таким образом, соискатель Дюдеева Евгения Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 — «Биоорганическая химия».

Официальный оппонент,

Доктор химических наук, доцент кафедры

химии природных соединений химического факультета

Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Завьялова Елена Геннадиевна

09 января 2023 г.

Контактные данные:

тел.: 7(495)939-54-18, e-mail: zlenka2006@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

1.4.9 — Биоорганическая химия

Адрес места работы:

119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленинские горы, д.1, стр.3, химический факультет Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Тел.: 7(495)939-16-71

Подпись сотрудника

Химического факультета МГУ Е.Г. Завьяловой

удостоверяю:

