

Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

13.06.2018 № 159-217.1-494

на № _____ от _____



ОТЗЫВ

ведущей организации - на диссертационную работу Шерстюк Юлии Вячеславовны "Дизайн и синтез модифицированных по β -фосфату производных АДФ - потенциальных ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы I", предоставленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биоорганическая химия

Диссертационная работа Ю.В. Шерстюк относится к области химии нуклеиновых кислот и посвящена синтезу миметиков динуклеотидов, потенциально способных ингибировать поли(АДФ-рибоза)полимеразу I (PARP1).

PARP1 - фермент, ответственный за АДФ-рибозилирование белков, его субстратом является никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺); фермент также принимает участие в репарации ДНК, ввиду этого он играет роль в процессах канцерогенеза и старения. Для опухолевых клеток характерна повышенная экспрессия этого фермента, и он является терапевтической мишенью ряда противоопухолевых препаратов, одобренных для клинического использования.

Несмотря на большой интерес к исследованию PARP1, известные ингибиторы являются аналогами только одной из частей NAD⁺, а именно никотинамида. Целью диссертационной работы являлся синтез потенциальных ингибиторов фермента, содержащих динуклеотидный фрагмент, аналогичный NAD⁺. При этом существенное внимание было

уделено методологии получения подобных динуклеотидов, относительно труднодоступных синтетически. Эти моменты обуславливают актуальность данного исследования, перспективного как своим применением в области молекулярной онкологии, так и методологически значимого в области химии нуклеиновых кислот.

Диссертационная работа характеризуется новизной, обусловленной, во-первых, исследованием миметиков динуклеотидов в качестве ингибиторов PARP1, и во-вторых, рядом синтетических нововведений, таких как новый короткий путь синтеза галогенированных морфолино-нуклеозидов.

Литературный обзор состоит из двух частей, первая посвящена существующим ингибиторам PARP1. Помимо ссылок на литературу, содержит интересную информацию о клинических испытаниях некоторых соединений, находящихся на пути к медицинскому применению. Вторая часть литературного обзора посвящена методам синтеза органических пирофосфатов. Обе части литературного обзора хорошо освещают существующий уровень науки, содержат ссылки на работы последних лет и логически связаны с содержанием диссертации.

Работа выполнена на хорошем экспериментальном уровне, включает в себя синтез и характеризацию полученных соединений физико-химическими методами (ЯМР, масс-спектрометрия), а также испытания ингибирования PARP1, выполненные коллегами автора также в ИХБФМ. Следует отметить, что соединения, синтезированные автором, являются достаточно сложными в экспериментальной работе, поскольку представляют собой очень полярные многозарядные молекулы. Их очистка традиционными методами органического синтеза невозможна, поэтому для их выделения используют главным образом обращеннофазовую и ионообменную хроматографию. Органические пирофосфаты не отличаются высокой стабильностью и склонны к гидролизу, что также усложняет работу с ними. Несмотря на высокую экспериментальную сложность, автором была выполнена большая работа по синтезу целой библиотеки соединений, содержащих пирофосфатную связь.

Диссертация хорошо оформлена, практически не содержит опечаток. Несмотря на хорошее общее впечатление от работы, она содержит ряд недостатков.

1. Для ряда конечных соединений (3.27-3.38, 3.96-3.109, 3.115-3.124, 3.187-3.192) приведены только масс-спектры, которые косвенно доказывают структуру, но ничего не говорят о чистоте (масс-спектрометрия сама по себе, в особенности MALDI, не является количественным методом). В ряде случаев текст экспериментальной части содержит ремарку о том, что чистота полученных соединений по ТСХ и офВЭЖХ превышает 98%. Тем не менее, данных ВЭЖХ (состав подвижной фазы, скорость потока, колонка, время удерживания) в работе не приведено, а оценить количественно чистоту по ТСХ, тем более на уровне 98%, невозможно. Представляется, что более

адекватной характеристикой была бы характеристика с помощью ВЭЖХ с УФ- и масс-спектрометрическим детектором (требующей очень малых количеств вещества и дающей, наряду с масс-спектром, количественные данные о чистоте по поглощению УФ), а также ЯМР ^{31}P и ^1H .

2. В экспериментальной части отсутствует информация о внешнем виде соединений, хотя в публикациях, связанных с органическим синтезом, его указывать принято.
3. В соединениях 3.10, 3.11, 3.12 и 3.13 не доказано положение тритильной защиты - при тритилировании аминспирта она может находиться как на атоме азота, так и на атоме кислорода. Поскольку ЯМР-спектры записаны в дейтерохлороформе, NH- и OH-группы в спектре отсутствуют. Если бы спектры были записаны в DMSO-d_6 , по мультиплетности и интегральной интенсивности этих сигналов можно было бы различить изомерные продукты тритилирования.
4. Автор отмечает интересную зависимость дегалогенирования иодпроизводных уридина и цитидина в присутствии NaBH_3CN от метода получения исходных веществ, объясняя это присутствием неорганических примесей. Не вполне понятно, какие это могут быть примеси. Вероятно, стоило бы очистить исходные вещества еще раз и проверить эту гипотезу; возможно, это может привести к незапланированному открытию метода восстановительного дегалогенирования арилгалогенидов.

Приведенные замечания носят частный характер, не умаляют достоинств диссертации 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 четырех статьях в четырех 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 соответствует требованиям "Положения о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), так как в ней содержится решение задачи, имеющей существенное значение для создания эффективных путей синтеза нуклеозидных производных с пирофосфатной связью, а ее автор - Шерстюк Юлия Вячеславовна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - биорганическая химия.

Отзыв на диссертацию подготовлен в Лаборатории молекулярного дизайна и синтеза ИБХ РАН, обсужден и утвержден на семинаре лаборатории от 23.05.2018.

кандидат химических наук, научный сотрудник
Лаборатории молекулярного дизайна и синтеза ИБХ РАН

Устинов Алексей Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук
117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
Телефон: +7 (495) 335-01-00
Факс: +7 (495) 335-08-12
Эл. почта: austinov@yandex.ru

Отзыв Устинова А.В. заверяю
Научный руководитель ИБХ РАН

акад. Иванов Вадим Тихонович