

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шерстюк Юлии Вячеславовны
«ДИЗАЙН И СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПО β -ФОСФАТУ ПРОИЗВОДНЫХ АДФ –
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)ПОЛИМЕРАЗЫ 1»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.10 – биоорганическая химия

Белки группы PARP рассматриваются сегодня как перспективные молекулярные мишени для поиска противоопухолевых средств. Повышение экспрессии PARP1 характерно для развития широкого круга раковых перерождений. В настоящее время используются в медицине и проходят испытания различные ингибиторы PARP1 уже третьего поколения. Однако их клиническое применение сопряжено с побочными эффектами и развитием резистентности к препаратам. Актуальность разработки новых структурных классов ингибиторов, отличающихся эффективностью и избирательностью к различным типам ферментов PARP, не вызывает сомнений.

В работе Шерстюк Ю.В. предложен новый класс миметиков НАД+– производных АДФ, модифицированных по β -фосфату (потенциальных ингибиторов PARP1). В их состав внесены два структурных элемента молекулы НАД+ – аденозиновый и пирофосфатный. В качестве никотинамидрибозидного миметика рассмотрены остатки различных ароматических карбоновых кислот и трех типов морфолиновых аналогов нуклеозидов.

Следует отметить, что одним из успехов работы стала оптимизация метода образования пирофосфатной связи при синтезе нуклеозид-5'-дифосфатов и пирофосфатов динуклеозидов.

Особый интерес вызывает предложенный диссертантом универсальный подход к синтезу двух серий производных АДФ. Он основан на использовании общего соединения-предшественника – функционализированного конъюгата АДФ. Такой прекурсорный подход оказался эффективным и позволил синтезировать значительную часть библиотеки миметиков.

Важную роль при синтезе морфолиновых и 5-галогенпиримидиновых морфолиновых нуклеозидов сыграли методические находки автора.

В результате биохимических тестов была показана умеренная PARP1 ингибирующая активность ряда синтетических соединений, сделаны структурно-функциональные выводы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования модифицированных по β -фосфату производных АДФ для создания ингибиторов ферментов семейства PARP.


По новизне полученных результатов и их научной значимости диссертационная работа Шерстюк Ю.В. соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Шерстюк Ю.В. - достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.10 – биоорганическая химия.

Заведующая лабораторией искусственного антителогенеза ФНКЦ Физико-Химической Медицины ФМБА России

119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, www.niifm.ru

Тел.: +7 499 246 96 46; e-mail: pozmg@mail.ru

Доктор химических наук, профессор

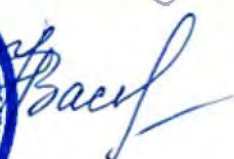
 Позмогова Г.Е.

Подпись Г.Е. Позмоговой к диссертации:

Начальник отдела кадров

Тел.: (499) 246-4900





Васильева Н.А.