

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Авдеева Дмитрия Викторовича «Новый подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.9 - Биоорганическая химия

Работа Д.В. Авдеева посвящена решению одной из актуальных и важных проблем биоорганической химии – разработке высокоэффективных препаративных методов синтеза аналогов пептидных гормонов с внутримолекулярными дисульфидными связями. В качестве объектов исследования были выбраны аналоги соматостатина, а также нейрогипофизарных гормонов окситоцина и вазопрессина, которые в настоящее время применяются в клинической практике. Синтез циклических пептидов с дисульфидными связями, как правило, сопровождается рядом сложностей, в частности образованием побочных димерных продуктов и окислением некоторых боковых аминокислотных остатков, особенно при получении таких соединений в граммовом масштабе, поэтому тема исследования представляется, несомненно, актуальной.

В ходе работы был предложен новый высокоэффективный подход к синтезу биологически активных пептидов с дисульфидными связями, отличительной особенностью которого является проведение всех стадий, включая стадию создания S-S мостика, на полимерном носителе. Проведение циклизации на твердой фазе позволяет многократно сократить объемы используемых растворителей, что особенно важно при масштабировании синтеза до граммовых количеств пептидов. Автором изучены и оптимизированы условия циклизации цистеинсодержащих пептидов на полимере. Выявлено влияние избытка окислителя, природы растворителя и температуры на выходы целевых продуктов циклизации. Разработанный твердофазный подход к синтезу пептидов с внутримолекулярной S-S-связью отличается воспроизводимостью и применим для получения фармакопейных препаратов в промышленных масштабах.

Диссертационная работа Авдеева Д.В. выполнена на высоком научном и экспериментальном уровне с применением современных физико-химических методов (аналитическая и препаративная ВЭЖХ, масс-спектрометрия) и молекулярного моделирования. Структура полученных соединений подтверждена с помощью масс-спектрометрии, ВЭЖХ, а также сравнением с коммерческими образцами. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

По изложенным в автореферате результатам исследования можно сделать заключение о несомненной научной новизне, практической и теоретической значимости работы Д.В. Авдеева. Материал в автореферате изложен логично и последовательно, все стадии исследования довольно хорошо описаны и проиллюстрированы.

По автореферату можно сделать следующие замечания:

1. Выводы, сделанные по работе, не вполне соответствуют поставленным задачам. Так, в числе задач работы заявлено «изучение влияния *N*-концевой аминокислотной группы на выход продукта циклизации», однако в выводах решение этой задачи никак не отражено. С другой стороны, изучение механизма реакции замыкания дисульфидной связи, обозначенное в выводах (пункт 4), не заявлено в задачах работы.

2. Некоторые используемые автором аббревиатуры (Mpa, NMP) не расшифрованы, что затрудняет прочтение автореферата.

3. Не приведена структура ряда объектов исследования (D-Arg<sup>8</sup>-вазопрессина, Tug<sup>3</sup>-окреотэйти), что также затрудняет восприятие работы.

4. Попытка объяснить механизм образования дисульфидной связи является весьма похвальной, а привлечение для решения этой задачи методов молекулярного моделирования свидетельствует в высокой квалификации автора работы, однако предлагаемый механизм кажется мне неубедительным и вызывает ряд вопросов. Во-первых, вызывает недоумение изображенная на схеме (рисунок 3) структура интермедиата, образующегося на первой стадии, при взаимодействии молекулы йода с тритил-защищенным остатком цистеина, а именно трёхвалентная сера и двухвалентный йод, и отсутствие при этом каких-либо зарядов – это никак не согласуется с принципами электронного строения молекул (принципом дублета-октета Льюиса). Кажется более вероятным и логичным, что при этом взаимодействии должен отщепляться йодид-анион и образовываться йодзамещенный тритилсульфониевый катион, который и будет в дальнейшем подвергаться нуклеофильной атаке со стороны атома серы второго остатка цистеина. Предположение же автора о том, что дисульфидная связь образуется в промежуточном интермедиате ПС1 кажется неубедительным, поскольку в этой структуре нет явного электрофильного центра для атаки нуклеофила – электроотрицательности серы и йода очень близки, и ковалентная связь S–I вследствие этого малополярна. Также непонятно, по моно- или по бимолекулярному механизму происходит нуклеофильное замещение? Судя по написанной в работе структуре переходного состояния, следующего за ПС1, это бимолекулярное нуклеофильное замещение (S<sub>N</sub>2), однако в работе это не обсуждается.

5. Влияние Вос-защиты  $N$ -концевой аминогруппы на выход продукта циклизации, установленное автором работы, объясняется только лишь «изменением геометрии молекулы», и не вполне понятно, как именно она изменяется. Было бы также интересно исследовать влияние природы защитной группы при атоме серы на ход реакции образования дисульфидной связи. Можно предположить, что наличие именно тритильной защиты облегчает эту реакцию из-за образования устойчивого тритильного карбкатиона.

6. В автореферате имеется ряд опечаток, пунктуационных ошибок, неудачных и сленговых выражений («в крупном масштабе», «в качестве активаторов являются», «следуя предполагаемому механизму, мы предположили», «снятие с полимера» и др.).

Все сделанные замечания носят скорее рекомендательный характер и ни в коей мере не умаляют научной и практической значимости данной работы и заслуги её автора как высококвалифицированного исследователя, способного решать на высоком профессиональном уровне сложные синтетические и теоретические задачи.

Работа Д.В. Авдеева прошла апробацию на профильных научных российских и международных конференциях. По материалам работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Российской Федерации.

Таким образом, диссертационная работа Авдеева Дмитрия Викторовича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 № 650; 20.03.2021 г. № 426 и приказу Минобрнауки РФ № 1093 от 10 ноября 2017 г.), а ее автор – Авдеев Д.В. – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 - Биоорганическая химия.

Доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», кандидат химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия

Подпись Коноваловой Н.В. заверяю заместитель Первого проректора РТУ МИРЭА



Н.В. Коновалова

Ю.А. Ефимова