

ОТЗЫВ

на диссертацию и автореферат диссертации Кудрявцева Константина Викторовича по теме «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям

02.00.16 - Медицинская химия

02.00.03 – Органическая химия

В настоящее время наблюдается бурное развитие медицинской и органической химии, связанных с разработкой новых потенциальных лекарственных средств однонаправленного и полифункционального действия. Этому способствует внедрение высокопроизводительных скрининговых технологий в фармацевтическую индустрию в сочетании с рациональными подходами к теоретическому и экспериментальному поиску и отбору структур соединений-хитов и соединений-лидеров для дальнейших доклинических исследований. Однако вследствие того, что современная органическая химия насчитывает свыше 100 миллионов органических соединений, компьютерный поиск биологически активных веществ (БАВ) с заданным фармакологическим профилем, базирующийся на стохастическом скрининге виртуальных библиотек и баз данных является ресурсоемким с точки зрения временных и вычислительных затрат. Экспериментальное тестирование всех доступных соединений на разнообразные виды биологической активности абсолютно бесперспективно. В сложившейся ситуации особую актуальность при скрининге новых органических соединений направленного действия, перспективных в качестве потенциальных лекарств, получила концепция привилегированных структур, которая позволяет уже на стадии планирования синтеза повысить вероятность получения БАВ с заданными характеристиками (выраженная биологическая активность, приемлемые ADMET-свойства). В этой связи диссертационная работа Кудрявцева К.В., посвященная созданию и экспериментальной апробации концепции направленного синтеза мишень-специфических новых органических соединений с приемлемым профилем физико-химических характеристик и биологической активности, является актуальной для медицинской, органической и физической органической химии.

В диссертационной работе Кудрявцева К.В. решен ряд следующих фундаментальных и практических задач, имеющих принципиальное значение для современной медицинской и органической химии. 1) Разработана и внедрена новая стратегия синтеза БАВ, основанная на концепциях привилегированных структур и диверсифицировано-ориентированного синтеза, которая позволила создать сфокусированные библиотеки новых соединений и идентифицировать соединения-лидеры на основе производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. 2) Теоретически и экспериментально доказана возможность разработки на их основе новых мишень-специфических лекарственных средств с выраженным антибактериальным, антитромботическим, противовоспалительным и противоопухолевым действием. 3) Определены кинетические характеристики взаимодействия производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты с Сортазой А, P₂Y₁₂-пуринорецептором, тромбином и рядом других ферментов, задействованных в развитии язв, перекисного окисления липидов и росте опухолевых клеток различных генных типов. 4) Разработаны направления молекулярного дизайна и методы синтеза, в том числе и стереоселективные, новых производных 5-пирролидин-2-карбоновой кислоты (свыше 270 новых соединений). 5) Разработан уникальный стереоселективный метод получения нового класса олигомерных соединений с упорядоченной молекулярной организацией, который не требует введения защитных и активирующих функциональных групп. 6) Развита методология 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов в направлениях применения новых диполярофилов и стереоэлектронного контроля. В частности, на основании конформационной фиксации трифторметильной группы, установленной соискателем, продемонстрирована

возможность получения оптически активных гомохиральных бета-дипептидов без введения защитных и активирующих групп. 7) Получены новые потенциальные антикоагулянты – низкомолекулярные ингибиторы тромбина и фактора Ха. 8) Создана сфокусированная библиотека новых БАВ на основе N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных α -аминокислот, которые в условиях *in vivo* продемонстрировали высокую противоязвенную активность. 9) Экспериментально установлена противоопухолевая активность производных поли- β -пролинов на линиях гормонорезистентных опухолевых клеток простаты различного генеза. Кроме того, в качестве логического и концептуального завершения данной части диссертационного исследования соискателем изучены сигнальные пути, вызывающие блокирование клеточного цикла и апоптоз опухолевых клеток.

Среди главных достоинств диссертационной работы Кудрявцева К.В. следует отметить высокий профессиональный уровень выполненных им экспериментальных исследований, в ходе которых соискатель разработал новые методы и провел оптимизацию уже известных методов синтеза свыше 300 гетероциклических соединений, включая пирролидиновые циклоаддукты, на основе им же впервые предложенной привилегированной структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (предложены новые диполярофилы, подобраны оптимальные условия осуществления реакций). Автор впервые с привлечением широкого арсенала современных физико-химических методов идентифицировал структуры синтезированных им соединений, а также выполнил детальное исследование их ферментативной специфичности с определением соответствующих количественных кинетических характеристик. Истинные и кажущиеся константы скорости процессов взаимодействия низкомолекулярных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты с Сортазой А и другими ферментами, экспериментально измеренные Кудрявцевым К.В. в ходе выполнения им биохимических исследований, являются ценным справочным материалом в области биохимии и медицинской химии. Уникальные методы синтеза высокостереоспецифичных БАВ с приемлемым выходом без использования защитных и активирующих групп открывают перспективы их широкого внедрения в современный органический синтез. Следует отметить, что подобного рода исследования представляют научный и практический интерес не только для вышеперечисленных областей знаний, но также биоорганической химии и молекулярной биологии.

Замечания.

1) В тексте диссертации и автореферата соискатель делает акцент на том, что им получены соотношения «структура-активность» для теоретически и экспериментально исследованных им ингибиторов ферментов, влияющих на процессы развития бактериальных инфекций, свертываемость крови, язвообразование и рост опухолевых клеток и т.д. Однако в литературе, под соотношениями «структура-активность», обычно понимают построение статистически значимых моделей (Q)SAR, применимых для скрининга виртуальных библиотек.

2) Автор пишет в разделе «Практическая значимость» (стр. 4 в автореферате и стр. 7-8 в тексте диссертации), что им «...построены и оптимизированы компьютерные модели тромбина, трипсина, фактора Ха, сортазы *A. S. aureus*, простагландиновых рецепторов, киназы Аврора А, позволяющие ранжировать известные ингибиторы, антагонисты и агонисты по экспериментальной биологической активности». Однако, фактически 3D-модели построены только для простагландиновых рецепторов. Во всех остальных случаях в качестве моделей ферментов автор использовал имеющиеся в Банке данных белков (PDB) кристаллографические структуры ферментов.

3) Результаты экспериментальных исследований Кудрявцева К.В. убедительно свидетельствуют о том, что ряд производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты ковалентно связываются с активными сайтами изученных им биомолекул. В этой связи не ясно,

почему автор при теоретическом изучении ферментативной специфичности синтезированных им соединений ограничился только применением методов нековалентного докинга и не рассмотрел возможность виртуального скрининга с применением алгоритмов ковалентного докинга.

4) На мой взгляд, было бы интересно посмотреть также в дополнение к молекулярному докингу методы молекулярной динамики для оптимизации структур виртуальных комплексов «биомакромолекула-лиганд».

Высказанные замечания не затрагивают основного содержания работы, а следовательно, не носят принципиального характера и не ставят под сомнения основные выводы, сделанные автором. В целом, диссертационная работа Кудрявцева К.В. выполнена на высоком профессиональном и методическом уровне с использованием современных физико-химических методов идентификации структур синтезированных им новых органических соединений, а также кинетических методов изучения их ферментативной специфичности. Выводы логически обоснованы. Результаты экспериментальных исследований полностью подтверждают гипотезы о выборе привилегированных структур, выдвинутые автором. Кроме того, очевидна новизна, научная и практическая значимость данной работы.

Основное содержание работы в полной мере отражено в 28 периодических научных изданиях из списка ВАК и индексируемых Scopus и Web of Science, 5 статьях в сборниках научных работ и научных журналах, 5 патентах РФ на изобретение, и в 19 тезисах устных докладов соискателя на конференциях, симпозиумах и съездах российского и международного уровней.

Считаю, что диссертация Кудрявцева К.В. является идеологически законченной теоретической работой и по новизне, научной и практической значимости, достоверности результатов вполне соответствует предъявляемым к докторским диссертациям требованиям п.п. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а автор диссертационного исследования Кудрявцев Константин Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 - Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия.

Доктор химических наук (02.00.04 –Физическая химия), доцент, доцент кафедры физической химии и химической экологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»

Хайруллина
Вероника Радиевна

Почтовый адрес: 450076, РФ, г. Уфа,
ул. Заки Валиди, 32, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
Электронная почта: Veronika1979@yandex.ru
Тел.: +7(347)229-96-94; +7(347)229-97-07



Личную подпись		
<i>Хайруллиной В.Р.</i>		
зверяю		
Начальник отдела кадров Башкирского государственного университета		
<i>И. А. Д. Ковыга</i>		
« 09 »	03	20 17 г.