

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Кобзара Олександра Леонідовича “Потенційні інгібітори протеїнтирозинфосфатаз на основі тетраазамакроциклів і фулеренів”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Дисертаційна робота присвячена пошуку і визначенню закономірностей та механізмів дії потенційних інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз на молекулярній основі тетраазамакроциклів і фулеренів.

Проблеми, які вирішуються у цій роботі, є актуальними не тільки для біоорганічної хімії та біохімії але також і для інших галузей природничих наук, як токсикологія, цитологія, вірусологія, мікробіологія і медицина через дуже широкий спектр об'єктів на які чинять вплив відомі похідні тетраазамакроциклів і фулеренів та недостатню з'ясованість механізмів їхньої бактерицидної, антивірусної, цитотоксичної і анти-ракової дії. Крім цього результати роботи також важливі для науково-промислового виробництва препаратів для лікування діабету, раку, захворювань крові і потреб регенеративної медицини. Тому, виявлення молекулярних механізмів, впливу похідних тетраазамакроциклів і фулеренів на протеїнтирозинфосфатази людини є особливо важливим для основних напрямків наукового знання за якими виконувалась робота (біоорганічна хімія, біохімія та медична біохімія). Недостатня вивченість механізмів дії похідних тетраазамакроциклів і фулеренів заважає ефективному застосуванню усього їхнього потенціалу для потреб науки та виробництва.

Використані у роботі методи є досить різноманітними (ферментативна кінетика, спектральні методи аналізу, молекулярний докінг, математично-статистичні тощо) та цілком адекватними поставленій меті дослідження, а одержані результати статистично підтверджені, що засвідчує високий рівень професійного вишколу дисертанта.

У результаті проведених досліджень показано, що тетраазамакроцикли можуть бути перспективними платформами для конструювання інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз. Інгібуючий вплив та селективність дії досліджених

похідних тетраазамакроциклів залежить від хімічної природи розміщених на ободі макроциклу замісників і розмірів молекулярної платформи. Виявлено і досліджено похідні цикламу та його структурних аналогів, які є потенційними інгібіторами Т-клітинної протеїнтирозинфосфатази. Встановлено похідні фулеренів, які є або можуть бути інгібіторами загального лейкоцитарного антигену протеїнтирозинфосфатази CD45, а також ефективно інгібують протеїнтирозинфосфатазу 1B та SHP2. Показано, що на відміну від замісників різної хімічної природи основний вклад у взаємодію фулеренових похідних з дослідженими ферментами забезпечується фулереновим ядром. Встановлено, що причиною зростання спорідненості фулеренового фрагменту інгібіторів до CD45 може бути більша гідрофобність цього ензиму. Досліджено кінетику інгібування активності фосфатаз похідними фулеренів та їхній докінг в активному сайті ферментів. Показано, що ефективність та механізм інгібування активності 1B залежить від ступеня гідроксилування фулеренової наночастинки.

Практичне значення роботи полягає у розвитку розуміння механізмів фізіологічної активності відомих похідних тетраазамакроциклів та фулеренів, що необхідно для потенційного застосування цих сполук в медичній практиці. Результати дисертаційної роботи також можна використовувати для конструювання нових інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз.

Висновки сформульовані чітко та логічно впливають із результатів досліджень. Основні положення дисертаційної роботи, які викладені у тексті дисертації співпадають з такими у змісті автореферату. Наукову цінність результатів досліджень відображено достатньою кількістю публікацій (5 статей у вітчизняних і міжнародних фахових журналах, 1 статтею у колективній монографії) та апробовано на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

Зауважень наукового характеру до результатів роботи немає. Однак, є побажання: 1) конкретніше виражати суть практичного значення одержаних результатів, оскільки формулювання типу «Запропоновано і розроблено нові ідеї, що можуть бути ураховані при обґрунтуванні механізмів ... активності ... похідних тетраазамакроциклів і фулеренів...» не досить чітко відображає

суть практичного значення роботи; 2) огляд літератури не доречно ставити на перше місце в особистому внеску дисертанта, оскільки основна частина його роботи експериментальна; 3) внесення подяки колегам до особистого внеску дисертанта також здається не досить доречним; 4) у списку скорочень не знайдено пояснень для абревіатур WPD-петля та скорочених назв рецепторних протеїнтирозинфосфатаз RPTR α , RPTR ζ ; 5) з огляду на множинність дії фулеренів, які замість очікуваного анти-ракового ефекту можуть також викликати ріст ракових клітин та нарікання автора на наявність побічних ефектів при медичному використанні «безлічі» вже відомих інгібіторів фосфатаз, окрім використання посилань на попередні дослідження було би доречним провести тести на наявність токсичності для досліджуваних похідних тетраазамакроциклів і фулеренів; 6) наявність стилістичних і граматичних помилок через недостатнє вичитування тексту роботи типу «експресована в клітини» замість «в клітинах» (стр. 42), «Заданими... ТС-РТР є структурою подібною до РТР1В з 69% ідентичності» замість «ідентичністю» (стр. 17), «моелювання» замість «моделювання» (стр. 56), «Кінетичні дані припускають» (стр. 77) тощо.

Ураховуючи актуальність, великий обсяг, високий методичний рівень, новизну і значення проведених досліджень, можна стверджувати, що дисертаційна робота Кобзаря О.Л. є завершеною працею, яка вирішує ряд проблем пов'язаних з використанням і конструюванням нових інгібіторів фосфатаз та відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

провідний науковий співробітник відділу нейрохімії

Інституту біохімії імені О.В. Палладіна НАН України,

д.б.н, с.н.с.

Шатурський О.Я.

