

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Юфрякова Вячеслава Сергеевича на тему:
«Химико-ферментативное получение физиологически активных соединений», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертационная работа В.С. Юфрякова посвящена разработке удобных химико-ферментативных методов синтеза и получению (*S,S*)-этамбутола, обладающего выраженной противотуберкулезной активностью, (*S*)-5-фтор-3,4-дигидроксифенилаланина, (*S*)-3-амино-5-фтортирозина, а также диастереомерно чистого (*S_C,S_S*)-метионинсульфоксида с использованием метионин-γ-лиазы. Последнее совершенно нетривиально и представляет безусловный интерес для пиридоксалевого катализа.

Диссертационная работа В.С. Юфрякова построена по традиционной схеме и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 203 статей и обзоров. Содержание диссертации полностью соответствует специальности 1.4.3. – Органическая химия. Следует отметить, что автору удалось компактно изложить результаты достаточно многопланового исследования.

Во введении четко обоснована актуальность исследования, его научная новизна, практическая значимость работы, сформулированы ее цели и задачи, а также основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор занимает 47 стр., состоит из девяти основных разделов. В литературном обзоре приводятся как недавние статьи, так и классические работы, что позволяет проследить динамику развития области. Обзор хорошо написан, логично построен и органически связан с темой диссертационной работы и подводит читателя к целям и задачам исследования.

Раздел «Результаты и обсуждение» состоит из нескольких частей, что полностью соответствует задачам диссертационной работы. В первой части В.С. Юфряков детально описывает разработанный им пятистадийный химико-

ферментативный метод синтеза S,S -этамбутола, исходя из 2-нитробутанола-1. На ключевой стадии синтеза разделение изомеров 2-аминобутанола-1 было осуществлено с помощью липазы PPL, что позволило получить целевой этамбутол с высоким суммарным выходом.

Помимо липаз, которые давно вошли в практику химико-ферментативных синтезов, В.С. Юфряков с успехом использовал и пиридоксаль-5'-фосфат (PLP) зависимые лиазы. Пиридоксальные ферменты, включая и генно-инженерные, в последние годы также находят применение в биотехнологии, но исследователи концентрируют своё внимание, в основном, на трансаминазах. Энантиомерно чистый (S)-3-фтортирозин был получен с использованием PLP-зависимой тирозинфеноллиазы, исходя из 2-фторфенола и пирувата, а затем в три стадии был превращён в целевой (S)-5-фтор-3,4-дигидроксифенилаланин.

Большое место в разделе «Результаты и обсуждение» отведено химико-ферментативному получению (S_C,S_S)-метионинсульфоксида с использованием PLP-зависимой метионингаммалиазы. Этот метод получения обладает высокой степенью эвристичности, так как стереоселективное ферментативное расщепление субстратов с несколькими хиральными центрами во многих случаях проходит с плохо выраженной стереоспецифичностью по второму хиральному центру. Одним из наиболее известных исключений являются метилтрансферазные реакции, в которых лишь (S_C,S_S)- S -аденозилметионин служит донором метильных групп, а соответствующий (S_C,R_S)-диастереомер не активен. Химически синтезированный исходный (S_C,S_S)/(S_C,R_S)-метионинсульфоксид по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке с хиральной неподвижной фазой представляет собой смесь диастереомеров с соотношением 7/3. Однако, субстратом метионингаммалиазы был только (S_C,R_S)-диастереомер, что позволило всего лишь через 24 часа получить диастереомерно чистый (S_C,S_S)-метионинсульфоксид в полупрепаративных количествах.

Выполнение диссертационной работы потребовало от В.С. Юфрякова хорошего знания многих разделов органической химии и энзимологии, что позволило ему использовать широкий спектр химических и ферментативных превращений, а также творчески подойти к разработке оптимальных путей синтеза целевых соединений. В.С. Юфряков выполнил большой объем экспериментальной работы, овладел разнообразными методами тонкого органического синтеза, выделения и очистки целевых и промежуточных соединений. Все синтезированные вещества однозначно охарактеризованы с использованием современных методов физико-химического анализа, включая методы ЯМР, высокоэффективной жидкостной хроматографии и рентгеноструктурного анализа. Изложение экспериментального материала позволяет воспроизвести результаты, полученные диссертантом.

Диссертационная работа компактная, с чётко выдержанным вектором исследования, в ходе которого удалось получить оригинальные результаты как практической, так и фундаментальной значимости. Автореферат и диссертационная работа хорошо иллюстрированы, что позволяет без труда ориентироваться в большом пуле экспериментальных данных. Цели и задачи диссертационной работы выполнены полностью, выводы корректны и обоснованы.

Результаты диссертационной работы В.С. Юфрякова опубликованы в пяти статьях и двух патентах РФ, а также неоднократно докладывались автором на различных Конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет, а представленные ниже соображения носят скорее рекомендательный характер:

- Название диссертации сформулировано очень обще, хотя и полностью соответствует содержанию работы;
- В экспериментальной части отсутствуют данные ЯМР ^{19}F для фтораминокислот **1**, **2** и фтортирозинов **17**, **18**;
- Таблицы 4 и 5 вполне могли бы быть объединены.

Диссертационная работа Юфрякова Вячеслава Сергеевича на тему: «Химико-ферментативное получение физиологически активных соединений», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия, представляет собой законченное научно-квалификационное исследование. Эта работа по своей актуальности, объему, научной новизне, степени достоверности результатов и выводов, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям раздела 2 Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 103 ОД от 14.09.2023 г., а ее автор, Юфряков Вячеслав Сергеевич, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент

Алексей Радиевич Хомутов



доктор химических наук (специальность 03.01.03 молекулярная биология)
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия
физиологически активных соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук (ИМБ РАН).

«19» мая 2025 г.

Контактные данные

Тел.: 8-499-1356065, e-mail: alexkhom@list.ru

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

валова Е.В.

