

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

совета по защите диссертаций Д 01.21.01 по диссертационной работе
Улащика Егора Александровича на тему «Синтез модифицированных нуклеозидов и олигонуклеотидов
как перспективных терапевтических агентов» на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

1. Специальность и отрасль науки, по которым присуждается ученая степень. Совет по защите диссертаций постановляет присудить Улащику Егору Александровичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия, отрасль – химические науки.

2. Научный вклад соискателя в решение научной задачи заключается в разработке новых подходов и методик получения модифицированных нуклеозидов и олигонуклеотидов и включает в себя: синтез новых 5-периллен-3-илэтиниловых производных уридина с использованием защищенных 5-иодуридиновых блоков для тестирования их противовирусной активности; синтез нового 2'-дезокситидинового амидофосфитного реагента, дейтерированного по атомам С-5 и С-6, а также получение селективно дейтерированных олигонуклеотидов для изучения ферментативного метилирования ДНК; разработку новой методики постсинтетической модификации 2'-F и 2'-ОМе РНК-олигонуклеотидов методом [3+2]-диполярного циклоприсоединения в растворе и на твердой фазе с использованием синтезированных азидных и алкиновых моно-GalNAc производных; синтез новых моно-GalNAc амидофосфитного реагента, моно-GalNAc носителя и трис-GalNAc(ТЭГ) носителя для модификации нуклеиновых кислот по 3', 5'-положениям и в середине цепи в процессе автоматического твердофазного олигонуклеотидного синтеза; разработку метода получения конъюгатов 2'-F и 2'-ОМе миРНК с три- и трис-GalNAc лигандами, с использованием которого синтезированы новые соединения для адресной доставки миРНК в гепатоциты; оптимизацию процесса твердофазного синтеза направляющих РНК-олигонуклеотидов с использованием синтезатора ASM-2000, что позволило получить как полноразмерные направляющие РНК-олигонуклеотиды, так и короткие РНК для системы CRISPR, действующие в комплексе с эндонуклеазой Cas12a в формате сплит-системы.

3. Формулировка конкретных научных результатов, за которые соискателю присуждается ученая степень. Ученая степень кандидата наук может быть присуждена в соответствии с п.21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие:

- синтез новых 5-периллен-3-илэтиниловых производных нуклеозидов уридинового ряда на основе защищенных 5-иодуридиновых блоков;

- синтез дейтерированного по атомам С-5 и С-6 2'-дезокситидинового амидофосфитного реагента, предназначенного для введения атомов дейтерия в олигонуклеотиды;

- разработку методики постсинтетической модификации 2'-F и 2'-ОМе РНК-олигонуклеотидов методом [3+2]-диполярного циклоприсоединения в растворе и на твердой фазе с использованием синтезированных азидных и алкиновых моно-GalNAc производных;

- разработку методов синтеза новых моно-GalNAc амидофосфитного реагента, моно-GalNAc носителя и трис-GalNAc исходя из D-галактозамина, предназначенных для модификации нуклеиновых кислот в процессе автоматического твердофазного синтеза;

- усовершенствование технологии синтеза направляющих РНК, состоящее в выборе оптимального активатора и времени проведения отдельных стадий автоматического олигонуклеотидного синтеза;

что позволило получить соединения с высокой противовирусной активностью; дейтерийсодержащие олигонуклеотиды с кинетическим изотопным эффектом в процессе метилирования ДНК; синтезировать конъюгаты миРНК с тремя аффинными лигандами для адресной доставки миРНК в гепатоциты и направляющие CRISPR РНК, действующие в комплексе с эндонуклеазой Cas12a в формате сплит-системы, что, в совокупности, вносит значительный вклад в развитие биоорганической химии, а именно методов синтеза биологически активных нуклеозидов и олигонуклеотидов.

4. Рекомендации по использованию результатов исследования. Результаты диссертации могут быть использованы научных учреждениях, занимающихся исследованиями в области химического синтеза, модификации и изучения нуклеозидов и олигонуклеотидов. В частности, они могут найти применение в Институте биоорганической химии НАН Беларуси, Белорусском государственном университете, Институте физико-органической химии НАН Беларуси, Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Белорусском государственном технологическом университете, Сколковском институте науки и технологии, Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, в учреждениях медико-биологического профиля.

Председатель совета Д 01.21.01,
д.х.н., профессор, академик

Ученый секретарь совета Д 01.21.01, к.х.н.



В.А. Хрипач

Т.С. Божок