

## Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Елецкой Барбары Златковны на тему: «Биосинтез модифицированных нуклеозидов с нетипичными гетероциклическими основаниями», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 Биоорганическая химия

Аналоги и производные нуклеозидов представляют собой ценнейший источник биологически-активных соединений, многие из которых были трансформированы в лекарственные препараты, которые находят широкое применение. Диссертационная работа Елецкой Б.З. посвящена разработке химико-ферментативных способов получения оригинальных производных нуклеозидов и представляет собой оригинальное и объемное исследование, выполненное на высоком уровне, для осуществления которого автор освоила и успешно использовала широкий спектр методов биоорганической химии и современные методы физико-химического анализа. Полученные результаты не вызывают сомнений. Выводы однозначно следуют из экспериментальных данных и соответствуют поставленным задачам и целям.

Диссертационная работа Б.З. Елецкой имеет стандартную структуру оформления и включает в себя: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, состоящий из 131 статьи и обзоров. Диссертационная работа изложена на 119 страницах и содержит 60 рисунков и 13 таблиц.

При прочтении диссертации возник ряд замечаний и пожеланий, обусловленных некоторыми стилистическими неточностями.

В оглавлении диссертации Автор использует достаточно большое количество пунктов и подпунктов, которые суммарно занимают более двух страниц. При этом, такие ключевые пункты как введение, цели и задачи исследования, научная новизна и научная значимость, не имеют своего порядкового номера в оглавлении.

В обзоре литературы Автор предприняла попытку охватить весь спектр биологических активностей модифицированных нуклеозидов, химический синтез подобных соединений, а также использование ферментов в реакциях трансгликозилирования и сравнение химических и химико-ферментативных методов синтеза. Все это Б.З. Елецкая смогла изложить на 31 странице, из которых 13 страниц занимают рисунки и схемы. В результате данная часть работы изложена достаточно фрагментарно, а анализ данных требует значительно большей глубины.

В обзоре литературы содержится ряд неточностей и ошибок:

На стр. 14 Автор указывает, что «Компьютерное моделирование взаимодействия активной молекулы и биологической мишени позволяет оптимизировать процесс создания новых соединений», однако не приводит примеров «улучшения» дизайна веществ на основе компьютерного моделирования.

На стр. 14 Автор использует странную формулировку «терапия инфекций».

На стр. 15 формула Адефовира изображена неверно.

На стр. 19-20, пункт 1.2.4 Автор рассказывает о двух препаратах – агонистах аденозинового рецептора A1 - селоденозон и трабоденозон, однако ссылки на эти вещества и работы, связанные с ними, не приводит. В этом же разделе автор переходит к описанию веществ-агонистов рецепторов A2A аденозина – регаденозона и ападенозона, для которых также отсутствуют ссылки.

На стр. 30, пункт 1.5 Автор пишет, что: «Для сравнения двух подходов к синтезу нуклеозидов, ретро-синтеза и комбинированного химико-ферментативного подхода, рассмотрим пример получения противолейкозного средства неларабина». Сравнение химико-ферментативного синтеза соединений и ретро-синтеза, который является обратным процессом, т.е. представляет собой путь от целевого вещества к исходному соединению, не корректно.

В пункте 1.5 на стр. 30-33 Автор приводит 2 метода синтеза неларабина, но вместо их обсуждения перечисляет промежуточные соединения и использованные реагенты.

Экспериментальные исследования Елецкой Б.З. отличаются объемом и достаточно оригинальны. Для их успешного выполнения Автор творчески использовала современные методы энзимологии и физико-химического анализа. Получены значимые результаты, структуры всех полученных соединений однозначно доказаны. Однако при прочтении данной части работы возник ряд вопросов/пожеланий/замечаний.

В самом начале обсуждения результатов работы автор делает сноску об индивидуальной нумерации таблиц и рисунков в этой части диссертации. На мой взгляд следует использовать единую сквозную нумерацию, что значительно упрощает труд читателя.

На стр. 46, Рис. 3 Автор иллюстрирует реакцию ферментативного трансгликозилирования 6-замещенных аналогов 2-аминопурина, однако вместо стрелок использует «плюсы в кружочках».



На стр. 47-48 в подписях к Рис. 4, 5 и 6 Автор использует (R,S)-обозначения, что соответствует рацемической форме. При этом на Рис. 4, 5 и 6 указаны индивидуальные изомеры соответствующих соединений.

На стр. 50 Автор пишет: «.....неприродный углеводный остаток - арабинозу». Арабиноза представляет собой природный моносахарид.

На стр. 54, Табл. 2 приведена сравнительная противовирусная активность полученных нуклеозидов в отношении вируса герпеса простого типа 1 (ВПГ-1/L<sub>2</sub>) и вируса герпеса ВПГ-1/L<sub>2</sub>/R, устойчивого к действию ацикловира. Однако приведенные величины IC<sub>50</sub> для всех соединений, за исключением (S)-**6**, совпадают полностью. Вероятно, Автор невнимательно оформил полученные результаты. Следует отметить, что в соответствующем разделе Автореферата на стр.8 Автор не приводит ни одного полученного значения противовирусной активности.

На стр. 61, рис. 17, Автор приводит «Зависимость скорости синтеза арабинозида **15b** от момента добавления арсената в реакционную смесь. Красная линия: арсенат добавлен в реакцию в начале синтеза. Фиолетовая линия: арсенат добавлен в реакцию через 24 часа после начала синтеза». Не совсем понятно, зачем проводить прибавления арсената на 24 часу эксперимента после окончания реакции. Вероятно, стоило назвать данный рисунок как: «зависимость скорости синтеза соединения **15b** в присутствии и отсутствии арсената».

На стр. 69-70 Автор приводит структуры полученных рибозидов **30-32** и 2'-дезоксирибозидов **33-35**. Однако структуры и синтез арабинозидов **36-38** не приведены. Исходя из Рис.25 (см. стр.70) становится ясно, что конверсия оснований **27-29** в арабинозиды **36-38** минимальна. Автору следовало бы в тексте дать ссылку на этот рисунок, а также привести схему синтеза соответствующих арабинозидов.

На стр. 72 Автор приводит Рис. 28, который иллюстрирует образование побочных продуктов. Было бы интересно узнать, почему в ходе синтеза рибозида **30** происходит образование двух минорных продуктов, а в случае 2'-дезоксирибозида **33** побочно образуется лишь продукт бис-гликозилирования.

Несмотря на имеющиеся замечания, считаю, что полученные результаты, опубликованные в 2016-2023 гг. в Mendeleev Commun., Chem. Biol. Drug Des., Org. Biomol. Chem. и Int. J. Mol. Sci., безусловно представляют научную ценность. Более того, следует отметить, что диссертационная работа представляет собой не только цельное законченное исследование, но и намечает направления дальнейшего развития. Подтверждением этого служит заключительный раздел диссертации, в котором

описывается и обсуждается образование побочных продуктов реакции трансгликозилирования (4-аминопиридин-3-ил)-1*H*-пиразола. Эти данные безусловно требуют немедленной публикации.

Диссертационная работа Елецкой Б.З. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, степени достоверности результатов, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертационная работа Елецкой Барбары Златковны на тему: «Биосинтез модифицированных нуклеозидов с нетипичными гетероциклическими основаниями», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 Биоорганическая химия, соответствует критериям (в том числе п.9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539; 26.09.2022 г. № 1690; 26.01.2023 г. № 101), а ее автор, Елецкая Барбара Златковна, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

**Официальный оппонент**

**Максим Алексеевич Хомутов**

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

«01» декабря 2023 г.

*Подпись М. А. Хомутова, уполномоченно  
Генерал-секретарь ИМБ РАН*

**Контактные данные**

Тел.: 8-499-1356065, e-mail: [makhomutov@mail.ru](mailto:makhomutov@mail.ru)

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

