

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Царьковой Александры Сергеевны** на тему: «Синтез люциферина люминесцентного червя *Fridericia heliota* и его аналогов» представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

Рецензируемая диссертационная работа посвящена изучению компонентов биолюминесцентной системы нового биолюминесцентного вида почвенных кольчатых червей *Fridericia heliota*, установлению структуры и синтезу люциферина этой системы, установлению структуры и синтезу аналогов этого нового люциферина. Актуальность и практическая значимость поставленной и решенной задачи определяется насущной необходимостью биохимии, медицинской химии и фармакологии в визуализации процессов, происходящих на клеточном уровне в живых организмах. Все большее значение в этом плане в настоящее время приобретает биолюминесцентный имиджинг, требующий в свою очередь поиска новых эффективных биолюминесцентных природных маркеров. В целом ряде случаев высокие требования, предъявляемые к таким биологическим инструментам, требуют четкого установления структуры всех компонентов сложной люминесцентной системы и разработки методов их синтеза. Именно в таком ключе и выполнена работа А.С. Царьковой.

Следует отметить, что такая многопрофильная и сложная задача может быть выполнена только коллективом авторов, поэтому А.С. Царькова плодотворно работала в тесном содружестве с красноярскими коллегами, где роль каждого участника коллектива поистине неоценима. Итак, в Сибири был обнаружен новый вид биолюминесцентных почвенных кольчатых червей *Fridericia heliota*. Сложнейшая прецизионная работа со сверхмалыми количествами природного материала позволила выявить основные составляющие сложной люминесцентной системы: люциферин и пептиды CompX, AsLn2 и AsLn7.

Далее следовала именно та часть работы, в которую А.С. Царькова внесла основной вклад. Эта часть заключалась в установлении строения указанных компонентов и разработке методов их синтеза. Эта часть работы складывалась из нескольких этапов, первый из которых состоял в детальных спектральных исследованиях выделенных природных объектов, включая ИК, УФ спектроскопию, разнообразные эксперименты ЯМР, масс-спектрометрию высокого разрешения. Завершающим моментом в каждом случае был встречный синтез этих природных соединений (с учетом стереохимии), что не оставляло сомнений в достоверности установления структуры.

Итак на основании указанной последовательности действий новому природному люциферину была приписана структура (S,Z)-6-(карбоксоформамино)-2-(3-(3-((3-карбок-

сипропил)карбамоил)-4-гидроксифенил)-2-метоксиакриламидо)гексановой кислоты. Очень важно отметить, что для четкого установления структуры были синтезированы четыре изомерных варианта этого соединения и только один из них по своим характеристикам полностью совпал с природным. Следует подчеркнуть, что работать приходилось с крайне малыми количествами соединений, что безусловно свидетельствует об экспериментальном мастерстве автора, а корректная и квалифицированная интерпретация спектральных данных – о высоком научном и теоретическом уровне. Особенно это касается установления стереохимии исследуемых объектов.

Как показало детальное рассмотрение экспериментального материала А.С. Царькова прекрасно владеет как современным органическим, так и стереонаправленным пептидным синтезом.

Аналогичным способом была установлена структура основного компонента системы CompX, который представляет собой (Z)-5-(2-карбокси-2-метоксивинил)-2-гидроксibenзойную кислоту. В качестве примера использования современных синтетических методов, например, можно привести ключевую стадию синтеза CompX – реакцию олифинирования 2-гидрокси-5-формилбензойной кислоты по Хорнеру-Водсворту-Эммонсу.

Следующим компонентом изучаемой биоломинесцентной системы был природный аналог люциферина люминесцентного почвенного червя *Fridericia heliota* AsLn2. Использование хорошо зарекомендовавшей себя методики установления строения – спектральные исследования и встречный синтез – позволило приписать ему строение (S)-2-амино-6-(5-((Z)-3-(((S)-1-карбокси-2-(4-гидроксибензил)этил)амино-2-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-гидроксibenзамидо) гексановой кислоты. В синтезе этого соединения были грамотно и успешно использованы защитные группы, что обеспечило региоселективность синтетических операций, а применение нерацемизирующих методов пептидного синтеза позволило установить конфигурацию асимметрических центров, полностью идентичную (по данным хиральной ВЭЖХ) природному соединению.

Расшифровка аналогичными методами структуры еще одного компонента исследуемой системы – модифицированного дипептида AsLn7 позволила отвести ему роль прекурсора в биосинтезе люциферина.

Итак, все перечисленное свидетельствует о высочайшем экспериментальном и теоретическом уровне рецензируемой работы, которая внесла существенный вклад в изучение природных биоломинесцентных систем, о чем также свидетельствуют публикации материалов диссертации в самых популярных высокорейтинговых международных журналах.

Описанию собственных результатов предшествует полный литературный обзор на тему: «Основные природные люциферины и методы их синтеза», в котором обобщены материалы по всем известным к настоящему времени соединениям этого класса.

Работа выполнена так тщательно и на таком научном уровне, что по существу полученных результатов замечаний нет. Отмеченные недостатки носят, в основном, стилистический и редакционный характер:

1. Предположение о том, что в ходе реакции люминесценции происходит окисление одной из трех свободных карбоксильных групп люциферина, достаточно голословно и не подтверждено никакими дополнительными аргументами.
2. На стр. 9 в литературном обзоре соединение 1.15 неправильно названо тиоформамином.
3. На стр. 11 и 16 диссертации люциферин *Cypridina* и целентеразин не следует называть пептидами.
4. На стр. 13, 20 и 70 используется вульгаризм: «снятие защиты», вместо «удаление защиты»
5. В экспериментальной части для кристаллических соединений CompX, 2.2, 2.3, 2.6 и т.д. не приведены температуры плавления.
6. На стр. 14 употребляется «англицизм» «бороновые кислоты», вместо принятого в русскоязычной химической литературе «борные кислоты».
7. В экспериментальной части везде растворы после экстракции сушат «над» осушителем, что на самом деле предполагает использование осушителей в эксикаторе или пистолете.

Естественно эти мелкие замечания ни в коей мере не снижают прекрасного впечатления от рецензируемой работы.

По тематике, методам и объектам исследования, предложенным новым научным положениям диссертационная работа А.С. Царьковой соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.10 – Биоорганическая химия – в части: «Структурно-функциональные и синтетические исследования биологически значимых соединений» и «Выделение и синтез молекулярных ансамблей, моделирующих функции природных живых систем».

По всем параметрам: научному уровню, практической и научной значимости полученных результатов и их новизне исследование, выполненное А.С. Царьковой, полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

года № 842, пункты 9-14) к работам по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия. В работе поставлена и успешно выполнена задача установления строения и разработки методов синтеза компонентов новой биолюминесцентной системы почвенных кольчатых червей *Fridericia heliota*. Автор работы – Александра Сергеевна Царькова, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Автореферат и публикации в журналах из перечня ВАК полно и правильно отражают содержание диссертации.

Ведущий научный сотрудник  
кафедры органической химии  
химического факультета МГУ  
им. М.В. Ломоносова, доктор  
химических наук, профессор

Юровская Марина Абрамовна  
119991, Москва, Ленинские  
горы, дом 1, строение 3  
(+7) (495) 939-53-76  
e-mail: [yumar@org.chem.msu.ru](mailto:yumar@org.chem.msu.ru)

Декан химического факультета  
МГУ, академик РАН, профессор



В.В. Лунин