

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
НАУКИ ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. АКАДЕМИКОВ М.М.  
ШЕМЯКИНА И Ю.А. ОВЧИННИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИБХ  
РАН) ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 16 декабря 2015 г. № 20

О присуждении **Царьковой Александре Сергеевне**, гражданину РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация Царьковой Александры Сергеевны «Синтез люциферина люминесцентного червя *Fridericia heliota* и его аналогов» по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия принята к защите 30 сентября 2015 года, протокол № 13, диссертационным советом Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7), действующим на основании Приказа Минобрнауки России № 75/нк от 15 февраля 2013 года.

Соискатель Царькова Александра Сергеевна, 1986 года рождения, в 2011 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» по специальности «химия». В настоящее время работает младшим научным сотрудником группы синтеза природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в группе синтеза природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Научный руководитель: **Ямпольский Илья Викторович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы синтеза природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук..

Официальные оппоненты:

1. **Туманов Василий Викторович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук;
2. **Юровская Марина Абрамовна**, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Лаборатории биологически активных органических соединений, кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), г. Москва, (заключение составил Перекалин Дмитрий Сергеевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории пи-комплексов переходных металлов, утвердил Малеев Виктор Иванович, доктор химических наук, заместителем директора ИНЭОС РАН по научной работе) указала, что диссертационная работа Царьковой А.С. является завершенной научно-исследовательской работой, которая по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, безусловно, удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842. Автор работы, Царькова Александра Сергеевна, достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв ведущей организации. Отзыв положительный, содержит следующие замечания:

- 1.1. В обсуждении результатов иногда опущены важные детали, что затрудняет понимание. Например, на стр. 64 не указано, что цис- и транс-изомеры соединения  $\text{CompX}$  были разделены и выделены в виде индивидуальных веществ. Если не прочитать экспериментальную часть, создается впечатление, что речь идет о смеси;

1.2. Выходы соединений при обсуждении результатов приведены далеко не всегда.

Чаще всего приведен только суммарный выход на все стадии синтеза. Такое описание не позволяет оценить преимущества и недостатки выбранной схемы;

1.3. В работе не указано, как установлено наличие остатка щавелевой кислоты в молекуле природного люциферина червя *Fridericia heliota* (стр. 72).

Комментарий по этому поводу необходим, так как этот фрагмент особенно трудно идентифицировать из имеющихся спектральных данных.

2. Отзыв официального оппонента к.х.н. Туманова В.В. Отзыв положительный, содержит следующие замечания:

2.1. в Экспериментальной части автор иногда небрежно обращается с цифрами, относящимися к количествам реагентов и/или продуктов. Речь идёт о числе приводимых значащих цифр. К примеру, выходы продуктов обычно указываются ею (как и большинством химиков) в процентах с точностью до целых, но иногда вдруг без видимых причин с точностью до десятых (с. 88, соединение 2.2). То же самое касается массы веществ: один из реагентов взвешивается в граммах с точностью до целых, следующий в пару к нему с точностью до десятых, а продукт уже взвешивается с точностью до сотых грамма (та же методика);

2.2. В Обсуждении результатов выдвигается версия, что механизм биолюминесценции *Friderica heliota* включает в себя окисление одной из трёх карбоксильных групп люциферина. Понятно, что имеет в виду автор – если провести аналогию с D-люциферинном, то там на заключительной стадии происходит декарбоксилирование исходного фрагмента с образованием оксилуциферина, а декарбоксилирование формально является окислением карбоксильной функции. Но само окисление начинается с  $\alpha$ -карбоксильного атома углерода, то есть в пору говорить об окислении C-H связи;

2.3. В работе есть несколько легко обнаруживаемых досадных опечаток, выправление которых вряд ли требовало больших усилий.

3. Отзыв официального оппонента д.х.н., проф. Юровской М.А. Отзыв положительный, содержит следующие замечания:

3.1. 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;

- 3.2. На стр. 9 в литературном обзоре соединение 1.15 неправильно названо тиоформамидом;
- 3.3. На стр. 11 и 16 диссертации люциферин *Cypridina* и целентеразин не следует называть пептидами;
- 3.4. На стр. 13, 20 и 70 используется вульгаризм: «снятие защиты», вместо «удаление защиты»;
- 3.5. В экспериментальной части для кристаллических соединений CompX, 2.2, 2.3, 2.6 и т.д. не приведены температуры плавления;
- 3.6. На стр. 14 употребляется «англицизм» «бороновые кислоты», вместо принятого в русскоязычной химической литературе «борные кислоты»;
- 3.7. В экспериментальной части везде растворы после экстракции сушат «над» осушителем, что на самом деле предполагает использование осушителей в эксикаторе или pistolете.

Выбор официальных оппонентов и представителей ведущей организации обосновывается их достижениями в области химии биологически активных природных соединений, исследованиях реакционной способности органических веществ и моделировании свойств и реакционной способности химических соединений, а также наличием большого количества публикаций в высокоцитируемых российских и зарубежных журналах по теме диссертации соискателя. Их высокая квалификация позволяет объективно оценить научное и практическое значение настоящей диссертации.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 работы объемом 6 печатных листов в зарубежных научных изданиях, входящих в научную базу цитирования Web of Science.

Научные работы по теме диссертации, в которые автор внёс основной или существенный вклад:

1. Petushkov V.N., Dubinnyi M.A., Tsarkova A.S., Rodionova N.S., Baranov M.S., Kublitski V.S., Shimomura O., Yampolsky I.V. A novel type of luciferin from the Siberian luminous earthworm *Fridericia heliota*: structure elucidation by spectral studies and total synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 2014, 53(22), 5566-5568.
2. Petushkov, V.N.; Tsarkova, A.S.; Dubinnyi, M.A.; Rodionova, N.S.; Marques, S.M.; Esteves da Silva, J.C.G.; Shimomura, O.; Yampolsky, I.V.; CompX, a luciferin-related

- tyrosine derivative from the bioluminescent earthworm *Fridericia heliota*. Structure elucidation and total synthesis.// Tetr. Lett., 2014, 55(2), 460-462.
3. Dubinnyi M.A., Tsarkova A.S., Petushkov V.N., Kaskova Z.M., Rodionova N.S., Kovalchuk S.I., Ziganshin R.H., Baranov M.S., Mineev K.S., Yampolsky I.V. Novel peptide chemistry in terrestrial animals: natural luciferin analogues from the bioluminescent earthworm *Fridericia heliota* // Chem. Eur. J., 2015, 21(10), 3942–3947.
  4. Tsarkova A.S., Dubinnyi M.A., Baranov M.S., Petushkov V.N., Rodionova N.S., Zagudaylova M.B., Yampolsky I.V. Total synthesis of AsLn2 – a luciferin analogue from the Siberian bioluminescent earthworm *Fridericia heliota*..// Mend. Comm., 2015, 25(2), 99 – 100.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые установлено строение и предложен метод синтеза нового природного люциферина – субстрата АТФ-зависимой билюминесцентной системы почвенного кольчатого малощетинкового червя *Fridericia heliota*, а также ряда природных аналогов люциферина *Fridericia*. В ходе работы установлена принадлежность люциферина червя *F. heliota* и его природных аналогов к новому классу необычных модифицированных пептидов. На основании структур люциферина *Fridericia* и его природных аналогов сделано предположение о возможном пути биосинтеза люциферина.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

диссертация А.С. Царьковой имеет фундаментальную направленность и расширяет представление о химической природе билюминесценции позволяя полнее проследить эволюционные пути, а также приблизиться к разгадке возникновения и значения люминесценции для биохимии живых организмов.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы различные методы современного органического синтеза, а также современные методы анализа органических соединений и изучения их оптических свойств, такие как одно- и двумерная спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , спектрофотометрия и флуоресцентная спектроскопия.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработана платформа для получения новых устойчивых синтетических аналогов природного люциферина *F. heliota*. Результаты диссертации в дальнейшем могут найти практическое применение в различных методах люминесцентного анализа, таких как измерение активности ферментов, визуализация и мониторинг процессов жизнедеятельности клеток и организмов, качественный и

количественный анализ различных аналитов, в первую очередь - АТФ, а также различных белков и низкомолекулярных соединений.

Оценка достоверности результатов основывается на том, что они получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов; доказана воспроизводимость результатов исследования; идеи и концепции, изложенные в диссертации, базируются на современных представлениях химической и биологической науки.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выборе направления исследований, разработке и выборе экспериментальных подходов, обработке и анализе полученных экспериментальных данных. Основные экспериментальные данные получены соискателем лично за исключением данных ЯМР-спектроскопии полученных в лаборатории биомолекулярной ЯМР-спектроскопии ИБХ РАН (Москва), а также исследований оптических свойств молекулы AsLn2 при помощи хирального ВЭЖХ-анализа, выполненных Загудайловой М. в ООО «Технология лекарств» (Химки). Подготовка основных публикаций по выполненной работе проведена при непосредственном участии автора.

На заседании 16 декабря 2015 г. диссертационный совет принял решение присудить Царьковой Александре Сергеевне учёную степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 6 докторов наук по профилю диссертации (специальность 02.00.10 - биоорганическая химия), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за - 22, против - 0, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель диссертационного совета  
Академик РАН



Иванов В. Т.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д.ф.-м.н.

Олейников В. А.