

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Берзиной Марии Яновны на тему: «Новые аналоги аденозина: химико-ферментативный подход к получению», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9-Биоорганическая химия

Цель диссертационной работы М. Я. Берзиной - разработка химико-ферментативного метода синтеза новых модифицированных аденозиновых нуклеозидов рибозы, 2-дезоксирибозы и 2-дезоксидеозина. Аналоги аденозина занимают особое место среди модифицированных нуклеозидов - они проявляют антивирусную, противоопухолевую и иммуносупрессорную активности и действуют как агонисты или антагонисты по отношению к аденозиновым рецепторам. Некоторые аналоги используются в клинике, но их применение сопровождается побочными эффектами. Поэтому поиск новых структурных аналогов аденозина с высокой специфичностью действия остается актуальной задачей, так что работа Марии Яновны вполне актуальна и своевременна.

Первая часть исследования посвящена химическому синтезу N⁶-замещенных аналогов 2-хлораденозина. Синтезировано двадцать четыре аналога с остатками амидов хиральных аминокислот и линейными и разветвленными аминспиртами в N⁶-положении аденозина; для большинства соединений определена цитотоксическая активность. Для нескольких соединений изучена рецепторная активность *in vitro* на экспериментальной модели аденозиновых рецепторов.

Еще одно направление работы - химический синтез 2-амино-6-(1,2,3-триазол-1-ил)замещенных пуриновых рибонуклеозидов и изучение их фотофизических свойств. Опробовано два варианта синтеза и обсуждены преимущества и недостатки каждого из них.

В дополнение к химическим методам синтеза Мария Яновна использовала и ферментативные методы. Так, при помощи реакции трансгликозилирования из синтезированных ранее рибонуклеозидов получены соответствующие 2'-дезоксирибонуклеозиды. Оптимизация условий проведения реакций позволила достичь очень высоких степеней конверсии (до 97%).

Очень интересен раздел, посвященный изучению аномалии в спектрах ЯМР аналогов аденозина. Различными методами гетероядерного ЯМР впервые установлено наличие внутримолекулярной водородной связи, тормозящей вращение заместителя в C6 положении относительно пуринового цикла. Для подтверждения наличия такой связи были синтезированы модельные соединения, в которых образование ее невозможно; действительно, никакие аномалии в ЯМР-спектрах этих соединений не наблюдались.

Вся работа выполнена на высоком уровне и полученные результаты сомнений не вызывают. Замечаний по существу работы нет, но есть замечания по оформлению, например:

Стр. 5, схема 1. Аминогруппа в положении C6 пуринового цикла показана как имеющая трехмерную конфигурацию - на самом деле, она плоская.

Стр. 6 и далее. Сокращение «ССРА» не расшифровано.

Стр. 15, рисунок 2. Все обозначения на рисунке почему-то даны по-английски.

Стр. 17. «из смеси растворителей вода-метанол-ацетон» - «растворителей» здесь явно лишнее.

Конечно, эти мелкие замечания никак не влияют на общую оценку работы. Считаю, что автореферат диссертации Берзиной М.Я. отражает основные результаты работы, которая полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г., ред. от 01 октября 2018 г. № 1168, ред. от

24 февраля 2021 г. № 118, ред. от 20 марта 2021 г. № 426, ред. от 11 сентября 2021 г. № 1539, ред. от 26 сентября 2022 г. № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Берзина Мария Яновна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

К.х.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института Молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН

15.12.2023 Дата Л.А. Александрова Александрова Людмила Александровна

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 г.
№ 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю
согласие Ученому совету ИБХ РАН
на обработку моих персональных данных

Л.А. Александрова Александрова Людмила Александровна

Подпись Александровой Л.А. заверяю,
Ученый секретарь Института
Молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН

к.в.н.



Бочаров Александр Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

e-mail: ala2004_07@mail.ru
тел.: 8(926)547-14-21

