

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Мяснянко Ивана Николаевича «Производные хромофоров флуоресцентных белков как флуорогены красители для белка FAST», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Изучение процессов, происходящих в живых системах с помощью флуоресцентных меток, вводимых в биологические объекты, привлекает большое внимание исследователей в последнее время. Особый интерес привлекают недавно открытые флуороген-активирующие белки, которые способны образовывать комплексы с флуорогенами, в частности белок FAST, в котором в качестве флуорогенов используются арилиденимидазолы. Поэтому создание новых структур флуорогенов для белка FAST на основе производных хромофоров флуоресцентных белков является важной и актуальной задачей и имеет наравне с теоретическим характером еще и практическую значимость для науки и техники.

Диссертационная работа Мяснянко И.Н. изложена на 156 страницах печатного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка работ, опубликованных по теме диссертации, списка сокращений и условных обозначений и списка цитированной литературы, включающего 249 наименования.

Во введении соискателем показана актуальность рассматриваемой темы, сформулирована главная цель работы, предложены пути её достижения.

В первой главе диссертантом представлен литературный обзор, в котором рассмотрены данные по генетически кодируемым флуоресцентным меткам, а также хромофорам флуоресцентных белков - 4-бензилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онам, и родственным им соединениям, их синтез и структурная модификация, их способы оптимизации. Обзор написан хорошо, есть сопоставление полученных автором результатов с литературными данными, что существенно облегчает понимание новизны и важности представленной диссертации. К мелким недостаткам литобзора следует отнести отсутствие данных по превращению оксазолонов в имидазолы.

Диссертация Мяснянко И.Н. является комплексным исследованием. Поставленные задачи последовательно раскрываются в обсуждении результатов, что подтверждается данными, описанными в экспериментальной части. В научном отношении диссертационное исследование Мяснянко И.Н. отличается высокой степенью новизны и оригинальности. Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы Мяснянко И.Н. не вызывают сомнений.

К основным достижениям диссертации Мяснянко И.Н. можно отнести следующее:

- разработку эффективного метода получения бензилиденимидазолонов с помощью реакции *O*-алкилирования амидоацетатов тетрафторборатом триэтиоксония;

- синтез несколько типов замещенных бензилиденимидазолонов, которые обладают заметным батохромным сдвигом максимумов абсорбции и эмиссии по сравнению с исходными соединениями с помощью реакции окисления диоксидом селена;

- впервые обнаружено, что синтезированные производные хромофоров флуоресцентных белков эффективно связываются с флуороген-активирующим белком FAST с более чем десятикратным возрастанием интенсивности флуоресценции;

- установлена связь между строением производных хромофоров флуоресцентных белков, способностью связываться с белком FAST и свойствами образующихся комплексов.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза новых 4-арилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов, циклических амидов 4-арилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов и флуорогенов белка FAST на основе бензилиденимидазолонов. Структура полученных соединений подтверждена с помощью комплекса современных спектральных методов исследования: ¹H и ¹³C, ЯМР-спектроскопии, и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Обнаруженная автором группа соединений, использованных в роли флуорогенов белка FAST, которые могут применяться для окрашивания живых

систем во флуоресцентной микроскопии, однозначно свидетельствует о перспективности данного исследования.

Достоверность и надежность полученных результатов не вызывают сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: планировании и проведении эксперимента и теоретическом их обосновании, систематизации и оформлении полученных результатов, формулировке заключений.

Диссертация Мяснянко И.Н. выполнена на высоком экспериментальном и методологическом уровне. Содержание диссертации изложено в 4 статьях в международных рецензируемых журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией, 2 тезисов докладов на всероссийских конференциях. Представленные публикации в научных журналах и тезисы докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, в работе имеются, кроме редко встречающихся опечаток, отдельные недостатки:

1. В обсуждении результатов отсутствуют схемы синтеза соединений **9**, **17**, **20**, **22** и **68**.

2. В экспериментальной части отсутствуют спектральные данные для соединения **6f**, с другой стороны нет сравнения полученных автором данных с литературными данными для известных соединений **1a**, **1i** и **1m**.

3. Термин «более красные метки», на мой взгляд, является неудачным и его следует заменить на более точный.

Сказанное не имеет принципиального характера и ни в коей мере не умаляет высокой научной оценки диссертационной работы Мяснянко И.Н.

Таким образом, диссертационная работа Мяснянко Ивана Николаевича «Производные хромофоров флуоресцентных белков как флуорогенные красители для белка FAST», представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия, является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, научной

новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных 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), а её автор – Мяснянко Иван Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Официальный оппонент - заведующий Лабораторией полисеразотистых гетероциклов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук доктор химических наук, профессор

Олег Алексеевич Ракитин

Подпись зав. лаб., д.х.н., проф. О.А. Ракитина заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



к.х.н. И.К. Коршевец

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
Телефон: +7- 499-1355327
Адрес электронной почты: orakitin1@mail.ru

06.08.2021 г.