

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе

ФИЦ КазНЦ РАН.

Пр

Ф.М.н. Калачев А.А.

20 февраля 2021 года



Отзыв ведущей организации

Казанского физико-технического института им. Е.К. Завойского-обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН" на диссертационную работу Агеевой Александры Андреевны "ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ – МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04-физическая химия.

Диссертационная работа Агеевой А.А. выполнена в Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, под руководством проф. Т.В. Лешиной, которая является одним из ведущих ученых в области применения комплекса методик спиновой химии и фотохимии для изучения биологически важных процессов с помощью моделирования их отдельных стадий. Это создало хорошие предпосылки для качественной работы диссертанта.

В диссертации представлено современное состояние наших знаний о фермент-субстратном связывании, в частности, роли переноса заряда. Этот

обзор литературы показывает, что в диссертации Агеевой А.А. изучаются действительно актуальные для развития учения о лекарствах вопросы. Особый интерес представляет выяснение природы различий в лечебной активности оптических изомеров (энантиомеров) лекарств. Поэтому актуальность диссертационной работы Агеевой А.А. не вызывает сомнений.

Диссертант имел возможность использовать в своей работе признанные современные физические методы для изучения механизмов химических реакций, которые хорошо разработаны в ИХКиГ СО РАН. Это традиционные фотометрические методы и сравнительно новые методы, основанные на неравновесной поляризации спинов ядер в ходе химических реакций с участием радикалов и ее проявлений в спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Богатые традиции ИХКиГ СО РАН в этой области, в частности, широкий набор экспериментальных методик, позволили диссертанту выполнить свою работу на должном уровне, обеспечили хороший уровень достоверности полученных экспериментальных данных и их адекватную интерпретацию.

Главным научным достижением диссертанта является получение экспериментальных фактов, которые свидетельствуют о разном поведении наведенной неравновесной поляризации ядерных спинов (эффект ХПЯ) в разных диастереомерах хиральных молекул при фотолизе.

Особенно большое значение имеет то, что экспериментальные данные по фотоиндуцированной поляризации ядерных спинов в диаде напроксен-триптофан (NPX-Trp) можно интерпретировать как результат хиральной инверсии. По-видимому, “это первый известный случай хиральной инверсии под действием фотооблучения, и также первый пример, где показан радикальный механизм инверсии”.

Полученные диссертантом результаты дают основание ожидать, что при фотолизе в разных диастереомерах могут происходить разные элементарные химические акты или аналогичные акты, но с характерными для каждого диастереомера скоростями. Конкретно, предполагается, что в

результате возбуждения диады ультрафиолетовым светом могут образоваться бирадикалы: в результате переноса электрона от триптофана к напроксену может образоваться ион-бирадикал, а в результате переноса атома водорода в диаде может образоваться нейтральный бирадикал.

Учитывая, что энантиомеры хиральных лекарственных молекул обнаруживают разную лечебную активность, следует всячески приветствовать попытку диссертанта выявить различия в механизме фотоиндуцированных процессов в разных энантиомерах, находящихся в составе диастереомеров.

Коллектив ученых, в котором диссертант выполнила свою диссертацию, работает в рамках парадигмы, согласно которой молекулярный механизм действия лекарств начинается с реакции связывания лекарства (субстрата) с рецептором и этот процесс зависит от строения субстрата. В данной диссертации в рамках этой общей идеи изучена флуоресценция и фоторазложение биологически активного природного алкалоида дитерпеноида лаппаконитина и ряда его модифицированных аналогов. В результате было проведено сравнение квантовых выходов флуоресценции и фоторазложения ряда лаппаконитинов. Одним из результатов явилась гипотеза, которая с помощью молекулярного механизма влияния заместителей объясняла различия в биологической активности двух близких по строению лекарственных молекул: антиаритмического средства – лаппаконитина (ЛК) и нейротоксина – аконитина (АК), который очень близок по строению к ЛК. В диссертации высказано предположение, что это различие между ядом и лекарством связано с различиями в механизмах связывания с рецептором – натриевыми каналами.

В целом, диссертация Агеевой А.А. представляет собой хороший вклад в развитие научных основ описания лечебной активности лекарств на молекулярном уровне. Есть и вопросы.

На стр. 66-68 внутримолекулярный безизлучательный процесс перехода между двумя электронно-возбужденными синглетными

состояниями, т.е. без изменения суммарного спина электронов, называется интеркомбинационным переходом. Интеркомбинационным называется переход с изменением суммарного спина электронов.

На стр. 73 написано: “отсутствие флуоресценции остатка триптофана в диаде объясняется переносом энергии с синглетного возбужденного состояния триптофана на напроксен”. Это значит, что напроксен тушит триптофан.

На стр. 74 написано: “квантовый выход триплета NPX в диаде $3NPX^* - Trp$ по крайней мере в 10 раз меньше такового для свободного напроксена. Последнее связывается с эффективным тушением синглетного возбужденного состояния напроксена триптофаном”. Это утверждение противоположно предыдущему.

Еще больше запутывает вопрос о том, что и чего тушит, следующее утверждение диссертанта утверждение: “При этом такой бирадикал-цвиттерион может образоваться двумя путями: 1) при тушении синглетно-возбужденного состояния напроксена триптофаном и 2) при тушении напроксом в основном состоянии синглетно-возбужденного триптофана (показано зелеными стрелками на рисунке 43).”

На стр.74 написано: “Поскольку ХПЯ сигнала метильных протонов не могла быть сформирована в акте переноса электрона (из-за отсутствия на этих ядрах спиновой плотности в бирадикал-цвиттерионе), то очевидно, что эти сигналы относятся к параллельному радикальному процессу фотопревращений диады”. Из этого утверждения вытекает, что ХПЯ формируется в самом элементарном акте переноса электрона. В принципе, известен механизм формирования поляризации электронных ядерных спинов в “элементарном акте интеркомбинационного синглет-триплетного перехода в электронно-возбужденной молекуле”. Этот механизм поляризации называется триплетным механизмом оптической поляризации спинов. Но диссертант рассматривает поляризацию ядерных спинов в рамках модели

радикальных пар. В этом случае в сильных магнитных полях состояние ядерных спинов в акте образования радикальной пары никак не изменяется.

На стр. 95 написано: “Наличие зависимости отношения коэффициентов ХПЯ от соотношения концентраций диастереомеров в смеси прямо указывает на влияние межмолекулярного взаимодействия на перенос электрона в диадах”. Что значит в данном случае ПРЯМО УКАЗЫВАЕТ? Надо бы рассмотреть и другие возможности. Например, в ЯМР эксперименте могут проявлять гиперполяризацию и такие ядра, для которых сверхтонкое взаимодействие пренебрежимо мало. Это происходит за счет переноса поляризации от тех ядер, которые поляризуются по механизму радикальной пары.

“Обнаружена корреляция между квантовыми выходами флуоресценции и квантовыми выходами фоторазложения для дитерпенового алкалоида лаппаконитина и его замещенных аналогов”. Эта корреляция обсуждается на стр. 66-68. Утверждается, что с помощью этого наблюдения “можно попытаться обнаружить проявление как электронных, так и стерических эффектов заместителей”. Хотелось бы, чтобы диссертант прокомментировал последнее утверждение. Вопрос вызван следующими соображениями. Диссертант принял модель, что электронно-возбужденная молекула участвует в двух параллельных процессах: флуоресценция и фоторазложение. В рамках такой модели, увеличение квантового выхода по одному каналу сопровождается уменьшением квантового выхода по другому каналу. Поэтому наблюдение обсуждаемой диссертантом корреляции (“обратной зависимости”) поддерживает принятый диссертантом механизм фотоиндуцированных процессов: флуоресценция и фоторазложение. Но обсуждаемое наблюдение трудно назвать корреляцией, связь между ними тривиальная.

Нужны комментарии к обсуждению результатов наблюдений ХПЯ в связанных системах, содержащих (S) и (R)-напроксен (гл.5). Здесь есть два вопроса. Один касается механизма формирования ХПЯ. В диссертации

принимается, что практически все молекулы находятся в диадах R-S и S-S. Синглет-триплетные переходы в ион-радикальных парах, которые возникают в этих диадах в результате переноса электрона, приводят к тому, что ядерные спины могут поляризоваться. При этом в рамках модели радикальных пар (РП) в синглетном подансамбле РП приобретают поляризацию, равную по величине, но противоположную по знаку, поляризации ядер в триплетном подансамбле РП. В сумме поляризация спинов в диаде равна нулю.

Удельная ХПЯ (в расчете на одну диаду), как оказалось, зависит от концентрации молекул. Для объяснения этого наблюдения предполагается, что диады создают супрамолекулярные образования. Но это наблюдение можно объяснить и другими моделями. Например, можно попытаться объяснить это передачей спиновой гиперполяризации другим неполяризованным ядрам в результате спин-спинового взаимодействия между ядрами. Такой перенос неравновесной поляризации спинов может происходить как внутри диады, так и между диадами при столкновении диады с ион-радикальной парой с другими диадами в основном электронном состоянии.

Надеемся, что ответы на эти вопросы, которые вытекают из результатов диссертации, помогут диссертанту в его дальнейших исследованиях.

На основе вышеизложенного можно сделать заключение, что диссертационная работа Агеевой Александры Андреевны является законченным научным исследованием, имеющим важное прикладное научное и практическое значение. Основные результаты работы изложены в публикациях в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Материалы диссертации были представлены на международных и российских научных конференциях. Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, ее содержанию, выдержан по форме и объему.

Таким образом, диссертационная работа Агеевой Александры Андреевны “ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ – МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ” по актуальности, новизне и значимости полученных результатов соответствует пункту 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации №355 от 2 апреля 2016 года), а автор работы, Агеева Александра Андреевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04-физическая химия.

Отзыв на диссертационную работу заслушан и утвержден на научном семинаре отдела химической физики КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН (протокол №21-03 от 19.02. 2021 г)

Научный руководитель

КФТИ КазНЦ РАН

Д.ф.-м.н., академик Салихов К.М.

Казань, ул. Сибирский тракт 10/7, тел. +79872905476,

e-mail:kevsalikhov@mail.ru

Казанский Физико-технический институт ФИЦ КазНЦ РАН

Подпись ак. Салихова К.М. заверяю:

Ученый секретарь

КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН

Д.ф.-м.н. Воронкова Виолета Константиновна

22.02.2021



Салихов