

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО Директора Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Институт проблем химической
физики Российской академии наук д.ф.-м.н.
профессор



И. В. Ломоносов

« 17 » декабря 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу Панова Михаила Сергеевича

«Косвенное детектирование короткоживущих интермедиантов реакций с участием биологически важных молекул методом импульсного ЯМР ^1H и ^{13}C », представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) является одним из самых мощных физических методов исследования с широчайшими областями применения - от химии и физики до структурной биологии и медицинской диагностики. Одним из применений метода ЯМР является исследование механизмов быстропротекающих реакций с участием биологически важных молекул. Такие исследования становятся возможными за счет использования косвенных методов детектирования, таких как химическая поляризация ядер (ХПЯ) и обмена по положениям с короткоживущим интермедиатом. ХПЯ проявляет себя как аномальные интенсивности линий в спектре ЯМР в системе при протекании радикальных реакций, например, фотохимических реакций переноса электрона. При этом из анализа ХПЯ можно получить структуру короткоживущих радикалов, что проливает свет на механизм реакций с их участием. Диссертационное исследование Панова Михаила Сергеевича посвящено применению метода ХПЯ к изучению фото-реакции с участием биологически важных молекул. Актуальность данного исследования не вызывает вопросов, так как моделируются биологические фотоокислительно-

восстановительные реакции, оказывающие влияние как на нормальное протекание процессов в организме, так и на возникновение различных заболеваний.

Работа представляет собой логическое продолжение и дополнение систематических исследований, проводимых в ФГБУН МТЦ СО РАН в области применения метода ХПЯ, широко известных в России и за рубежом.

Диссертационная работа изложена на 143 страницах, включает в себя 71 рисунок и 9 таблиц. Она состоит из введения, 3-х глав, первая из которых посвящена обзору литературы, во второй представлена экспериментальная часть, а в третьей главе, разделенной на 6 подглав, представлены полученные результаты и их обсуждение, а также списка литературы из 217 наименований.

Во *введении* исчерпывающе обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту, описан личный вклад соискателя, показана научная новизна проведенных исследований и очерчена их практическая и теоретическая ценность.

Литературный обзор состоит из пяти основных разделов, посвященных возникновению и экспериментальному проявлению ХПЯ, когерентному перераспределению поляризации, физико-химическим свойствам использованных соединений, эксцизионной репарации ДНК и исследованиям динамики раскрытия различных ДНК дуплексов.

Экспериментальная часть содержит исчерпывающее описание методик проведенных экспериментов, а также методики математической обработки экспериментальных данных.

Глава Результаты и обсуждение поделена на шесть разделов, в первом из которых изложены результаты по переносу ядерной спиновой поляризации между спинами *n*-бутиламина в двух экспериментах – изучение полевой зависимости ХПЯ в фото-реакции с 4-карбокситетрагидрофураном, где перенос поляризации в диамагнитных продуктах осложнял анализ тем, что являлся причиной дополнительных экстремумов, и исследование поведения системы после селективного импульса и переключения магнитного поля. Из сравнения результатов этих экспериментов был сделан вывод о когерентном механизме перераспределения поляризации между спинами вблизи антипересечений уровней.

Второй раздел третьей главы посвящен фотореакции 3,3',4,4'-тетракарбокситетрагидрофурана(ТСВР) с гистидином, получен спектр ХПЯ ^{13}C , из сравнения интенсивностей в котором с результатами расчетов методом DFT

удалось дискриминировать, какой именно из радикалов ТСВР принимает участие в формировании ядерной поляризации на геминальной стадии.

В третьем разделе главы продолжено описание и обсуждение экспериментов по фотоокислению аминокислот фотосенсибилизатором ТСВР. Обнаружено, что на геминальной стадии в реакции с тирозином и гистидином необходимо учитывать вклад в спиновую динамику от трех различных радикальных пар, отличающихся протонированным состоянием одной из карбоксильных групп ТСВР.

В четвертом разделе обсуждается фотоокислительно-восстановительная реакция между фотосенсибилизатором 4-карбоксибензофеноном и двумя серосодержащими частицами – аминокислотой S-метилцистеином и трипептидом S-метилглутатионом. По зависимости спектров ХПЯ от pH и от магнитного поля ХПЯ для данной реакции были установлены структуры радикалов серосодержащих частиц: пяти- и десятичленный циклы, соответственно, с двухцентровой трехэлектронной связью между атомами серы и кислорода.

Пятый раздел посвящен изучению динамики процесса выворачивания азотистых оснований из двойной спирали ДНК дуплекса. Подробно описан процесс отнесения сигналов четырех тридекамерных ДНК дуплексов: канонического и трех химически модифицированных; исследование термической стабильности, а также, по анализу переноса поляризации воды на сигналы азотистых оснований в закрытой форме дуплексов, были получены сайт-специфичные константы равновесия процесса открытия-закрытия.

Шестой раздел содержит описание первого наблюдения ХПЯ ^1H спектра в твердой фазе при вращении образца под магическим углом. Спектральные особенности показывают близкое сходство с наблюдаемыми в спектрах ^1H -жидкостного фото-ХПЯ-ЯМР. Это наблюдение указывает на сходство механизмов возникновения ХПЯ в жидкости и твердом теле.

Рецензируемая работа не имеет существенных недостатков, которые могли бы препятствовать ее успешной защите, однако, разумеется, диссертация содержит некоторое количество неточностей и опечаток. Перечислим некоторые из них.

1. Нет пояснения к выбору базиса для DFT расчетов констант СТВ и g-факторов. Не приведена точность полученных магниторезонансных параметров.
2. Полученный g-фактор радикала гистидина хоть и находится в соответствии с литературными данными, оказывается меньше g-фактора свободного электрона. Это характерно для радикалов со спиновой плотностью,

локализованной на s-орбиталях, например, у атома водорода $g=2.002256$. На каких орбиталях электрон локализован в гистидине?

3. Автор диссертации использует корреляцию между геминальной ХПЯ на ядрах ^{13}C на природном содержании магнитного изотопа и рассчитанными константами СТВ. В линейной корреляции не учитывается тот факт, что, по сути, для каждого ядра ^{13}C в радикальной паре имеется свой набор констант СТВ. Не сделана оценка точности общего линейного соотношения для констант СТВ ^{13}C .
4. Из анализа ХПЯ при различных длинах импульса для радикала ТСВР был сделан вывод о том, что таутомерное превращение в радикале происходит на микросекундной временной шкале. Нет литературных ссылок, подтверждающих это утверждение.

Разумеется, указанные недостатки не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего благоприятного впечатления.

В целом, диссертационная работа Панова М.С. является логически завершенной научно-квалификационной работой, в которой успешно решены поставленные перед соискателем задачи, связанные с разработкой новых подходов к созданию и изучению долгоживущих спиновых состояний. Основные результаты работы полностью отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано шесть статей в авторитетных в данной области журналах (*Physical Chemistry Chemical Physics*, *Molecular Physics*, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* и др.), входящих в перечень, рекомендованный ВАК. Результаты работы были широко представлены на известных международных конференциях (в виде восьми докладов). Личный вклад Панова М.С. в диссертационную работу является определяющим. Автором был проделан значительный объем как теоретической, так и экспериментальной работы. Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, ее содержанию, выдержан по форме и объему.

Результаты работы могут быть использованы в организациях, в которых проводятся исследования в области спектроскопии ядерного магнитного резонанса, таких как Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Института проблем химической физики РАН, Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Казанского научного центра РАН и др.

Заключение по диссертационной работе

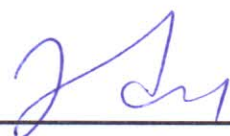
На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Панова Михаила Сергеевича «Косвенное детектирование

короткоживущих интермедиатов реакций с участием биологически важных молекул методом импульсного ЯМР ^1H и ^{13}C » по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения является логически законченным исследованием, содержащим решение важной научной задачи, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»). Автор работы, Панов Михаил Сергеевич, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 01.04.17 - «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Диссертационная работа обсуждена на семинаре лаборатории спиновой динамики и спинового компьютеринга ИПХФ РАН 16 декабря 2019 года (протокол № 74).

Отзыв подготовил заведующий лабораторией
спиновой динамики и спинового компьютеринга
ИПХФ РАН

доктор физ.-мат. наук, профессор
Фельдман Эдуард Беньяминович



Председатель семинара д.ф.-м.н Э.Б.Фельдман.



Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт проблем химической физики РАН
142432 Российская Федерация, Московская обл.,
г.Черноголовка, проспект академика Н.Н.Семенова д.1
Тел. 8(496)52-2-19-30 Факс 8(496) 52-2-35-07

e-mail: director@icp.ac.ru

Подпись Фельдмана Э.Б. заверяю
Ученый секретарь ИПХФ РАН,
Доктор химических наук Б.Л.Психа

16 декабря 2019 г.