

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 15 мая 2024 г., протокол № 20

о присуждении Ларионову Радик Анатольевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 14 марта 2024 года, протокол № 13, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Ларионов Радик Анатольевич**, 15.05.1995 года рождения, в 2019 г. окончил магистратуру Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». В период подготовки диссертации соискатель **Ларионов Радик Анатольевич** являлся аспирантом очной формы обучения кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ) по специальности 1.4.4 Физическая химия, а также работал в должности

инженера научно-исследовательской лаборатории «Синтез новых материалов биомедицинского назначения» Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ.

Диссертационная работа выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент, директор Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ Зиганшин Марат Ахмедович.

Официальные оппоненты:

Селектор София Львовна доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией физической химии супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (г. Москва),

Князев Андрей Александрович доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой технологии косметических средств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (г. Казань)

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах имеются следующие замечания:

Селектор С.Л.: *в диссертационной работе 1) не обсуждается различие в ИК-спектрах оптических изомеров цикло(Leu-Phe); 2) не обсуждается степень кристалличности пленок дипептидов Leu-Phe и Phe-Leu; 3) остается открытым вопрос о механизме люминесценции структур на основе циклических дипептидов.*

Князев А.А.: *1) Помимо методов неизотермической кинетики, было бы неплохо дополнить исследования изотермическим экспериментом.*

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский

государственный технический университет» дала положительное заключение по диссертации, составленное и подписанное кандидатом химических наук, заведующим кафедрой «Газопереработки, водородных и специальных технологий» инженерно-технологического факультета Востриковым Сергеем Владимировичем. В качестве замечаний отмечено: 1) *отсутствие описания методики насыщения трипептида парами растворителя;* 2) *необходимость пояснения об авторстве высказанного в диссертации предположения о том, что «лимитирующей стадией реакции циклизации дипептидов в твердой фазе является переход из цвиттер-ионной формы в молекулярную позволяет уточнить роль воды как катализатора таких реакций, предположение о которой было высказано в работах [Chinese J. Chem., 2013, P.813-818; Struct Chem., 2016, P.1165-1173; J. Phys. Chem. B., 2022, P.2968-2978]»;* 3) *сомнение в целесообразности использования методики определения бензола в смеси с применением трипептида LLL;* 4) *отсутствие четкого обоснования выбора методов кинетического анализа относительно объектов исследования.* Ведущая организация указала, что диссертационная работа Ларионова Радика Анатольевича является целостным и законченным исследованием. Значимость работы заключается в разработке твердофазного способа получения циклических дипептидов при помощи циклизации линейных аналогов при их нагревании. Обнаруженные соискателем наноструктуры, образующиеся в результате самосборки линейных и циклических молекул олигопептидов, могут быть использованы при создании наноструктурированных материалов, в том числе, обладающих люминесцентными свойствами.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно в области физической химии, термического анализа органических молекул и их супрамолекулярных свойств, обосновывался их публикационной активностью в соответствующей области и способностью

дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступило 3 отзыва, все положительные. Отзывы получены от:

1. д.х.н. Успенской И.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова); *в качестве замечания указано отсутствие погрешностей приведенных кинетических параметров.*

2. д.х.н. Манакова А.Ю. (Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН); *отзыв без замечаний.*

3. к.т.н. Леесмента С.И. (ООО «НТ-МДТ Спектрум Инструментс»); *в качестве замечания рекомендовано приводить изображения, полученные в режиме фазового контраста, вместе с топографическими изображениями поверхности изученных кристаллов и микроструктур.*

Соискатель является соавтором 12 статей, из них 6 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, анализе литературных данных, обобщении полученных результатов и подготовке текста публикаций. Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Ziganshin, M.A. Thermally induced cyclization of L-isoleucyl-L-alanine in solid state: Effect of dipeptide structure on reaction temperature and self-assembly / M.A. Ziganshin, **R.A. Larionov**, A.V. Gerasimov, S.A. Ziganshina, A.E. Klimovitskii, K.R. Khayarov, T.A. Mukhametzyanov, V.V. Gorbachuk // Journal of Peptide Science. – 2019. – V.25. – ArticleID e3177.

2. Perov, I.A. Smart thermal behavior of tripeptide leucyl-leucyl-leucine towards vapors of binary mixture of benzene and tetrachloromethane / I.A. Perov, S.A. Ziganshina, **R.A. Larionov**, A.V. Gerasimov, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin // *Thermochimica Acta*. – 2021. – V.700. – ArticleID 178937.
3. **Ларионов, Р.А.** Кинетика циклизации дипептида глицил-глицин в твердой фазе / Р.А. Ларионов, Ш.Р. Ахметшин, А.В. Герасимов, А.С. Морозова, С.А. Зиганшина, Х.Р. Хаяров, В.В. Горбачук, М.А. Зиганшин // *Журнал органической химии*. – 2022. – Т.58. – С.787-795.
4. **Ларионов, Р.А.** Циклизация дипептида L-лейцил-L-валин в кристаллической фазе в неизотермических условиях / Р.А. Ларионов, С.А. Зиганшина, А.Е. Климовицкий, Х.Р. Хаяров, О.Б. Бабаева, В.В. Горбачук, М.А. Зиганшин // *Журнал общей химии*. – 2023. – Т.93. – С.1711-1721.
5. **Larionov, R.A.** A new insight into the mechanism of solid-state cyclization of dipeptides: the effect of the sequence of amino acid residues in phenylalanyl-leucine and leucyl-phenylalanine / R.A. Larionov, S.A. Ziganshina, K.R. Khayarov, A.E. Klimovitskii, A.V. Gerasimov, V.V. Gorbachuk, N.V. Lantsova, M.A. Ziganshin // *Thermochimica Acta*. – 2024. – V.731. – ArticleID 179645.
6. Миргазиева, Э.Р. Циклизация дипептида L-аланил-L-изолейцин в твердой фазе: влияние последовательности аминокислотных остатков на кинетику реакции / Э.Р. Миргазиева, **Р.А. Ларионов**, С.А. Зиганшина, Х.Р. Хаяров, В.В. Горбачук, М.А. Зиганшин // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* – 2024. – Т.73. – С.514-523.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Впервые **определены** температуры начала реакций циклизации ряда дипептидов в твердой фазе при нагревании. В рамках изоконверсионных подходов неизотермической кинетики впервые **рассчитаны** кинетические параметры этих реакций и **установлено**, что изученные реакции хорошо описываются автокаталитическими моделями.

2. Впервые **обнаружено**, что с увеличением размеров боковых заместителей аминокислотных остатков, входящих в состав изученных дипептидов, в общем происходит снижение температуры начала их циклизации в твёрдой фазе, в ряду алифатических дипептидов увеличение размеров боковых групп приводит к увеличению значения энергии активации.

3. **Выдвинута** гипотеза о том, что при циклизации дипептидов в кристаллической фазе лимитирующей стадией является переход молекулы из цвиттер-ионной формы в молекулярную форму.

4. **Продемонстрирована** возможность управления самосборкой циклических дипептидов с получением на их основе упорядоченных микро- и наноструктур путем изменения используемого растворителя. Впервые **обнаружено**, что микроструктуры на основе циклического фенилаланил-лейцина проявляют люминесцентные свойства.

5. **Установлено**, что проявление тепловых эффектов на кривой ДСК лейцил-лейцил-лейцина, насыщенного парами бензола, в области температур после ухода «гостя» связано с «эффектом памяти» данного олигопептида к этому растворителю.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

выявлена взаимосвязь между структурой дипептидов и температурой начала их циклизации в твёрдой фазе, а также энергией активации этих реакций; выдвинуто предположение о лимитирующей стадии подобных реакций, и установлена природа «памяти» лейцил-лейцил-лейцина по отношению к бензолу.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан способ получения циклических дипептидов путем циклизации линейных дипептидов в твёрдой фазе при нагревании.

Выявленные в настоящей работе особенности самосборки линейных и циклических дипептидов могут быть использованы для создания новых материалов на их основе, в том числе с нелинейными оптическими свойствами.

Обнаруженная способность трипептида на основе лейцина к «запоминанию» ранее связанного бензола может быть использована для количественной оценки содержания этого соединения в смесях с другими органическими соединениями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

достоверность результатов подтверждается обоснованным использованием экспериментальных данных, полученных с применением комплекса физико-химических и физических методов исследования. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя заключается в сборе, анализе и обработке литературных данных; проведению экспериментов; обработке экспериментальных результатов; подготовке публикаций по теме диссертационного исследования и апробации работы.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. На третье замечание от ведущей организации соискателем был дан следующий ответ: «В работах группы соискателя и его научного руководителя впервые было показано, что циклизация дипептидов в твёрдой фазе является автокаталитическим процессом. Дальнейшие исследования, проведенные другими авторами [*Chinese J. Chem.*, 2013, P.813-818; *Struct Chem.*, 2016, P.1165-1173; *J. Phys. Chem. B.*, 2022, P.2968-2978] с использованием расчетных методов, позволили им предположить, что катализатором является вода, образующаяся в ходе реакции; ее роль заключается в снижении энергии активации процесса циклизации дипептидов, находящихся в молекулярной

форме. В диссертационной работе соискатель учел, что молекулы дипептидов в кристаллах находятся в цвиттер-ионной форме, а проведенное исследование позволило уточнить в чем заключается каталитический эффект воды – она облегчает переход дипептидов из цвиттер-ионной формы в молекулярную. Соответствующая схема предполагаемого механизма указана на рисунке 46 в диссертации». Соискатель аргументированно ответил на все заданные в ходе заседания вопросы.

На заседании 15 мая 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Ларионову Радику Анатольевичу ученую степень кандидата химических наук за решение актуальной научной задачи, заключающейся в разработке подхода к получению циклических дипептидов из их линейных аналогов в твердой фазе.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель совета

академик РАН

Олег Герольдович Синяшин

Ученый секретарь совета

к.х.н.

Асия Васильевна Торопчина

15.05.2024