

Утверждаю

Первый проректор – проректор по научной
работе Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
~~высшего~~ образования «Самарский
~~государственный~~ технический университет»

М.В. Ненашев

«16» 04 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу **Ларионова Радика Анатольевича**
«Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-
Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu», представленную к
защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Ларионова Р.А. посвящена изучению термических свойств линейных олигопептидов с целью разработки твердофазного метода получения циклических дипептидов на их основе и изучению их супрамолекулярных свойств. В работе проведен кинетический анализ реакций циклизации дипептидов в твердой фазе и определены кинетические параметры этого процесса.

Олигопептиды являются привлекательными строительными блоками для получения на их основе биосовместимых наноструктурированных материалов, которые находят широкое применение при решении ряда технологических задач. Для получения упорядоченных микро- и наноструктур на основе линейных олигопептидов часто используется их термическая обработка. Однако результатом воздействия повышенных

температур, помимо инициации самоорганизации, может стать протекание твердофазной реакции циклизации олигопептидов, с образованием производных 2,5-дикетопиперазина, которые обладают иными свойствами. Отсутствие информации о температурах начала реакции циклизации затрудняет применение термической обработки для получения наноструктур на основе линейных олигопептидов с заранее известными практически важными свойствами.

Изучение подобных реакций также представляет интерес для разработки способов получения циклических дипептидов из их линейных аналогов в твердой фазе. Эти соединения обладают широким спектром биологической активности и могут быть использованы в качестве перспективных низкомолекулярных лекарственных препаратов. Однако существующие на сегодняшний день способы получения этих соединений, как правило, представляют собой многостадийные синтезы в растворах, в ходе которых возможны образование побочных продуктов и эимеризация, что приводит к необходимости очистки конечного продукта и, как результат, высокой стоимости циклических дипептидов. Твердофазный метод синтеза этих соединений позволяет получать конечный продукт в одну стадию, без применения растворителей, с выделением воды в качестве единственного побочного продукта, что соответствует принципам «зеленой» химии. Несмотря на перспективность этого метода, в литературе имеется весьма ограниченное количество публикаций посвященных этой теме.

Помимо формирования наноструктур олигопептиды также могут кристаллизоваться с образованием пористых кристаллов, способных эффективно связывать газы и разделять газовые смеси. Однако, в отличие от классических цеолитов, подобные кристаллы относятся к классу «мягких» материалов и способны проявлять уникальные супрамолекулярные свойства, которые к настоящему времени остаются практически неизученными.

Все вышеперечисленное определяет **актуальность** диссертационной работы Ларионова Р.А.

Содержание диссертации. Представленная работа состоит из трёх глав, введения, заключения, списка сокращений, списка использованных источников, содержащего 156 ссылок, и приложения. Работа представлена на 146 страницах и включает 12 таблиц и 75 рисунков.

Во введении диссертантом обоснована актуальность исследования, поставлены цель и задачи исследования, описаны научная новизна и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен обзор литературы по теме работы. Подробно описаны биологические, термические и теплофизические свойства линейных и циклических дипептидов. Рассмотрены существующие методы получения циклических дипептидов и имеющиеся в литературе работы по описанию механизмов циклизации линейных дипептидов. Также в литературном обзоре затронуты темы самосборки и самоорганизации олигопептидов с образованием упорядоченных структур, рассмотрены движущие силы этих процессов и продемонстрированы области применения подобных наноструктурированных материалов. Показано, что термическая обработка линейных олигопептидов, с целью получения на их основе наноструктур, может привести к протеканию химической реакции, в результате которой образуется новое химическое соединение с другими свойствами.

Во второй главе представлена информация об объектах исследования, использованном оборудовании и описана методология исследования топохимических реакций с использованием подходов изоконверсионной кинетики.

В третьей главе проведен анализ полученных экспериментальных данных. Обсуждаются результаты термического анализа изученных дипептидов, в ходе которого было обнаружено, что нагрев приводит к их циклизации в твердой фазе. Структура продуктов твердофазной реакции была подтверждена комплексом физических и физико-химических методов. С использованием подходов изоконверсионной кинетики определены

кинетические параметры реакций циклизации дипептидов в твердой фазе, установлена кинетическая модель, описывающая эти процессы. Методом атомно-силовой микроскопии были изучены результаты самосборки линейных и циклических дипептидов. Были изучены супрамолекулярные свойства лейцил-лейцил-лейцина с привлечением методов термического анализа, порошковой рентгеновской дифрактометрии, статической парофазной газовой хроматографии, атомно-силовой микроскопии.

В заключении изложены основные результаты работы.

Научная новизна исследований и полученных результатов

Соискателем впервые были экспериментально изучены термические свойства ряда олигопептидов, установлено, что в результате нагрева изученных дипептидов происходит твердофазная реакция с образованием циклических аналогов. Анализ температур начала циклизации позволил установить общую тенденцию: увеличение размеров боковых заместителей приводит к снижению температуры начала реакции. Проведенный кинетический анализ этих реакций с привлечением подходов изоконверсионной кинетики позволил установить кинетические параметры этих реакций, также было установлено, что эти процессы описываются автокаталитическими уравнениями. Была обнаружена общая зависимость между значениями энергии активации твердофазных реакций циклизации и их строением.

Продемонстрировано, что в качестве лимитирующей стадии при циклизации кристаллического дипептида может выступать переход из цвиттер-ионной формы в молекулярную.

При помощи метода атомно-силовой микроскопии было визуализировано, что результат самосборки циклических дипептидов в отличие от линейных зависит от типа используемого растворителя. Было продемонстрировано влияние термической обработки на морфологию поверхности пленок олигопептидов. Были обнаружены люминесцентные свойства структур на основе цикло(фенилаланил-лейцила).

Проведенный термический анализ продуктов насыщения лейцил-лейцил-лейцина парами органических соединений позволил обнаружить способность этого олигопептида к «запоминанию» ранее связанного бензола. Эффект «памяти» трипептида проявляется в виде последовательных тепловых эффектов на ДСК кривой, после ухода связанного «гостя».

Теоретическая и практическая значимость результатов

Значимость данной работы заключается в разработке твердофазного способа получения циклических дипептидов, при помощи циклизации линейных аналогов при их нагревании. Данные, полученные в результате кинетического анализа этих реакций, могут быть использованы для масштабирования подобных процессов.

Обнаруженные соискателем особенности самосборки линейных и циклических молекул олигопептидов помогут продвинуться в создании наноструктурированных материалов на их основе, в том числе, обладающих люминесцентными свойствами.

Способность лейцил-лейцил-лейцина «запоминать» ранее связанный бензол может найти практическое применение для количественной оценки его содержания в смесях с другими органическими соединениями.

Достоверность полученных в работе результатов обусловлена использованием современного научного оборудования и методов исследования. Результаты работы полностью отражены в 6 публикациях в российских и международных рецензируемых изданиях, где они рецензировались ведущими мировыми специалистами в области физической химии. Также результаты работы были представлены на 9 международных и российских конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенных по теме диссертации исследований, сделанные выводы и обобщения могут быть использованы лабораториями физико-химического профиля, а также включены в курсы лекций и

использованы при организации практических и лабораторных занятий по физической химии и смежным специальностям.

Замечания по работе

1) В пункте «объем и структура работы» стоит 153 источника литературы, в списке их 156.

2) В обсуждении результатов на рис. 72 описаны графики зависимости величин, при этом не приведено уравнение, описывающее данную зависимость. Остается неясным, учитывались ли при выявлении зависимости точки на графике 72б в области концентрации бензола 20 и 40%.

3) В Главе 2.2 написано, что были получены калибровочные кривые, но сами кривые в тексте диссертации и в приложении не приводятся, поэтому трудно оценить достоверность погрешностей определения температур и энтальпий.

4) В главе 2.3 говорится, что трипептид LLL насыщался парами растворителя при температуре 25°, но не приводится описание методики насыщения, кроме упоминания стеклянных ампул и стальных патронов. Из этого описания трудно оценить методику и поэтому требуется дополнительное пояснение.

5) На странице 87 приводится утверждение: «Высказанное в настоящей работе предположение 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 [63-65].». Данное предположение высказывается в первый раз и со ссылкой на литературные источники. Данное утверждение требует пояснения, что является авторством диссертанта, а что взято из литературы.

6) На рисунке 46 нет букв, которые используются по тексту в описании к рисунку.

7) На странице 96 приводится: «Данные для кинетического анализа были получены из кривых ТГ, измеренных при различных скоростях нагрева:

2, 5, 10 и 15 К/мин для всех изученных дипептидов, кроме Ala-Ile (5, 10, 15, 20, 25 К/мин) и Leu-Val (0,5, 1, 2, 5 К/мин).» С чем связаны изменения в скоростях нагрева?

8) На странице 122 приводится: «Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения трипептида LLL для качественного и количественного определения бензола в смеси с тетрахлорметаном.». Однако речь идёт о достаточно больших концентрациях бензола в смеси (от 40%), которые можно определить и более простым способом. Целесообразно ли использовать методику, предложенную в диссертации?

9) На странице 122 написано: «при нагревании клатрата LLL с C₆H₆ помимо ухода бензола также наблюдается и уход воды, рис. 68б. Можно предположить, что бензол и вода связываются кристаллами LLL одновременно». Часто бензол используют для азеотропной осушки. Может дело в этом? Идёт азеотропное кипение, а кристаллы LLL не при чём?

10) При изучении кинетики сколько серий экспериментов было для каждого образца для оценки воспроизводимости результатов?

11) разделе 2.11.3 работы упоминается, что одновременное использование более одной формы уравнения 14 выявляет лишь тривиальную разницу в значениях E_a. Однако в разделе 2.11.5 указано, что в работе использованы следующие «безмодельные методы»: дифференциальный изоконверсионный метод Friedman и интегральные методы Ozawa-Flynn-Wall и Kissinger-Akahira-Sunose. Последние два метода являются по сути формами решения уравнения 14, и метод Kissinger-Akahira-Sunose обеспечивает более высокую точность. В работе хотелось бы видеть более четкое обоснование выбора методов кинетического анализа относительно объектов исследования. Из текста работы непонятно, почему для кинетического анализа дипептидов Gly-Gly, Leu-Val, Ile-Ala и Ala-Ile использовался метод Озавы-Флинна-Уолла, а для дипептидов Leu-Phe и Phe-Leu — метод Киссинджера-Акахиры-Суноза.

Заключение

Диссертационная работа Ларионова Радика Анатольевича «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком уровне, по актуальности поставленной цели и решаемым задачам, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также достоверности полученных результатов **соответствует требованиям** «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Ларионов Радик Анатольевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры Газопереработка, водородные и специальные технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» 09.04.2024, протокол заседания № 9.

заведующий кафедрой
«Газопереработка, водородные и
специальные технологии»

Востриков Сергей Владимирович

Федеральное государственного бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный технический
университет»,
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская д.244, главный корпус,
www.samgtu.ru
электронный адрес: rector@samgtu.ru
телефон: 8 (846) 278-43-11