

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной деятельности ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доктор физико-математических наук, профессор

  
Гадерский Д.А.  
(подпись) (ФИО)

М.П.

  
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

г. Казань

« 19 » 12 2023 г.

Диссертация «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu» выполнена Ларионовым Радиком Анатольевичем на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО КФУ).

В период подготовки диссертации соискатель ученой степени кандидата химических наук Ларионов Радик Анатольевич работал в Химическом институте им. А.М. Бутлерова в должности лаборанта НИЛ «Сверхбыстрой калориметрии» с 2017 по 2020 г., инженера-проектировщика в лаборатории «Физико-химических исследований» с 2021 по н/в.

В 2019 г. соискатель окончил магистратуру Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета по направлению подготовки 04.04.01 «Химия», в 2023 г. – окончил очную аспирантуру Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки.

Кандидатские экзамены сданы: справка о сдаче кандидатских экзаменов № 0.1.1.81.1.21-16/252/23 от 12 декабря 2023 г.

Научный руководитель: Зиганшин Марат Ахмедович, директор Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ, д.х.н., доцент, заведующий кафедрой физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ.

По итогам рассмотрения диссертации принято следующее **заключение**:



**Актуальность диссертации.** Изучение термических и супрамолекулярных свойств короткоцепных олигопептидов является актуальным направлением современной физической химии, в рамках которого решаются задачи по получению новых наноматериалов для электроники, оптики, биомедицины и других областей практического применения. Линейные и циклические олигопептиды, способные к самосборке с образованием высокоорганизованных структур, рассматриваются в качестве привлекательных строительных блоков для получения биосовместимых наноструктур, таких как наностержни, нановолокна, нанотрубки, наносферы и т.д. При самосборке из растворов линейные дипептиды также могут формировать кристаллы, содержащие наноразмерные поры, и способные разделять газовые смеси, селективно связывать и хранить летучие соединения. Некоторые из таких кристаллов, как было показано, могут проявлять необычные супрамолекулярные свойства, обнаруживаемые с помощью методов термического анализа. Тем не менее, на сегодняшний день эти свойства остаются практически неизученными.

Термическая обработка порошков или пленок линейных олигопептидов является одним из популярных методов формирования наноструктур на их основе, однако при этом необходимо учитывать возможность протекания твердофазных реакций, приводящих к образованию других соединений, например, циклических дипептидов, обладающих иными свойствами. Поэтому для корректного применения такого способа получения наноструктур необходима информация о температурах начала циклизации используемых дипептидов. С другой стороны, реакция циклизации дипептидов в твердой фазе соответствует принципам зеленой химии и представляет собой экономически выгодный и простой способ получения циклических дипептидов, являющихся перспективным классом низкомолекулярных лекарственных препаратов. Такие молекулы проявляют антибактериальную, противораковую и нейропротекторную активности. Подобно линейным аналогам циклические олигопептиды способны к самосборке с формированием упорядоченных структур, но при этом обладают большей протеолитической и термической стабильностью. Внутримолекулярная циклизация линейных дипептидов в твердой фазе является хорошей альтернативой существующим методам получения циклических дипептидов: синтез в растворе и на поверхности полимерной подложки, выделение из микроорганизмов, поскольку позволяет получать целевой продукт в одну стадию и без образования побочных продуктов.

Таким образом, изучение термических свойств кристаллов и пленок линейных олигопептидов, с одной стороны, позволит выявить их ранее неизвестные супрамолекулярные свойства, а с другой, разработать методы твердофазного синтеза для получения биологически активных циклических дипептидов.

**Цель и задачи работы:** цель настоящей работы состояла в разработке подходов к получению циклических дипептидов из их линейных аналогов в



твердой фазе и выявлению их супрамолекулярных свойств. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определение кинетических параметров реакций циклизации ряда дипептидов в твердой фазе.
2. Выявление взаимосвязи между химическим строением дипептида и кинетическими параметрами процесса циклизации.
3. Выяснение особенностей самосборки линейных и циклических дипептидов в зависимости от структуры их молекул.
4. Установление особенностей термических свойств соединений включения олигопептида с органическими «гостями» в зависимости от структуры «гостя».

**Личный вклад автора** заключается в получении и обработке экспериментальных данных, представленных в работе, анализе литературных источников, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке материалов к публикации.

**Достоверность результатов** обусловлена воспроизводимостью большого набора экспериментальных данных, полученных с применением современного, прецизионного оборудования, а также согласованностью полученных результатов с имеющимися литературными данными и их интерпретацией на основе современных теоретических представлений. Достоверность результатов подтверждается публикациями в рецензируемых ведущих российских и зарубежных научных журналах по тематике исследований с высоким импакт-фактором, представлением результатов на конференциях.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

В ходе проведенного исследования были впервые изучены термические свойства ряда олигопептидов. Установлены интервалы их термической стабильности и температуры начала реакций циклизации в твердой фазе. Обнаружена взаимосвязь между размерами боковых заместителей аминокислотных остатков, входящих в состав дипептида, и температурой начала твердофазной циклизации. Методами изоконверсионной кинетики впервые определены кинетические параметры реакции циклизации и кинетические модели, описывающие эти процессы. Обнаружена общая зависимость энергии активации реакции циклизации дипептидов в твердой фазе от строения их молекул.

Впервые выдвинуто предположение о том, что лимитирующей стадией циклизации дипептидов в твердой фазе является переход от цвиттер-ионной к молекулярной форме.

Методом атомно-силовой микроскопии продемонстрировано различие в способности к самосборке между линейными и циклическими дипептидами, визуализировано влияние термической обработки на морфологию плёнок дипептидов лейцил-фенилаланин и фенилаланил-лейцин. Впервые продемонстрированы люминесцентные свойства наноструктур на основе цикло(фенилаланил-лейцила).



Обнаружена способность кристаллов лейцил-лейцил-лейцина к запоминанию ранее связанного бензола. Память трипептида проявляется в виде последовательных тепловых эффектов на ДСК кривой. Продемонстрирована возможность количественной оценки содержания бензола в его смесях с тетрахлорметаном.

**Теоретическая и практическая значимость результатов научных исследований:** заключается в разработке способа получения циклических дипептидов, путем циклизации линейных дипептидов в твёрдой фазе при нагревании. Кинетический анализ изученных реакций позволил установить, что такие процессы хорошо описываются уравнениями автокаталитических реакций. Определенные кинетические параметры, а также детали механизма циклизации дипептидов в твердой фазе будут полезны для масштабирования реакций этого типа.

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.

**Ценность научных работ соискателя** заключается в разработке способа получения циклических дипептидов, потенциально обладающих высокой биологической активностью, из их линейных аналогов в твердой фазе, который соответствует принципам зеленой химии. Обнаруженная в настоящей работе зависимость температуры начала циклизации линейных дипептидов от строения их молекул позволит оценить температурный интервал стабильности ранее неизученных дипептидов.

Выявленная в настоящей работе зависимость результатов самосборки циклических дипептидов от типа используемого растворителя может быть использована для создания наноструктурированных материалов, обладающих люминесцентными свойствами, на их основе.

Эффект «памяти» трипептида на основе лейцина по отношению к ранее связанному бензолу может быть использован для количественной оценки его содержания в смеси с другими соединениями.

**Основные результаты работы достаточно полно 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. Larionov, R.A. Kinetics of the Solid-State Cyclization of Glycylglycine Dipeptide / R.A. Larionov, S.R. Akhmetshin, A.V. Gerasimov, A.S. Morozova, S.A. Ziganshina, K.R. Khayarov, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2022. – V.58. – P.1076-1083.

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 [Text] / 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 [Текст] / 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.1-9.

В диссертации соискатель ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

**Соответствие специальности.** Диссертационная работа соответствует пункту 7 в части «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов...», пункту 9 в части «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции», пункту 12 в части «Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов» паспорта специальности 1.4.4. Физическая химия.

**С рецензией на работу** выступила к.х.н., доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Якимова Л.С. Рецензия положительная: Диссертационная работа Ларионова Радика Анатольевича имеет высокую теоретическую значимость и открывает перспективы для дальнейшего развития данного направления. Автором разработан новый «зеленый» метод получения циклических дипептидов путем циклизации линейных дипептидов в твёрдой фазе при нагревании. Кинетический анализ данного типа реакций позволил установить, что данные процессы описываются автокаталитическими уравнениями. Установленные кинетические параметры, а также детали механизма циклизации могут быть использованы для масштабирования реакций этого типа. Полученные в диссертации результаты представляют интерес не только в теоретическом плане, но и в практическом. 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.

В связи с чем, можно однозначно утверждать, что диссертационная работа обладает высокой степенью новизны и практической значимости.

По работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

1. В цели исследования следует внести уточнения, что исследования проводятся в твердой фазе. Предлагаю перефразировать в такой вид: «цель настоящей работы состояла в разработке подходов к получению циклических дипептидов из их линейных аналогов в твердой фазе и выявления их особых супрамолекулярных свойств.»

2. Вывод 2: действительно ли такая закономерность связана лишь с изменением размеров углеводородного радикала? На мой взгляд, здесь, в первую очередь, играют роль электронные эффекты заместителей.

3. Вывод 4: необходимо дать уточнение влияния среды на результат самосборки циклических и линейных дипептидов.

4. Автор многие эффекты, проявляемые дипептидами, объясняет эимеризацией и рацемизацией, однако не приводит каких-либо уточнений, используя химические структуры. Хотелось бы видеть это структурно.

5. В обсуждении результатов перед изучением процессов циклизации необходимо написать химические реакции образования циклических дипептидов.

6. Для  $^1\text{H}$  ЯМР спектров не везде указаны константы спин-спинового взаимодействия, а если они имеются, то не указано через сколько связей это взаимодействие. Необходимо указать матрицу в MALDI TOF спектрах.

Замечания: опечатки, список литературы оформлен не по ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Однако, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой теоретической и практической ценности выполненной работы.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне в актуальной области исследования. Совокупность достигнутых в работе результатов можно квалифицировать как значительное достижение в области физической химии.

Настоящая работа Ларионова Радика Анатольевича может быть представлена в Диссертационный совет по специальности 1.4.4. Физическая химия.

#### **Выводы:**

Диссертация «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение

научной задачи о влиянии строения молекул олигопептидов на их способность к внутримолекулярной циклизации с образованием циклических аналогов в твердой фазе. Диссертация отвечает требованиям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.

Диссертация «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu», представленная соискателем ученой степени кандидата химических наук Ларионовым Радиком Анатольевичем рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.4 Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Присутствовало на заседании 33 чел., в том числе 2 доктора наук, 24 кандидата наук.

Результаты голосования: за – 33 чел., против – 0 чел., воздержались – 0 чел., протокол от «19» декабря 2023 г. № 9.

Председатель заседания  
кафедры: заместитель  
директора по научной  
деятельности, к.х.н.,  
доцент \_\_\_\_\_

Челнокова И.А.

Секретарь заседания:  
Инженер кафедры  
физической химии \_\_\_\_\_

Хабибуллина А.Р.