

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Крапивина Владимира Борисовича
на тему: «Молекулярное моделирование биохимических реакций
нитроксильных радикалов и динитрозильных комплексов железа»
по специальности 1.4.4 – «Физическая химия»

В последние два десятилетия достаточно бурно развивается направление, связанное с возможным применением стабильных нитроксильных радикалов в качестве антиоксидантов для лечения и предупреждения нейродегенеративных заболеваний, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и ряда других патологий. Эксперименты на лабораторных животных демонстрируют явную перспективность их применения в медицинских целях. Между тем, до сих пор многие свойства и механизмы взаимодействия таких радикалов с биомолекулами, как и динитрозильных комплексов железа, остаются недостаточно исследованными.

Диссертационная работа Крапивина В.Б. в определенной степени заполняет этот пробел и посвящена моделированию важных свойств и реакций замещенных нитроксильных радикалов и динитрозильных комплексов железа методами вычислительной химии, в частности, теоретическому расчету редокс-потенциалов, детальному моделированию поведения нитроксил-содержащих соединений в газовой фазе и в растворе и моделированию физиологически активных молекул, модифицированных нитроксил-содержащими соединениями, исследованию взаимодействия динитрозильных комплексов железа с альбумином.

Диссертационная работа построена по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, главу «Методы расчетов», четыре главы,

посвященные обсуждению результатов моделирования, и, наконец, заключение, выводы и список литературы.

В **обзоре литературы** детально рассмотрены строение и биологическая активность циклических нитроксильных радикалов, нитроксильные производные хитозана как биологически активные соединения, серосодержащие динитрозильные комплексы железа как доноры монооксида азота, структура и свойства динитрозильных комплексов железа, альбумин как мишень для связывания нитрозильных комплексов железа. Обзор литературы написан на высоком уровне, имеет самостоятельное значение и предоставляет хороший вводный материал к главам, описывающим собственные исследования автора.

В главе «**Методы расчетов**» представлено практическое обоснование выбора вычислительных методов и дано краткое описание методов, использованных автором, в том числе в приложении к конкретным объектам исследования. В частности, рассматриваются методы квантовой химии для описания электронной структуры молекул, вклады для расчета свободной энергии, методы расчета свободных энергий в растворе, определение стандартного электрохимического потенциала окисления расчетными методами, влияние протонирования на величину стандартного потенциала восстановления, а также детали квантово-химических расчетов нитроксильных радикалов и нитрозильных комплексов железа. Кроме того, рассмотрены расчеты методами молекулярной механики и молекулярной динамики хитозана и его нитроксильных производных и динитрозильных комплексов железа, а также метод молекулярного докинга.

Следующая **глава 3** посвящена моделированию структуры и изучению кинетики конформационных переходов в нитроксильных радикалах, обсуждению результатов расчетов электрохимических потенциалов реакции окисления нитроксильных радикалов, расчетам электрохимических потенциалов реакции окисления нитроксильных производных фуллерена C₆₀

и расчетам электрохимических потенциалов реакции восстановления нитроксильных радикалов.

Глава 4 посвящена молекулярно-механическому моделированию нитроксильных производных хитозана. В рамках этих исследований выполнен детальный конформационный анализ димеров хитозана, проведено молекулярное моделирование его олигомеров, и затем – моделирование структуры и окислительно-восстановительных потенциалов нитроксильных производных хитозана.

В **главе 5** обсуждаются результаты квантово-химических расчетов реакций динитрозильных комплексов железа в водном растворе – исследованы структуры динитрозильных комплексов железа с серосодержащими лигандами, выполнены расчеты устойчивости моноядерных железо-нитрозильных комплексов с тиокарбонильными и тиолатными лигандами и детально проанализированы результаты таких расчетов, а также выполнены расчеты реакций распада и гидролиза ряда комплексов.

В **главе 6** рассматриваются результаты моделирования взаимодействия дитиоомочевинного динитрозильного комплекса железа с альбумином методами молекулярного докинга и молекулярной динамики, выявлены возможные сайты связывания комплекса в структуре альбумина.

Таким образом, в диссертационной работе проведен анализ влияния уровня теоретических моделей на результаты расчетов электрохимических потенциалов нитроксильных радикалов с использованием метода термодинамического цикла и оптимизации геометрии в растворе. Показано, что при оптимизации в растворе могут появляться устойчивые конформации нитроксильных радикалов, которые не являются энергетическими минимумами в газовой фазе, и что данный эффект может вносить систематическую ошибку при расчетах редокс-потенциалов методом термодинамического цикла. Показано существенное влияние растворителя на

структуру конформационно гибких биологически активных производных пиперидин- и пирролиноксила и проведены расчеты их редокс-потенциалов. Впервые выполнено молекулярно-динамическое моделирование нитроксильных производных низкомолекулярного хитозана и получены оценки окислительно-восстановительных свойств данных соединений методами квантовой химии. Квантово-химическими методами изучены реакции гидролиза различных динитроксильных комплексов железа в бескислородном водном растворе, определены структуры промежуточных комплексов и переходных состояний. Рассчитаны свободные энергии замещения лигандов на молекулы растворителя для ряда новых динитрозильных комплексов железа с тиокарбонильными и тиолатными лигандами. Предсказано влияние природы тио-лиганда на устойчивость таких комплексов в воде. Изучено взаимодействие динитрозильного комплекса железа на основе тиомочевины с альбумином, найдены возможные сайты связывания для данного соединения на поверхности белка. Определены параметры силового поля для железо-нитрозильных комплексов, предложен механизм стабилизации комплексов в присутствии альбумина за счет электростатических и неполярных взаимодействий с поверхностью белка.

По работе могут быть сделаны следующие замечания.

1. В главе 6 в качестве подтверждения результатов докинга приводятся слишком короткие траектории молекулярной динамики (10 нс) для динитрозильного комплекса железа с альбумином – за такое время, судя по рисункам, система не успевает перейти в относительно стабильное состояние.
2. На рис. 22 конформации полукресло обозначены как «полутвист».
3. На рис. 36 в общей структуре комплексов приведен положительный заряд как для тиокарбонильных, так и для тиолатных комплексов, хотя в абзаце под рисунком автор корректно называет последние «анионными». На рис.

48 – аналогичная проблема, в структурах не учитывается отрицательный заряд группы SR.

4. Метилтиолат-анион в работе многократно назван «метилсульфидом».
5. В работе имеется небольшое число опечаток, которые не отражаются на смысловом содержании текста.

Характеризуя диссертацию в целом, следует отметить, что объем выполненной диссертантом работы весьма велик, а ее качество находится на очень высоком уровне. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в ведущих международных и российских журналах и доложено на российских научных конференциях с международным участием. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций В.Б. Крапивина можно заключить, что цель работы достигнута и все запланированные задачи выполнены. Автореферат четко отражает содержание диссертации. Упомянутые замечания не снижают высокий общий уровень работы.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.4 – «Физическая химия» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Работа оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Крапивин Владимир Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – «Физическая химия».

Официальный оппонент:

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Палюлин Владимир Александрович

«18» октября 2022 г.

Контактные данные:

Тел.: +7 (495) 939-39-69

E-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза.

Подпись сотрудника МГУ имени М.В. Ломоносова

В. А. Палюлина заверяю:



«18» октября 2022 г.