

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.228.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КРАСНОЯРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК» (ФИЦ
КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН), ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13.10.2023 г. №13

о присуждении Щугоревой Ирине Андреевне,

гражданину Российской Федерации,

учёной степени кандидата физико-математических наук

Диссертация «Моделирование структуры и свойств синтетических олигомеров методами теории функционала плотности» по специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния принята к защите 16.06.2023 г. (протокол заседания № 9) диссертационным советом 24.1.228.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), 660036, Красноярск, Академгородок, д. 50, приказ Минобрнауки № 1513/нк от 25.11.2016 г.

Соискатель Щугорева Ирина Андреевна, 28 октября 1994 года рождения, в 2022 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет», выдавшее диплом об окончании аспирантуры по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки». В 2021 году была прикреплена к ФИЦ КНЦ СО РАН в качестве экстерна для сдачи кандидатских экзаменов по научной специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния,

в 2022 году была прикреплена к ФИЦ КНЦ СО РАН для сдачи кандидатских экзаменов по научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния, отрасль наук – физико-математические науки. Работает младшим научным сотрудником в лаборатории Цифровых управляемых лекарств и тераностики ФИЦ КНЦ СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории физики магнитных явлений Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН и лаборатории цифровых управляемых лекарств и тераностики ФИЦ КНЦ СО РАН.

Научный руководитель – *Томилин Феликс Николаевич*, кандидат химических наук, Институт физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории физики магнитных явлений.

Официальные оппоненты:

Волков Владимир Владимирович, доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории рефлектометрии и малоуглового рассеяния Федерального государственного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук, Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова Российской академии наук, Сорокина Любовь Юрьевна, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории цифрового материаловедения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС» – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, в своём положительном отзыве, подписанном доктором физико-математических наук, профессором, научным руководителем направления, председателем Ученого совета Международного исследовательского института интеллектуальных материалов, Солдатовым Алексан-

дром Владимировичем, указала, что диссертационная работа Щугоревой Ирины Андреевны является научно-квалификационной работой, в которой продемонстрировано, что компьютерное моделирование является эффективной стратегией, которая дополняет экспериментальные методы для проектирования биосенсоров на основе синтетических олигомеров.

Соискателем по теме диссертации опубликовано пять работ в рецензируемых научных изданиях, а также имеется один патент:

1. Smyslov R. Yu. Synthesis and photophysical properties of copolyfluorenes for light emitting applications: Spectroscopic experimental study and theoretical DFT consideration / R. Yu. Smyslov, F. N. Tomilin, I. A. Shchugoreva, G. I. Novosova, E. V. Zhukova, L. S. Litvinova, A. V. Yakimansky, I. Kolesnikov, I. G. Abramov, S. G. Ovchinnikov, P. V. Avramov // *Polymer*. – 2019. – Т. 168. – P. 185–198.

2. Tomilin F. N. Four steps for revealing and adjusting the 3D structure of aptamers in solution by small-angle X-ray scattering and computer simulation / F. N. Tomilin, R. V. Moryachkov, I. A. Shchugoreva, V. N. Zabluda, G. Peters, M. Platinov, V. Spiridonova, A. Melnichuk, A. Atrokhova, S. S. Zamay, S. G. Ovchinnikov, G. S. Zamay, A. Sokolov, T. N. Zamay, M. V. Berezovski, A. S. Kichkailo // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2019. – Т. 411. – P. 6723–6732.

3. Morozov D. The role of SAXS and molecular simulations in 3D structure elucidation of a DNA aptamer against lung cancer / D. Morozov, V. Mironov, R. V. Moryachkov, I. A. Shchugoreva, P. V. Artyushenko, G. S. Zamay, O. S. Kolovskaya, T. N. Zamay, A. V. Krat, D. S. Molodenskiy, V. N. Zabluda, D. V. Veprintsev, A. E. Sokolov, R. A. Zukov, M. V. Berezovski, F. N. Tomilin, D. G. Fedorov, Y. Alexeev, A. S. Kichkailo // *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. – 2021. – Т. 25. – P. 316–327.

4. Mironov V. Structure and Interaction-Based Design of Anti-SARS-CoV-2 Aptamers / V. Mironov, I. Shchugoreva, P. Artyushenko, D. Morozov, N. Borbone. et al. // *Chemistry–A European Journal*. – 2022. – Т. 28. – №. 12. – P. e202104481.

5. Kichkailo A. S. Development of DNA Aptamers for Visualization of Glial Brain Tumors and Detection of Circulating Tumor Cells / A. S. Kichkailo, A. A. Narodov, M. A. Komarova, T. N. Zamay, G. S. Zamay, O. S. Kolovskaya, E. E. Erakhtin, Y. E. Glazyrin, D. V. Veprintsev, R. V. Moryachkov, V. V. Zabluda, I. Shchugoreva, P. Artyushenko, et al. // *Molecular Therapy – Nucleic Acids*. – 2023. – Т. 32. – Р. 267–288.

6. RU 2751797 C1. Способ определения пространственной структуры биомолекул /Морячков Р. В, Слатинская О. В., Щугорева И. А., Заблуда В. Н., Соколов А. Э. // №2020140839 заявл. 11.12.2020., опубл. 19.07.2021.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы (все положительные):

1. *Ведущая организация (ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»)*. Отзыв положительный. Замечания: 1) В работе не указаны версии используемых компьютерных программ, что существенно затрудняет обеспечение воспроизводимости результатов. В частности, не указана версия кода CRY SOL, который и обеспечивал возможность верификации предложенных структур исследуемых аптамеров на основании сопоставления с экспериментальными спектрами малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР). Согласно ссылке на стр. 52 можно предположить, что использовалась версия 2.xx, описанная в 1995 году, но в настоящее время имеется и более современная версия 3.xx, описанная в статье 2017 года. 2) Удивляет и краткость описания условий получения самих спектров МУРР: не указывается даже станция, на котором они получены, не говоря уже о параметрах регистрации! (стр. 58 «Данные МУРР были получены... на синхротроне DESY», стр. 62–63 «..данные МУРР были получены... на станции ESRF»). 3) Достаточно часто автор использует жаргонизмы. Например, на рисунке 4.8: «Трехмерные структуры *после молекулярной динамики*». 4) Не лишена работа и опечаток: например, стр. 27 «жанной работе» вместо «данной работе», стр. 41 слово «оного» вместо «одного», стр. 57 «и синее круги» вместо «и синие круги» и т. д.

Д-р хим. наук, Волков Владимир Владимирович – официальный оппонент. Отзыв положительный. Замечания: 1) В формулировке цели работы № 2 не хватает запятой после слова «рассеяния», так как анализ данных МУРР сам по себе не предполагает использования формул квантовой химии. Как альтернативу, вместо слов «с помощью», можно предложить «с применением». 2) В методах исследования не упомянуто программное обеспечение метода малоуглового рассеяния и принципы алгоритмов, в частности, программы поиска шариковых моделей DAMMIN и расчета интенсивности рассеяния от модели аминокислотных остатков CRYSOLO. Поэтому остается непонятным происхождение шариковых моделей в главе 4. 3) В главе 1 не хватает примеров химических формул сополифлуоренов (тогда было бы видно происхождение флуоресцентных свойств этих соединений с большим числом сопряженных двойных связей) и аптамеров (не обязательно всех типов структур, но, например шпильки и квадрукомплексы). Хотя надо отметить, что некоторые структуры показаны в главе 3. 4) На некоторых рисунках подписи сделаны на английском. При этом не все определения переведены и расшифрованы. Например, на рис. 4.11 и некоторых других показан "Bead-model fit", но в тексте не указано, что это означает приближение интенсивности шариковой моделью структуры. 5) В разделе 2.1, при описании набора уравнений Кона – Шема (5-7) определены не все символы, из-за чего эта часть текста оказалась неинформативной. 6) В 4.2.2 написано, что данные МУРР были получены на синхротроне DESY. DESY – это научный городок, в состав которого, в частности, входит синхротрон PETRAIII. В дальнейшем это указано корректно. 7) Количество опечаток небольшое, но они присутствуют, в основном лишние запятые.

К.ф.-м.н., Сорокина Любовь Юрьевна - официальный оппонент. Отзыв положительный. Замечания: 1) На странице 42 указано, что рассчитанные адсорбционные максимумы FBF-C₈H₁₇ и F2BF-C₈H₁₇ находятся в области 500 нм. Однако экспериментальные максимумы лежат в области 420–430 нм. Из-за чего происходит такой сдвиг при расчете спектров? Если это влияние

растворителя и/или окружающей среды, возможно ли это учесть в расчетах?

2) На странице 43 диссертации указано, что *«При этом более корректно будет сравнение пиков на 515 нм у FBF-C₈H₁₇ и на 353 нм БТ, которые смещаются в красную область при удвоении звеньев БТ»*. Стоит более подробно пояснить, почему сравнение следует проводить именно для этих пиков. Почему не стоит учитывать пики в районе 300 нм для FBF-C₈H₁₇ и F2BF-C₈H₁₇?

3) Не совсем понятно, для чего были рассчитаны спектры люминесценции только для бензотиазола, показанные на рисунке 3.4. В диссертации не присутствуют данные по спектрам люминесценции для олигомеров. Какой вывод можно сделать по этим спектрам?

4) На рисунке 4.6 представлено сравнение возможных конформаций аптамера LC-18tc общей электронной плотности по МУРР. Было бы интересно построить усредненную конформацию из представленных четырех и сравнить ее с данными МУРР. Сравнение усредненных данных возможно дало бы более хорошее соответствие и подтвердило бы нижеследующее предположение, что *«конформеры возникают с сопоставимой вероятностью и имеют близкую полную энергию»*.

5) В диссертации имеются повторяющиеся абзацы. Информация о том, что *«Аптамер был помещен в периодическую кубическую ячейку с водой размером 10×10×10 нм. Затем вся система нейтрализовалась ионами Na⁺ и добавлялись дополнительные ионы Na⁺ и Cl⁻ до общей концентрации соли 0,1 М»*, а также что *«Данные МУРР были получены коллегами из лаборатории ФМЯ Института физики ФИЦ КНЦ СО РАН»* повторяется почти в каждом пункте главы 4 диссертации

6) Текст диссертации имеет ряд помарок и опечаток. Рисунок 4.8б имеет низкое качество, подписи на вторичной структуре аптамера нечитаемы. Также рисунок 4.14г имеет слишком низкое качество, поэтому подписи к осям также практически нечитаемы. Местами на рисунках используются англоязычные подписи к осям (все данные по сравнениям экспериментальных графиков с картиной рассеяния от теоретической модели имеют английские подписи к осям – a.u., nm).

Д.ф.-м.н., Черепанов Виктор Николаевич. Отзыв положительный. Замечания: 1) В тексте не указаны временной шаг и общая продолжительность расчета молекулярной динамики аптамеров. 2) Также, не указаны версии программ GAMESS, GROMACS и CRY SOL, в которых проводились расчеты.

Д.ф.-м.н., Дресвянский Владимир Петрович. Отзыв положительный. Замечания: 1) Для аптамера Gli-55 ни для одной из пространственных моделей не проиллюстрированы соответствующие вторичные структуры. 2) Условия (концентрация ионов, температура) для моделирования вторичных структур не приведены для ряда аптамеров Gli-233 и Apt-31. 3) Имеется ряд синтаксических и пунктуационных ошибок. Например, «использование малоуглового рассеяния рентгеновского лучей» (стр. 9), «коллегами лаборатории» (стр. 14).

Д.ф.-м.н., Квашин Дмитрий Геннадьевич. Отзыв положительный. Замечания: 1) В работе отсутствуют расчеты оптических спектров олигомеров сополифлуоренов с числом последовательно стоящих звеньев бензотиазола более двух. При этом исследование такой зависимости представляет интерес для понимания пределов, в которых можно варьировать положение пиков оптического поглощения. 2) Подписи на некоторых рисунках и графиках выполнены очень мелким шрифтом и читаются с большим трудом (рис. 3, 8, 9). 3) Полученные результаты представляют большую практическую важность не только в области физики и химии, но и медицины, биологии. Тем не менее, в автореферате не уделено должного внимания перспективам их практического применения. 4) Результаты исследований опубликованы в высоко-рейтинговых научных изданиях, результаты выполнены на высоком уровне. Однако, у диссертанта отсутствуют публикации с первым авторством. 5) Положения, выносимые на защиту, сформулированы, на мой взгляд, скорее, как выводы. Например, положение № 1 сильнее бы звучало в следующей формулировке: «Закономерности батохромного сдвига спектра поглощения в основной цепи сополифлуорена при наличие двух соседних звеньев бензотиазола.»

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием направлений научных исследований, выполняемых оппо-

нентами и реализуемых в ведущей организации, тематике представленной диссертационной работы, наличием публикаций и высоких достижений в соответствующей области исследований.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Показано, что увеличение числа бензотиазольных групп в цепи сополифлуорена приводит к уменьшению энергетической щели и, как следствие, к изменению его спектральных свойств. Теоретически рассчитанный спектр поглощения олигомера с двумя звеньями бензотиазола сдвигается в длинноволновую область спектра на 0,08 эВ по сравнению с олигомером, содержащим одно звено бензотиазола, что согласуется с экспериментальными данными для соответствующих олигомеров.

2. На основе расчетов олигомеров сополифлуоренов с боковыми алкильными заместителями показано, что электронные состояния цепи предельных углеводородов не вносят вклад в образование молекулярных орбиталей, определяющих основные электронные переходы в спектрах поглощения и люминесценции.

3. На примере аптамера RE-31 показано, что применение метода молекулярной динамики позволяет восстановить геометрию молекулы в растворе, которая лучше описывает экспериментальные кривые малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) в сравнении с атомной структурой, полученной полуэмпирическим методом РМ6.

4. Смоделированы вторичные и третичные атомные структуры ряда ДНК-аптамеров в растворе на основе экспериментальных данных МУРР. Равновесные геометрии аптамеров Gli-55 и LC-18t, полученные методами MD/Amber14sb/TIP3P и FMO/DFTB3, одинаково хорошо согласуются с экспериментом МУРР.

5. На основе сопоставления кривых рассеяния, рассчитанных в рамках теоретических моделей аптамера LC-18t, полученных методами молекуляр-

ной динамики и функционала плотности, с экспериментальной кривой МУРР, показано, что в растворе сосуществуют несколько конформаций.

6. В результате расчёта атомной структуры аптамера Gli-55 выявлены ключевые участки, ответственные за формирование пространственной конфигурации, и предложена сохраняющая их укороченная версия аптамера – Gli-35. Упрощенная молекулярная структура повышает специфичность и сохраняет связывающую способность с клетками глиобластомы головного мозга, в сравнении с полноразмерным аптамером Gli- 55.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что с помощью методов молекулярного моделирования было выявлено влияние различных заместителей в основной и боковой цепях на оптические свойства олигомеров на основе флуорена, что расширяет знания о связи между структурой и оптическими свойствами этих олигомеров. Продемонстрирована эффективность комплексного подхода, сочетающего методы молекулярного моделирования и малоуглового рентгеновского рассеяния для определения структуры аптамеров в реальном растворе.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят целенаправленно модифицировать структуры синтетических олигомеров с целью получения необходимых физико-химических свойств, что будет способствовать повышению эффективности работы светоизлучающих устройств, био- и хемосенсоров на их основе.

Достоверность полученных результатов определяется применением современных апробированных методов и согласованностью результатов теоретических расчетов с экспериментальными данными.

Личный вклад соискателя состоит в проведении расчётов, обработке и интерпретации результатов. Постановка задач и подготовка результатов к публикациям осуществлялась совместно с научным руководителем и соавторами.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

На заседании 13.10.2023 г. диссертационный совет сделал вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификацион-

ную работу, содержит решение научной задачи, имеющей значение для развития физики конденсированного состояния, соответствует критериям, установленным Положением ВАК РФ о порядке присуждения учёных степеней, и принял решение присудить Щугоревой И. А. учёную степень кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 14, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель
диссертационного совета 24.1.228.01
д.ф.-м.н., академик РАН



Шабанов Василий
Филиппович

Учёный секретарь
диссертационного совета 24.1.228.01
д.ф.-м.н., с.н.с.

Втюрин Александр
Николаевич

13 октября 2023 года