ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Рязанцева Михаила Николаевича на тему: «Разработка вычислительных моделей и методов для рационального дизайна фотоактивируемых молекулярных систем на основе низкомолекулярных соединений и белковых молекул», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.09 - химия высоких энергий

На сегодняшний день, в связи с интенсивным ростом мощностей вычислительной техники, методы вычислительной химии все более активно применяются для анализа и рационального дизайна малых молекул, биомакромолекул, наноразмерных систем. Наиболее широко представлены методы молекулярной механики и квантовохимические расчеты основных состояний, в то время как развитие более сложных гибридных методов и методов расчета переходных и электронно-возбужденных состояний (необходимых для анализа и предсказания направлений реакций и фотохимических свойств молекул) демонстрирует значительно отставание. По это причине, диссертационное исследование Рязанцева М.Н., предстваляющее собой развитие новых вычислительных моделей и методов для изучения и рационального дизайна фотоактивируемых молекулярных систем, а также автоматического поика и анализа переходных сосстояний тепловых и фотохимических реакций, несомненно является современным и актуальным.

Представленная диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, восьми глав (первая глава содержит обзор современных концепций и методов вычислительной химии, остальные соотносятся с конкретными задачами и результатами работы), выводов и библиографического списка. Каждая глава начинается с краткого резюме задачи и полученных результатов. Все задачи работы соотвествуют выбранному направлению исследований и единой цели работы, и подчинены общей логике. Список литературы представительный и содержит ссылки на наиболее современные работы в исследуемой области.

Научная новизна работы определяется как новыми вычислительными моделями и методами, разработанными автором для изучения фотоактивируемых молекулярных систем, так и новыми данными, полученными автором при помощи разработанных моделей и методов. В частности, в работе представлена детальная модель первой стадии процесса фотоактивации зрительного родопсина (многоуровневый комбинированный подход квантовомеханических и молекулярно-динамических расчетов: функциональная модель хромофора, хромофор,

хромофор в составе белка), предложены и детально изучены новые молекулярные переключатели, скорость фотоизомеризации которых близка к скорости фотоизомеризации хромофора в зрительном родопсине, сконструирована модель фотоактивации аффинной метки, 5-азидо-2-аминопиридина. Предложенные в работе улучшенные методы для автоматического расчета стационарных точек и путей реакций на поверхности потенциальной энергии, а также новый метод для автоматического расчета путей фотохимических реакций, были успешно применены для рационального дизайна нового фотоактивируемого ДНК-интеркалятора с повышенным квантовым выходом фотореакции.

Практическая значимость обусловлена высокой востребованностью в новых фотоактивируемых / фотопереключаемых молекулах с различными свойствами для задач фотокатализа, для исследовательских и прикладных задач молекулярной и клеточной биологии (метки, зонды, фотоуправляемые ферменты, оптогенетические конструкции), а также в микроскопии, нелинейной оптике и оптоэлектронике. Фотопереключаемые соединения с высоким квантовым выходом при комнатной температуре достаточно редки и обнаруживаются в основном случайно. Использование методов вычислительной химии, развитых в работе, может способствовать обнаружению новых классов таких соединений или направленной модификации известных хромофоров с оптимизацией затрат на дорогостоящий первичный синтез.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов исследования сомнений не вызывают. Достоверность обеспечена продуманным и обоснованным выбором моделей, базовых методов расчета состояния молекулярной системы и методов оптимизации; корректным использованием математического аппарата; сравнением результатов моделирования с различной степенью детализации между собой; сравнением полученных теоретических результатов с экспериментальными данными, описанными в научной литературе, а также полученными коллегами соискателя с методов спектроскопии высокого временного разрешения. Предложенные вычислительные модели и методы проверены на различных классах молекулярных систем.

По результатам, представленным в диссертации, опубликовано 14 статей в рецензируемых международных изданиях, сделано несколько докладов на международных конференциях, получено одно свидетельство на программу для ЭВМ. Печатные работы полностью отражают содержание диссертации и соответствуют ее теме. В диссертации ясно отражен

значительный вклад автора. На всех соавторов в диссертации даны ссылки. Результаты и выводы работы логичны и обоснованы.

В ходе чтения диссертации возник ряд вопросов.

В главе 3 некоторые алгоритмы предсказания положений молекул воды в белках предсказали положения молекул воды, отсутствующие в соответствующей кристаллографической структуре. Чем можно объяснить этот факт?

Чем обусловлен выбор среднего модуля отклонения (а не, например, среднеквадратичного отклонения) для оценки соответствия расчетов и экспериментов?

На графиках соответствия предсказанных и измеренных значений (рис. 2.2, 3.2 и аналогичные) просятся статистики качества предсказаний (*r*-статистика Пирсона и ее *P*-значение, наклон и смещение или что-то аналогичное).

Определенный интерес также представляет ресурсозатратность представленных расчетов и вычислительных методов (использованные аппаратные ресурсы, время вычислений), не нашедшая отражения в тексте диссертации.

В работе встречается несколько необычных транслитераций («археальный родопсин» вместо «родопсин архей», в крайнем случае – «архейный»; «мимицировать» и некоторые другие).

Некоторые графики и изображения в работе имеют недостаточные размер и разрешение, что затрудняет их анализ.

Приведенные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы.

В целом можно заключить, что диссертация Рязанцева М.Н. является законченной исследовательской работой, в которой развиты новые подходы к моделированию возбужденных и переходных состояний молекул, предложены новые и значимые с практической точки зрения вычислительные модели, методы и алгоритмы для анализа и рационального дизайна фотоактивируемых молекулярных систем, решен ряд важных научных проблем теории фотохимической изомеризации двойной связи (в том числе - процесса фотоактивации родопсинов), а также предложены новые фотоактивируемые молекулярные системы, имеющие практическую значимость.

Диссертация Рязанцева Михаила Николаевича на тему «Разработка вычислительных моделей и методов для рационального дизайна фотоактивируемых молекулярных систем на основе низкомолекулярных соединений и белковых молекул» соответствует основным требованиям,

установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Рязанцев Михаил Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.09 - химия высоких энергий. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета
Доктор биологических наук, доцент,
Профессор Института физики, нанотехнологий
и телекоммуникаций федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра Великого» Скворцов А.Н.

Дата 03.11.2020

Подпись Скворцова А.Н.
ДОСТОВЕРЯЮ
Ведущий специалист
Управления
персонала
Подпрам. Зайцева
3 11 2020 г.