

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Соломатиной Анастасии Игоревны на тему: «Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) для использования в биоимиджинге», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

Движущей силой развития современной химии является потребность в создании новых материалов с заданными физическими и физико-химическими свойствами. Одним из активно развивающихся актуальных направлений является поиск и создание эффективных люминофоров, обладающих необходимыми свойствами для последующего применения их при визуализации биологических объектов — биоимиджинге. Необходимы соединения, фотофизические характеристики которых (энергии возбуждения и эмиссии, квантовый выход, время жизни возбужденного состояния) были бы чувствительны к определенным параметрам биологических систем, например, содержанию молекулярного кислорода или других компонентов. Использование комплексов переходных металлов является перспективным, так как за счет варьирования лигандного окружения можно менять физические и физико-химические свойства комплексов в широком диапазоне. Наиболее изученными с этой точки зрения являются комплексы иридия(III) и рутения(I) в то время как комплексы платины исследованы значительно меньше. В связи с этим, исследования, представленные в данной диссертационной работе, относящаяся к созданию триплетных люминофоров на основе комплексных соединений платины(II) с заданными фотофизическими и физико-химическими свойствами для использования в люминесцентном биоимиджинге в качестве сенсоров на компоненты внутриклеточной среды являются **востребованными и актуальными**

Автором проведено комплексное междисциплинарное исследование, которое включило синтез комплексных соединений платины(II), с различным лигандным окружением, исследование строения полученных комплексов и конъюгатов физическими и физико-химическими методами. Изучение фотофизических свойств полученных соединений: спектров поглощения, возбуждения и люминесценции, времен жизни возбужденного состояния и квантового выхода люминесценции. Установление взаимосвязи между структурными и электронными свойствами лигандов и фотофизическими характеристиками. Исследование параметров люминесценции соединений в присутствии молекулярного кислорода и в деоксигенированной атмосфере. В работе проведено тестирование полученных комплексов в люминесцентном биоимиджинге на живых клетках *in vitro*.

Научная новизна работы заключается в следующем: получено 4 серии циклометаллированных комплексов платины(II) (34 соединения) с различным лигандным окружением. Исследовано влияние лигандного окружения комплексов платины(II) на их фотофизические свойства. Анализ полученных результатов позволил провести изменения свойств комплексов для задач биоимиджинга. В работе продемонстрировано селективное взаимодействие циклометаллированных комплексов платины с имидазолсодержащими молекулами, которое сопровождается увеличением интенсивности люминесценции комплекса. Показана перспективность применения селективной реакции конъюгации циклометаллированных комплексов платины(II) к гистидиновому остатку белковых молекул для получения люминесцентных конъюгатов. Разработанная методология селективной конъюгации люминесцентных циклометаллированных комплексов платины(II) $[Pt(N^{\wedge}C)(PPh_3)Cl]$ с имидазолсодержащими белковыми молекулами позволяет получить водорастворимые и биосовместимые соединения, обладающие заданными фотофизическими свойствами. Кроме того, что особенно важно, полученные соединения были протестированы в экспериментах по визуализации живых клеток *in vitro* с помощью люминесцентной микроскопии и микроскопии с детектированием по времени жизни возбужденного состояния (PLIM) и показали обнадеживающие результаты.

Практическая значимость полученных результатов вне сомнения.

Полученные водорастворимые комплексы и конъюгаты соединений платины с человеческим сывороточным альбумином (HSA) могут быть востребованы для практического применения для люминесцентного биоимиджинга. Эксперименты по микроскопии живых клеток HeLa методами люминесцентной конфокальной микроскопии и PLIM, а также исследования внутриклеточной концентрации триплетного кислорода делают перспективным использование ряда полученных комплексов платины для создания кислородных сенсоров.

Диссертация построена традиционно. Она состоит из: введения, в котором дается краткая характеристика области исследования автора, ставится задача работы и приводятся основные достижения диссертанта, литературного обзора, экспериментальной части, раздела с обсуждением результатов, выводов списка цитируемой литературы и приложения, включающего дополнительный экспериментальный материал. В заключении приводятся основные результаты и выводы. Диссертация изложена на 161 странице, содержит 26 таблиц и 119 рисунков. Список цитируемой литературы включает 241 наименование.

Литературный обзор, посвящен рассмотрению комплексов платины(II) с точки зрения их возможного применения в биоимиджинге, а именно требования к фотофизическим химическим и биологическим свойствам. Обзор интересно написан и логично построен. В нем рассмотрены методы синтеза циклометаллированных соединений, проанализированы основные подходы к получению высокоэффективных люминофоров с заданными фотофизическими характеристиками. Рассмотрена природа люминесценции комплексов платины(II) и подходы к увеличению квантового выхода, роль межмолекулярных взаимодействий, а также подходы к применению комплексных соединений в качестве красителей для визуализации биологических объектов.

В экспериментальной части описаны методики синтеза комплексных соединений и конъюгатов, приведены спектральные данные, детали экспериментов по изучению фотофизических характеристик, структурные характеристики.

Глава «**Обсуждение результатов**» состоит из нескольких разделов. В первых двух рассмотрены комплексы платины (II) азотными и фосфиновыми лигандами. Описан синтез комплексов. Состав и структуры соединений в твердом состоянии и растворах определены широким набором современных спектральных методов (в том числе и РСА).

В разделе детально описываются и анализируются фотофизические свойства полученных соединений на основании экспериментальных и расчетных данных. Несомненной удачей автора является тот факт, что выделенные комплексы, способны реагировать с имидазолсодержащими молекулами, что делает их перспективными для получения конъюгатов с биомолекулами (пептидами, белками). Следующие разделы посвящены синтезу, характеристике и фотофизические свойства конъюгатов циклометаллированных комплексов платины(II) с белками. Одним из наиболее важных результатов является установление селективного связывания циклометаллированного комплекса с гистидиновым фрагментом. Несмотря на присутствие четырех остатков аргинина в последовательности белка Ubq, взаимодействие протекает только через гистидин, что свидетельствует об исключительной региоселективности конъюгации. Это позволило автору распространить этот подход и на другие гистидинсодержащие белки и пептиды. И наконец и применение полученных соединений в люминесцентном биоимиджинге. Потрясающая часть работы, в которой продемонстрировано применение полученных комплексов и конъюгатов как для люминесцентного биоимиджинга, так и для визуализации с детектированием по времени жизни возбужденного состояния (PLIM). Соединения были протестированы в ходе клеточных *in vitro* экспериментов. Используемые комплексы и конъюгаты водорастворимы, обладают низкой токсичностью и интернализуются в клетку.

По работе имеются некоторые замечания и вопросы:

1. Стр. 78, сказано «Чтобы оценить влияние фосфинового лиганда: были получены комплексы **10-17** с фосфинами, обладающими различными электронными и стерическими параметрами Толмана.....» однако на стр. 79 вскользь упомянуто влияние только стерических характеристик на скорость реакции замещения хлоридного лиганда на имидазол, а вот анализ электронных эффектов вообще не проводился. Присутствует ли такое влияние, и каково оно?
2. Стр. 84, при анализе спектров ЯМР на ядрах фосфора в дифосфиновых комплексах платины утверждается, что разница в КССВ для атомов фосфора в цис и транс положениях к атому углерода метализирующего лиганда «объясняется сильным транс-влиянием координированного углерода...». Это влияние имеет электронную природу (изменение экранирования соответствующих ядер) или вызвано разницей в структурных параметрах?
3. При обсуждении фотофизических свойств комплексов 1-6 (стр. 85-87) указывается на существенные отличия спектров комплекса 4 в растворе и твердой фазе. Могут ли быть эти различия обусловлены особенностями упаковки молекул в кристаллической ячейке?
4. Люминесценция комплексов 8 и 9 наблюдается только в твердой фазе, тогда как расчеты интерпретирующие природу возбужденных состояний выполнены для изолированных молекул этих комплексов. Насколько оправданно применение такого приближения для описания наблюдаемых фотофизических характеристик?

Перечисленные замечания не влияют на общую положительную оценку работы, поскольку они не затрагивают основные положения и выводы автора. Диссертация является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком уровне и дающим существенный вклад в развитие современной физической химии органических и элементоорганических соединений, биохимии и в перспективе медицины. Новизна и научная значимость работы не вызывают сомнений. Её результаты достоверны, а выводы и научные положения представляются достаточно обоснованными. Результаты работы широко представлены научной общественности. По теме диссертации опубликованы 6 статей в высокорейтинговых международных изданиях, таких как Dalton Trans Bioconjugate Chem. RSC Adv. Colloid and Polymer Science Inorg. Chem. Результаты работы доложены на престижных российских и международных конференциях (15 тезисов докладов).

Результаты работы, представляют интерес для сотрудников МГУ, КГУ (Казань), МГАТХТ, ИОХ ИОНХ (Москва), ИНЭОС РАН (Москва), Института химической физики РАН (Москва), ИРИОХ СО РАН и ИМХ (Нижний Новгород) и др. а также для специалистов, работающих в области биоорганической, бионеорганической химии и медицинской химии.

Диссертация Соломатиной Анастасии Игоревны на тему: «Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) для использования в биоимиджинге» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Соломатина Анастасия Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.


Член диссертационного совета

доктор химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия и 02.00.08 - химия элементоорганических соединений, профессор по специальности 02.00.04 – физическая химия, главный научный сотрудник и зав.лаборатории Гидридов металлов, ИНЭОС РАН (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук)

Е.С.Шубина

Дата 10.04.2020

Подпись Е.С.Шубиной заверяю.

Специалист по кадрам
 Девлятбаева Э.С.
Дата 11.04.2020

