

На правах рукописи

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Tomilin Feliks Nikolaevich', with a stylized flourish below it.

Томилин Феликс Николаевич

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ БИО- И НАНОСЕНСОРИКИ

1.3.8. Физика конденсированного состояния

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора физико-математических наук

Красноярск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН) Институт физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (ИФ СО РАН).

Научный консультант:

Овчинников Сергей Геннадьевич, доктор физико-математических наук, профессор, руководитель научного направления, заведующий лабораторией физики магнитных явлений ИФ СО РАН.

Официальные оппоненты:

Балакина Марина Юрьевна, доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», главный научный сотрудник, заведующая лабораторией функциональных материалов;

Квашнин Дмитрий Геннадьевич, доктор физико-математических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, центр Компьютерного моделирования неорганических и композитных наноразмерных материалов, ведущий научный сотрудник, заведующий центром;

Стрельцов Сергей Владимирович доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики металлов имени М.Н. Михеева Уральского отделения Российской академии наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией теории низкоразмерных спиновых систем.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.

Защита состоится 24 мая 2024 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.228.01 в ИФ СО РАН, по адресу: 660036, Красноярский край, г. Красноярск, Академгородок 50, стр. 38.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИФ СО РАН.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор физико-математических наук



А.Н. Втюрин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Создание новых функциональных систем с заданными свойствами является приоритетной и важной задачей физики конденсированного состояния. Интерес связан с новыми фундаментальными научными проблемами и физическими явлениями, а также с перспективами создания как оптических устройств, так и устройств электроники и спинтроники. Функциональные системы обладают широким спектром уникальных оптических и светоизлучающих, магнитных и электрических, химических и биологических свойств. Структура материала определяется составом, условиями получения и, в свою очередь, определяет физико-химические свойства.

Фундаментальное исследование атомной и электронной структуры функциональных материалов позволяет разобраться с природой наблюдаемых в них физических явлений, и, на следующем этапе, перейти к созданию материалов с заданными свойствами. В современных условиях, в связи с возросшей производительностью компьютеров, для моделирования свойств имеющихся и новых материалов применяются методы на основе теории функционала плотности. Данные методы позволяют получать, на фундаментальном уровне, информацию об атомной структуре, электронном строении, фотофизических состояниях, физических и химических свойствах и т.д.

В работе исследованы функциональные материалы для оптоэлектроники, магнитных и биомедицинских применений и показано, что использование теории функционала плотности для моделирования структуры и свойств материалов позволяет описывать с хорошей точностью их основные свойства. Часто новые физические свойства возникают в результате изменения структуры соединений, при этом возможно последовательно рассматривать влияние структуры на формирование различных свойств и предсказывать новое применение уже существующим материалам после соответствующей модификации.

Почти всегда интерпретация полученных расчётных данных ведёт к новому пониманию свойств функциональных материалов. Современные функциональные материалы, как правило, очень сложны, и на протекающие в них процессы влияют многие факторы, которые часто зависят друг от друга. Теоретическое моделирование позволяет создать упрощённые модели объекта, которые описываются законами термодинамики, квантовой и классической механики и т.д. С помощью корреляции теоретических данных с экспериментальными можно получить более глубокое понимание процессов в исследуемом материале.

Актуальность темы исследования. «Функциональные системы» должны иметь конкретные, желательно настраиваемые, физические и химические свойства для того, чтобы находить своё применение в науке и технике. К таким материалам можно отнести кристаллы в разных модификациях, композиты, сплавы, гибридные структуры, синтетические, биополимерные соединения, конъюгаты и т.д. При создании веществ с новыми свойствами иногда требуется усиление или, наоборот, подавления каких-либо имеющихся свойств в материале т.е. доработка (улучшение, тюнинг) материала. При этом в последнее время получают широкое распространение так называемые гибридные функциональные материалы – сочетающие в себе свойства других (двух или более) материалов. Для понимания процессов, приводящих к появлению тех или иных свойств материала, надо знать его атомную и

электронную структуру, Имея данную информацию, возможно ускоренно и целенаправленно менять свойства материала.

Для получения информации о структуре вещества обширно используются такие экспериментальные подходы как дифракционные методы, оптическая спектроскопия, и другие. Несмотря на то, что экспериментальные методы хорошо развиты, обойтись без привлечения теоретических представлений, как правило, не удаётся. Более того, теоретические методы дают возможность «предсказывать» изменение структуры и свойств вещества при изменении внешних условий или при замещении какого-либо элемента. Определение пространственных структур с помощью дифракционных методов обеспечивает значительный прогресс в понимании механизмов формирования свойств новых функциональных материалов с широким спектром применений в физике, химии и биологии, но пространственная структура обеспечивает информацию только о статическом состоянии материала.

Основная проблема большинства экспериментальных методов заключается в том, что проводимые исследования атомной и электронной структур не дают прямой информации об объекте, поскольку условия измерения параметров очень часто отличаются от нормальных условий в основном состоянии. Восполнить этот пробел позволяют современные методы и подходы, основанные на теории функционала плотности, которые в настоящее время широко применяются для решения задач подобного уровня. А если говорить об исследованиях возбуждённых состояний, то применение расчётных методов становится необходимым для понимания сути происходящих процессов. При этом часто открываются новые интерпретации и появляются неожиданные сферы применения уже имеющихся материалов только на основании теоретических расчётов.

В работе изучены различные функциональные материалы: это и наноструктуры на основе углерода; органические красители и органические светоизлучающие полимеры; органические молекулы, выступающие в качестве агентов коммуникации насекомых; фотопротеины; биополимеры на основе нуклеиновых кислот. Все эти материалы имеют широкое применение в электронике, спинтронике, в магнитных приложениях, в качестве красителей лазеров, OLED, катализе, в экологии, медицине, био- наносенсорике и т.д.

Работа нацелена на выявлении имеющихся и прогнозировании новых физических свойств посредством изменения структуры функциональных материалов. При исследовании данных материалов приходилось решать разнообразные задачи с помощью методов, основанных на теории функционала плотности.

Цель и задачи диссертационной работы. Цель диссертационной работы: выявление взаимосвязи между структурой и физическими свойствами функциональных систем био- и наносенсорике с помощью теории функционала плотности. Для достижения поставленной цели ставились следующие задачи:

1. Разработать подход, позволяющий определить влияние структуры молекулярных материалов на основе флуоресцеина, эозина, эритрозина и свойств среды на их фотофизические характеристики;
2. Выявить влияние замещения в цепи сополифлуорена на оптические свойства светоизлучающих молекул;

3. Выявить роль органических лигандов в формировании структуры кристаллов нового металлоорганического соединения *транс*-[Pb(DMTU-S)₄Cl₂] на их спектры поглощения и люминесценции;
4. Исследовать возможность формирования эндодральных комплексов гадолиния на основе высших фуллеренов и выяснить их магнитные и антиоксидантных свойства при взаимодействии с активными формами кислорода;
5. Определить атомную структуру допустимых валентных изомеров, возникающих при химической модификации фуллеренолов, с общей формулой C₈₂O_xH_y;
6. Рассчитать фотофизические характеристики феромонных молекул и провести анализ структурных изменений в возбуждённом состоянии для оценки их устойчивости к внешнему воздействию;
7. Изучить влияние окружения на структуру лигандов фотопротеинов в процессе флуоресценции для моделирования фотофизических процессов с заданными свойствами;
8. Выявить конформации субстратов обелина, влияющие на различия спектров поглощения фотопротеинов в видимой области;
9. Разработать подход для получения атомной и электронной структуры биополимеров, использующий синхротронные данные малоуглового рентгеновского рассеяния и методы теории функционала плотности;
10. Выявить механизмы формирования структуры сложных кластеров, содержащих арабиногалактан, магнитные наночастицы, лекарственные материалы и аптамеры;
11. На основе теории функционала плотности разработать процедуру предсказания новых аптамеров, направленных на решения задач практической медицины.

Научная новизна

1. Разработан теоретико-экспериментальный подход, позволяющий расшифровать сложный контур в оптических спектрах красителей с множеством возможных ионных форм в протонных растворителях. Для этого подготовлена и апробирована методика расчёта с применением гибридного функционала плотности B3LYP, в комбинации с базисом, учитывающим диффузные и поляризационные функции и моделью континуального растворителя с учётом неравновесной релаксации растворителя.
2. Исследовано влияние структурных особенностей в цепи сополифлуорена на уменьшение ширины щели, что открывает возможности по созданию органических светоизлучающих молекул с заданными оптическими характеристиками.
3. Выявлена роль органических лигандов в формировании структуры кристаллов нового металлоорганического соединения и их спектров поглощения и люминесценции. Показан механизм формирования высокого квантового выхода благодаря особенностям химической связи.
4. Была предложена методика для анализа структуры, магнитных и антиоксидантных свойств молекул фуллеренолов. Для этого использовали данные о дипольных моментах, потенциале ионизации и сродства электронов, энергетических данных о граничных молекулярных орбиталях и химических индексов.
5. Определена атомная структура валентных изомеров фуллеренолов, возникающая во время длительного синтеза.

6. Теоретическое исследование атомной и электронной структуры молекул феромонов в основном и возбуждённом состояниях позволило выявить их фотофизические характеристики и оценить устойчивость при различных факторах среды.
7. Предложена модель процесса флуоресценции фотопротеина обелина и показано, что при возбуждении светом происходит формирование «комплекса с переносом протона»
8. Была объяснена сложная люминесценция целентерамида, обусловленная излучением в ближней УФ-области и сине-зелёной области.
9. Выявлены основные причины, влияющие на различия в спектрах поглощения конформеров субстратов фотопротеинов в видимой области, что открывает возможность использования данных структур для моделирования субстратов в аминокислотном окружении.
10. Разработан подход для получения трёхмерной атомной структуры молекул аптамеров. Данный подход является универсальным для расшифровки данных малоуглового рентгеновского рассеяния синхротронного излучения для малых олигомеров в растворах и позволяет в будущем значительно упростить создание новых функциональных материалов.
11. Выявлен характер межмолекулярного взаимодействия в конъюгатах арабиногалактана, аптамеров и лекарственных материалов.
12. Разработан алгоритм проектирования новых аптамеров, использующий связь между структурой и свойствами молекул и результатами теории функционала плотности.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Комбинация экспериментальных данных и расчётов на основе теории функционала плотности позволяет проводить прогнозирование структуры и спектров флуоресценции ионных и молекулярных форм, экспериментальное определение которых невозможно.
2. Информация об антиоксидантных свойствах эндоэдральных комплексов гадолиния с фуллеренолами на основе C_{82} позволит применять данные соединения наноматериалов в медицине и в практике магнитно-резонансной томографии.
3. Результаты изучения систем с сополимерами показали, что поиск новых улучшенных для практики оптоэлектронных свойств в данных материалах можно заранее моделировать до их синтеза.
4. Универсальный подход для изучения устойчивости молекул феромонов с помощью методов функционала плотности позволяет получить основные физические характеристики молекул и оценить их устойчивость к различным факторам среды.
5. Методика по расчётам фотопротеинов и субстратов к ним, полученная в ходе исследования, может быть востребована для дальнейших работ в области создания новых биолюминесцентных материалов. На данный момент не все белки поддаются кристаллизации, и расчёты помогают разобраться с природой влияния аминокислотного окружения на свойства эмиттеров, что в свою очередь позволяет, путём замещения аминокислот создавать новые мутантные формы протеинов с заданными свойствами.

6. Разработан подход для получения молекулярной структуры аптамеров в комбинации малоуглового рентгеновского рассеяния и теоретического моделирования. Данный подход оригинален и технологичен, что открывает большие возможности по широкому применению данной методики для подбора новых функциональных аптамеров под конкретные задачи.

Основные научные положения, выносимые на защиту

1. Рассчитаны спектры поглощения и испускания материалов для оптоэлектроники на основе флуоресцеина, эозина и эритрозина с помощью теории функционала плотности. В комбинации с экспериментальными данными, развит подход, который позволяет расшифровать сложные спектры систем с множеством таутомерных форм.
2. Влияние пути сопряжения на оптические характеристики сополифлуорена неоднозначно и зависит от того, как хромофорная группа включена в цепь. Наличие слабополярного растворителя приводит к незначительному батохромному сдвигу спектров поглощения для светоизлучающих сополимеров.
3. Роль органических лигандов в формировании структуры кристаллов металлоорганических соединений с гетерогенным локальным окружением и оптических свойств может быть не тривиальна. Теоретические расчёты позволяют прояснить природу химической связи, приводящей к высокому квантовому выходу люминесценции металлоорганического люминофора *транс*-[Pb(DMTU-S)₄Cl₂].
4. Эндоедральные комплексы Gd@C₈₂O_xH_y имеют сложную структуру с различными функциональными группами, такими как карбокси-, гидрокси- и кислородных мостиков на углеродном каркасе, что подтверждается сопоставлением теоретических и экспериментальных данных. При этом данные комплексы обладают благоприятными антиоксидантными свойствами для биомедицинских применений.
5. Результаты моделирования структурных и электронных свойств таких функциональных молекул как феромонов в основном и возбуждённом состоянии показывают наличие взаимосвязи между структурными характеристиками молекул и механизмами коммуникации насекомых.
6. С применением методов теории функционала плотности построена модель фотофизических процессов фотопротеина обелина. Показано, что экспериментально наблюдаемая длина волны излучения соответствует процессам «с переносом протона» между эмиттером и функциональными группами в активном центре. Показана роль заместителей активного центра на формирование фотофизических свойств. Фотовозбуждение в верхние электронно-возбуждённые для молекулы целентерамида в состоянии на 260–300 нм вызывает дополнительную, к сине-зелёной, флуоресценцию в ближней УФ-области.
7. Получена количественная картина связывания конъюгатов аптамеров с помощью анализа разложения энергии парного взаимодействия, тем самым, создана основа для целенаправленного синтеза или улучшения имеющейся технологии синтеза конъюгатов аптамеров с различными материалами
8. Разработан подход для восстановления молекулярной структуры молекул аптамеров в сочетании малоуглового рассеяния рентгеновских лучей и теоретического моделирования.

9. Разработанный алгоритм проектирования новых аптамеров, использующий связь между структурой, свойствами молекул и результатами теории функционала плотности позволяет конструировать новые функциональные материалы с оптимизацией ресурсов.

Личный вклад автора. Все результаты, представленные в диссертации, получены автором, либо при его непосредственном участии. Автор ставил цели и задачи, проводил анализ экспериментальных данных, создавал методики расчётов, строил модели, выполнял расчёты, обеспечивал выполнение задач, предлагал физическую интерпретацию полученных результатов и участвовал в обсуждении результатов. Автор благодарен своим учителям проф. С. Г. Овчинникову и П. В. Аврамову за многолетнее успешное сотрудничество и консультирование на всех этапах подготовки работы.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность данных, полученных в представленной диссертации, обеспечена применением современных методов расчётов и базисов волновых функций с использованием стандартных и широко известных программ теории функционала плотности. Результаты, полученные для верификации новых методик, совпадали с известными литературными данными. Все полученные результаты расчётов воспроизводимы и повторяемы.

Основные результаты диссертационной работы представлялись и обсуждались на следующих конференциях, симпозиумах, совещаниях:

- на семинарах, коллоквиумах, открытых лекциях Института физики СО РАН им. Киренского (Красноярск), Сибирского федерального университета, Института катализа СО РАН им. Борескова (Новосибирск), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Цукуба, Япония), Института теоретической химии им. Фукуя университета Киото (Киото, Япония), Государственный Университет Нагой (Нагойя, Япония);

Представлялись в качестве стендовых, устных и приглашённых докладов на следующих международных конференциях:

- II International Conference Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials, Novosibirsk, Russia, 2023 г.; Международная конференция «Синхротронное излучение и интеллектуальные материалы» — IWSN 2023, Ростов на Дону, 2023 г.; Всероссийская научная конференции с международным участием «Енисейская фотоника — 2022», г. Красноярск, 2022 г.; «Functional Materials – ICFM-2021», Alushta, Crimea, 2021; XVIII молодёжная конференции с международным участием по люминесценции и лазерной физике. Иркутск-2021; 15th International Conference on Pulse Lasers and Laser Applications – AMPL-2021; 14th International Conference on Pulse Lasers and Laser Applications – AMPL-2019; XXV Всероссийской научной конференции студентов-физиков и молодых учёных (ВНКСФ-25, Крым) 2019; 1st International Conference «Aptamers in Russia 2019», Красноярск, 2019; XIX симпозиума «Сложные системы в экстремальных условиях», Красноярск, 2018; XVI Международная молодёжная конференция по люминесценции и лазерной физике, Иркутск-2018; Четвёртый междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии», Санкт-Петербург-2018; 14-я Российская школа-симпозиум «Фундаментальные основы атомистического многомасштабного моделирования», Новый Афон, Абхазия, 2017; X юбилейной

Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 85-ю КГПУ им. В.П. Астафьева, Красноярск-2017; «Физика — наукам о жизни» Санкт-Петербург-2016; XVIII Всероссийского симпозиума с международным участием. Красноярск-2016; XV Международная молодёжная конференция по люминесценции и лазерной физике. Иркутск-2016; Ecological Modelling for Ecosystem Sustainability in the context of Global Change (ISEM 2013); XIII Международную конференцию по люминесценции и лазерной физике. Иркутск-2012; 17th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence, Гуэльф, Канада-2012; Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Экология. Человек. Общество», Украина, Киев-2012; 7th European Conference on Ecological Modeling, ЕСЕМ 2011, (Trento, Italy); VI Съезда российского фотобиологического общества, п. Шепси-2011; 16th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence, г. Лион, Франция-2010; Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых учёных «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании» Уфа-2010; 15th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence (15 ISBC) Shanghai, China-2008; The Chemistry and chemical technology in XXI, Томск-2007.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 28 статей в рецензируемых журналах из списка включённых ВАК РФ в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий для публикации результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора наук, 2 монографии, одна глава в монографии и 41 тезисах докладов.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка цитируемой литературы. Общий объём составляет 312 страницы, включая 93 рисунка и 19 таблиц. Список цитированной литературы состоит из 469 наименований.

Соответствие работы паспорту специальности. Тема и содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 1.3.8. – Физика конденсированного состояния и согласуется с пунктами 1, 2 и 4.

Благодарности фондам. Работа выполнена при финансовой поддержке фондов: РФФИ (гранты: 07-04-96802-р_енисей_a; 08-04-05003-б; 09-04-00412-а; 07-04-00930-а; 09-02-92107-ЯФ_a; 09-04-12022-офи_м; 13-04-00375-а; 15-03-06786; 16-04-00132-А; 18-29-19003-мк; 18-44-242002-р_мк; 19-02-00450-А; 19-54-53004-ГФЕН_a); Правительства Красноярского края и Красноярского краевого фондом поддержки научной и научно-технической деятельности №16-44-243019); СФУ (Молодёжный грант 2008 г; Государственное задание № 16.1455.2017/ПЧ (СФУ ГЗ-14)); Сибирского отделения РАН и Китайской АН, (2009-2011, проект №2); ФЦП «Кадры» (2010-2012 № П333); Госпрограммы Правительства России (№ 11. G34.31.058); Госпрограммы Президента России «Научная школа» (№ 1044.2012.2.); Мегагранта Правительства России (075-15-2019-1886). РНФ – № 21-12-00226. Работы выполнялись при технической поддержке: Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук (МВС-100К и МВС-10П); суперкомпьютерного комплекса МГУ – СКИФ МГУ «Чебышёв».

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение представляет общую характеристику работы с обоснованием актуальности и формулировками цели и задач, приведены основные результаты, отмечены новизна, научное и практическое значение, изложены положения, выносимые на защиту.

Первая глава – теоретические методы и подходы, используемые в работе. Глава даёт краткую информацию по формализму, методам, подходам и базисам с акцентом на применение. Для удобства предложена соответствующая литература [указана в конце I главы]. Отдельно освещены вопросы, редко встречающиеся в учебной литературе. Это, например, касалось моделей поляризованного континуума [1, 2], расчёт TDDFT с учётом неравновесной сольватации [3]. В основном исследовании использовался широко известный гибридный функционал плотности B3LYP реализованный в программах GAMESS [4] и CRYSTAL 17 [5].

Вторая глава посвящена фотофизическим процессам в органических красителях. Флуоресцеиновые красители представляют собой гомологичный ряд соединений на основе флуоресцеина с постепенным замещением атомов водорода атомами галогенов (бром, йод и т.д.). Красители многоступенчато диссоциируют, это приводит к разнообразию их ионных и таутомерных форм в широком интервале pH, вследствие этого их широко применяют для различных приложений. Флуоресцеин и его производные – хорошо известные флуоресцентные зонды. Благодаря высокой поглощающей способности, квантовому выходу и фотостабильности красители на основе флуоресцеина используются в качестве флуоресцентных сенсоров для маркировки и визуализации бесцветных систем (живых клеток, систем доставки лекарств), ферментов, белков, мицелл, углеродных нанотрубок, используют как сенсоры на основе FRET, а также как спектральные индикаторы pH, вязкости и давления. Из-за изменений в структуре хромофора при протонировании флуоресцеин может быть использован для изучения ионной связи в протонодонорных биологических макромолекулах и полимерах. Благодаря протеканию трёхступенчатой диссоциации в водных растворах флуоресцеиновые красители (эозин, эритрозин) могут пребывать в дианионной, моноанионной, нейтральной и катионной формах и дополнительно иметь ряд таутомеров одного и того же ионного состояния. Из-за того, что протонирование/депротонирование зачастую происходит в хромофорной группе, подобные изменения самым радикальным образом сказываются на спектрах поглощения и испускания. В отличие от хорошо изученных спектров поглощения, спектры испускания не до конца понятны из-за их сильного перекрытия, а также переноса протона в электронно-возбуждённых состояниях.

Моделирование структуры, электронных и колебательных спектров дианионов и других протолитических форм флуоресцеина в разных растворителях широко представлено в литературе. Однако корректное сопоставление этих результатов с теоретическими связано с преодолением ряда проблем: широкие и зачастую перекрывающиеся вибронные полосы поглощения и испускания различных протолитических и таутомерных форм (рис. 1) затрудняют соотнесение экспериментальных и теоретических данных для чисто электронных переходов; различные протолитические и таутомерные формы могут присутствовать в растворе одновременно с различным вкладом; конкуренция излучательного процесса и переноса протона в возбуждённом состоянии может приводить к тому, что поглощает одна протолитическая форма, а излучает – другая. Для преодоления указанных

трудностей и повышения информативности совместного использования спектральных и теоретических методов приходится использовать новые подходы. В данной работе найден оптимальный по результативности квантовохимический способ расчёта молекулы флуоресцеина. Для определения количества флуоресцирующих ионных форм использован анализ распределения положения электронного перехода в широком диапазоне pH. С помощью линейной регрессии (рис. 2) между положениями максимумов поглощения и испускания экспериментальных и рассчитанных электронных переходов произведён выбор реализуемых экспериментально наборов таутомерных форм.

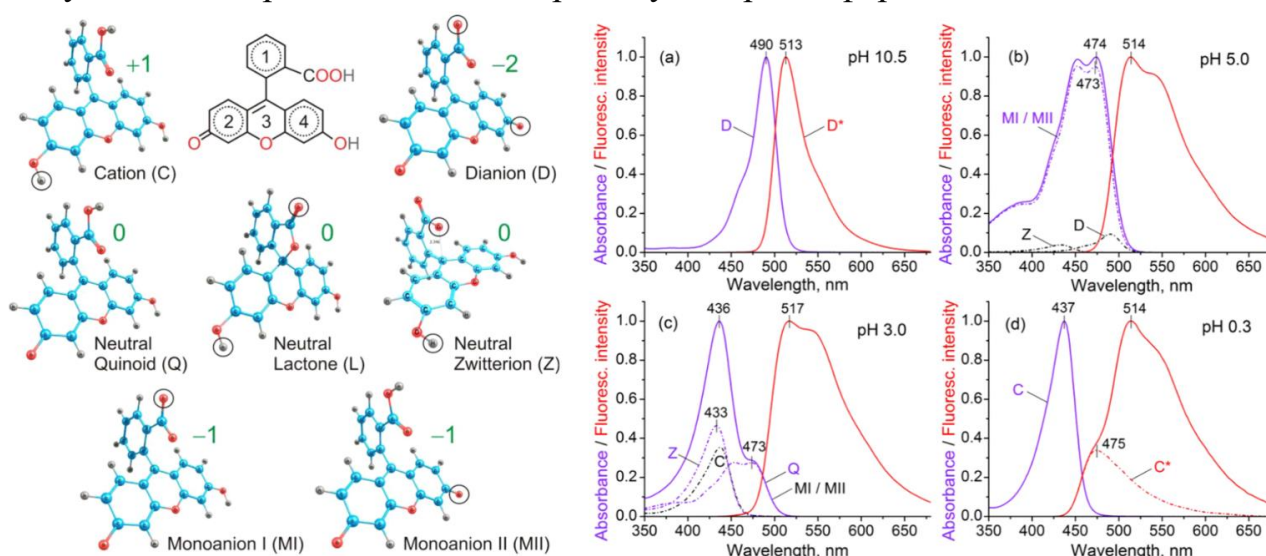


Рис. 1. – Структура ионных форм (слева) и экспериментальные спектры поглощения и испускания (справа) при различных значениях pH, теоретическое разложение комплексного спектра на индивидуальные таутомерные формы – пунктирные линии

Наличие нескольких максимумов и/или плеч в одном контуре (рис. 1) может свидетельствовать: 1) о присутствии колебательной структуры рассматриваемого электронно-колебательного состояния; 2) об одновременном существовании нескольких ионных и/или таутомерных форм с характерными максимумами; 3) о наложении высоковозбужденных электронно-колебательных состояний. Ситуацию с соотношением пиков испускания к различным ионным состояниям осложняет конкуренция излучательного процесса и переноса протона в возбуждённом состоянии, которая может приводить к тому, что поглощает одна протолитическая форма, а излучает – другая. В литературе нет единого мнения по поводу числа флуоресцирующих форм. Не вызывает сомнения положение максимума испускания дианиона на 513 нм (рис. 1). Спектр испускания катиона также может быть получен в «чистом» виде в более кислых растворах, чем pH 0.5, где пик катиона проявляется в виде плеча в районе 470 нм. Близость значений максимума для ионных форм, кроме D и C, может быть связана с тем, что широкий спектр испускания представляется собой совокупность спектров испускания нескольких ионных форм с различным квантовым выходом, из которых дианионная имеет максимальное значение.

Поиск равновесной геометрии основного и возбуждённого состояния проводили для всех таутомерных форм флуоресцеина в симметрии C_1 с помощью PCM/B3LYP/aug-cc-pVDZ, спектральные свойства считали с помощью метода TD-DFT. Для спектров поглощения наблюдается однозначное соотношение результатов расчёта и эксперимента во всех случаях. Для моноанионной формы таутомерам MI и

МII была предположительно сопоставлена одна и та же длина волны. В спектрах испускания однозначное соответствие экспериментальных и теоретических результатов было установлено для дианионной и катионной форм. На рис. 2 приведена зависимость экспериментальных длин волн поглощения D, MI, Q, Z, C и испускания D, C от расчётных, которая оказалась линейной с высоким линейным коэффициентом корреляции $R = 0,99$. Найденная линейная регрессия говорит о корректности единого теоретического подхода при описании различных ионных форм флуоресцеина. Одинаковые спектральные свойства в поглощении для Z и C форм обнаружены как в расчёте (412 нм), так и в эксперименте (436, 437 нм). Близкие спектральные свойства в поглощении показывают MI и Q формы: 448, 452 нм – расчёт (разница 4 нм), 474 и 477 нм – эксперимент (разница 3 нм), соответственно. Подобная разница (около 2 нм) была обнаружена в положении 00-перехода между моноанионной и нейтральной формами при совместном анализе спектров поглощения и испускания (рис. 2). Полученное согласие между электронной структурой, рассчитанными спектральными характеристиками и экспериментальными данными говорит об адекватности теоретического подхода.

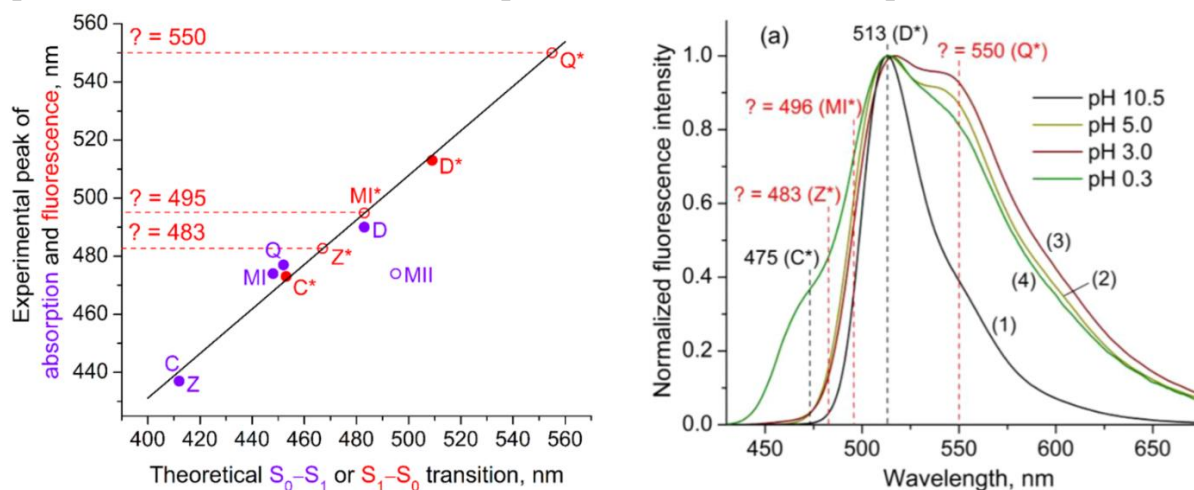


Рис. 2. – Корреляция между расчётными и экспериментальными значениями в спектрах поглощения (фиолетовые) и флуоресценции (красные) различных форм (слева) и наложение (справа) предсказанных длин волн для MI, Z, Q на экспериментальные спектры испускания при разных рН

Линейная регрессия может быть использована для прояснения «спорных» моментов, касающихся выбора таутомерных форм и экспериментальных значений электронных переходов. Например, известно, что из двух таутомерных форм моноаниона (MI, MII) экспериментально реализуется MI форма с длиной волны 474 нм. Точка, соответствующая форме MI, ложится на линию регрессии, что является дополнительным аргументом в пользу существования данной таутомерной формы. MII выпадает из линейной зависимости (рис. 2).

С использованием полученной линейной корреляции было предложено решение для определения экспериментального значения длин волн испускания MI, Q и Z («?» на рис. 2.). Определенные методом экстраполяции линейной зависимости длины волн испускания хиноида, моноаниона и цвиттериона составляют 549, 494 и 482 нм, соответственно. Линии 549 и 494 нм действительно присутствуют в сложном контуре испускания (рис. 2). Вклад полосы цвиттериона на 482 нм незначителен.

Резюмируя, можно сказать, что при $0,5 < \text{pH} < 6$, форму контура испускания можно интерпретировать как результат испускания различных ионных форм,

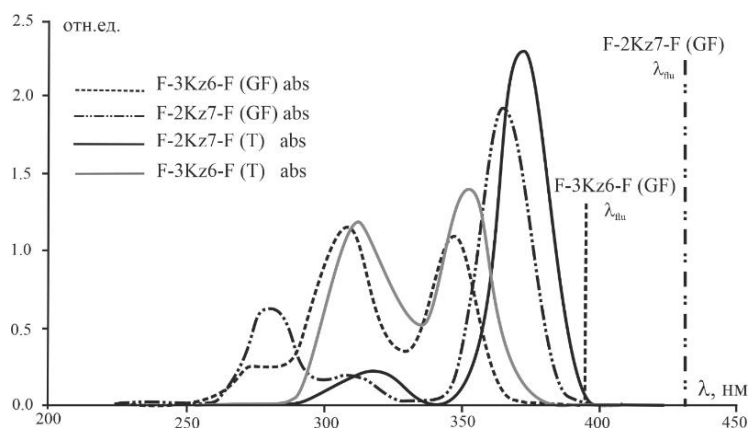
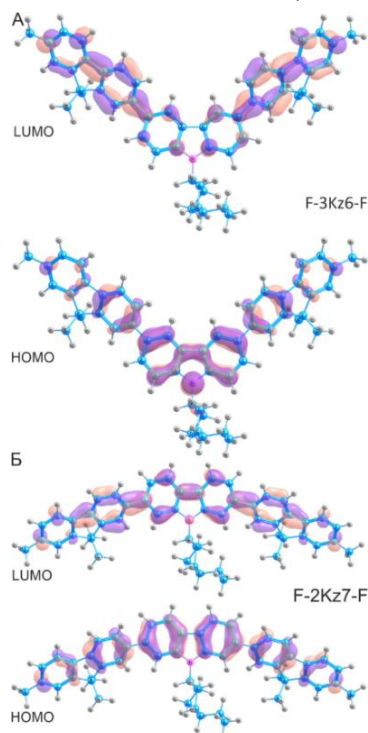
сформировавшихся как в результате прямого возбуждения, так и в результате переноса протона во флуоресцентном состоянии флуоресцеина. Так, уширение в области 495 нм можно отнести к присутствию MI формы. Пик в районе 550 нм можно соотнести с появлением хиноидной формы, а пик 474 нм при низких рН ($\text{pH} < 0,5$) с катионной формой. При этом доминирующей флуоресцентной формой в широком интервале рН остаётся дианионная форма с испусканием на 513 нм, положение которой во многом определяет максимум испускания смеси ионных форм.

По отработанной методике изучены спектральные характеристики ионных форм эозина и эритрозина. Наименее изученными среди флуоресцеиновых красителей являются эозин и эритрозин – содержащие тяжёлые атомы *Br* и *I*, у которых определенными считаются только дианионная форма. Данные красители интересны тем, что введение заместителей в общем случае снимает запрет и увеличивает интенсивность поглощения света, что наблюдается при галогензамещении водорода на бром и йод для флуоресцеиновых красителей. Наибольшая разница между геометрией молекулы в основном и возбуждённом состоянии заметна у хиноида и моноаниона II у которых происходит поворот карбоксильной группы относительно моноцикла 1, при этом моноцикл 1 поворачивается относительно трицикла. Это может быть объяснением того, что моноанион II и хиноид красителей имеют самую длинноволновую флуоресценцию.

Далее исследовано влияние сопряжения в цепи молекул сополифлуорена на фотофизические свойства. Сополифлуорены относятся к классу полимерных материалов. Они сочетают в себе важные полупроводниковые свойства, такие как люминесценция, электропроводность с привлекательными свойствами полимеров – эластичность, простота изготовления. Их оптоэлектронные свойства зависят от хромофорных компонентов, обладающих расширенными возможностями по сопряжению. Чтобы обеспечить высокую интенсивность белой электролюминесценции, содержание в сополимере люминофоров должно быть подобрано и выдерживаться с точностью до десятых долей процента. Это с точки зрения химического синтеза представляет сложную задачу, но квантовохимические расчёты позволяют выявить степень влияния различных факторов на оптические свойства полимера, и способствовать целенаправленному синтезу полимеров. Флуорен является основной повторяющейся частью в производных полифлуорена. Так как степень делокализации и пространственное расположение орбиталей в молекуле зависит от донорных или акцепторных свойств заместителей, и ширина запрещённой зоны может быть различна. Такой химический контроль над шириной запрещённой зоны непосредственно влияет на цвет молекулы, это достигается путём ограничения энергии света, которое молекула поглощает. Интерес к производным полифлуорена вырос из-за высокой квантовой эффективности люминесценции, термической стабильности и возможности регулировать цвет, все это достигается путём внедрения сопряжённых мономеров с небольшой шириной запрещённой зоны. Число исследований в этой области значительно возросло, из-за возможного применения сополифлуоренов в органических светоизлучающих диодах. Для органических диодов предпочтительнее всего использовать полифлуорены, потому что они являются единственным классом сопряжённых полимеров, которые могут излучать цвета, охватывающие всю видимую часть спектра, также они обладают высокой эффективностью и низким рабочим напряжением.

В работе стояла актуальная задача в исследовании оптических свойств эффективно люминесцирующих сопряжённых сополимеров на основе флуорена, а также влияние растворителя и места присоединения мономеров флуорен (F) – карбазол (Kz) на спектры поглощения и люминесценции. Поэтому на первом этапе происходило построение различных конформеров F-2Kz7-F и F-3Kz6-F (рис. 3, А и Б). Полученные структуры оптимизировали с использованием V3LYP/6-31(p,d). Спектры получали при помощи метода TD/V3LYP/6-31(p,d). Для расчёта длины волны излучения была оптимизирована геометрия молекулы в возбуждённом состоянии, а затем была рассчитана разница между основным и возбуждённым состоянием для данной атомной структуры, что, по сути, является длиной волны люминесценции.

Для того чтобы прогнозировать, как различное положение присоединения карбазола к флуорену влияет на оптические характеристики полимера, в работе строились ВЗМО и НВМО (рис. 3). В молекуле F-3Kz6-F электронная плотность ВЗМО локализуется в основном на карбазоле, однако в образовании НВМО основной вклад вносят электроны атомов флуорена, и лишь в незначительной степени хромофора, при этом электроны азота практически не участвуют в образовании НВМО (рис. 3А). У молекулы F-2Kz7-F в образовании ВЗМО в равной степени участвуют электроны атомов карбазола и флуорена. При образовании НВМО изменяется лишь характер связывания орбиталей. При таком распределении электронной плотности увеличено число подвижных носителей заряда, по сравнению с молекулой F-3Kz6-F, что приводит к снижению барьера для переноса электронов на низшею вакантную молекулярную орбиталь. Такое распределение приводит к понижению энергии как НВМО с $-0,80$ до $-1,16$ эВ, так и энергии ВЗМО с $-4,83$ до $-4,96$ эВ. При таком строении молекулы достигается наименьшая ширина энергетической щели $3,80$ эВ.



↑ Рис. 4. – Спектры поглощения (abs) и длина волны люминесценции (λ_{flu}) молекул F-2Kz7-F и F-3Kz6-F в газовой фазе (GF) и в толуоле (T)

← Рис. 3. – Вид граничных молекулярных орбиталей молекул F-3Kz6-F (А) и F-2Kz7-F (Б)

Рассчитаны спектры поглощения и люминесценции сополифлуоренов в вакууме и с учётом растворителя – толуола (рис. 4). Расчёты показали, что в молекуле с местом присоединения 3 и 6 максимум поглощения приходится 347 нм в вакууме, а в присутствии растворителя пик сдвигается на 6 нм. При этом интенсивность полос

поглощения увеличивается в присутствии толуола. Длина волны люминесценции молекулы составила 395 нм. Для сополифлуорена с местом присоединения карбазола в положении 2 и 7 максимум поглощения составил 366 нм в вакууме и 373 нм в толуоле (сдвиг пика на 7 нм), при этом интенсивность пиков так же возросла. Длина волны излучения в вакууме составила 431 нм.

Сравнение спектров в вакууме и в растворителе показывает, что для обеих молекул наблюдался незначительный батохромный сдвиг пиков поглощения. Это связано с тем, что взаимодействие растворителя и растворенного вещества, прежде всего, изменяет разность энергий между основным и возбуждённым состоянием.

Далее оценивалось влияние такого мономера в цепи сополифлуоренов как дицианофенантрена на фотофизические характеристики. Интерес к фенантрени вызван тем, что он является люминесцентным соединением с агрегационно-индуцированной эмиссией, он генерирует высокоэффективное излучение что находит практическое применение. Расчёты молекулы дицианофенантрена выполнены B3LYP и CAM-B3LYP (данный функционал использовали для проверки возможных процессов, связанных с переносом заряда) в базе сс-pVDZ.

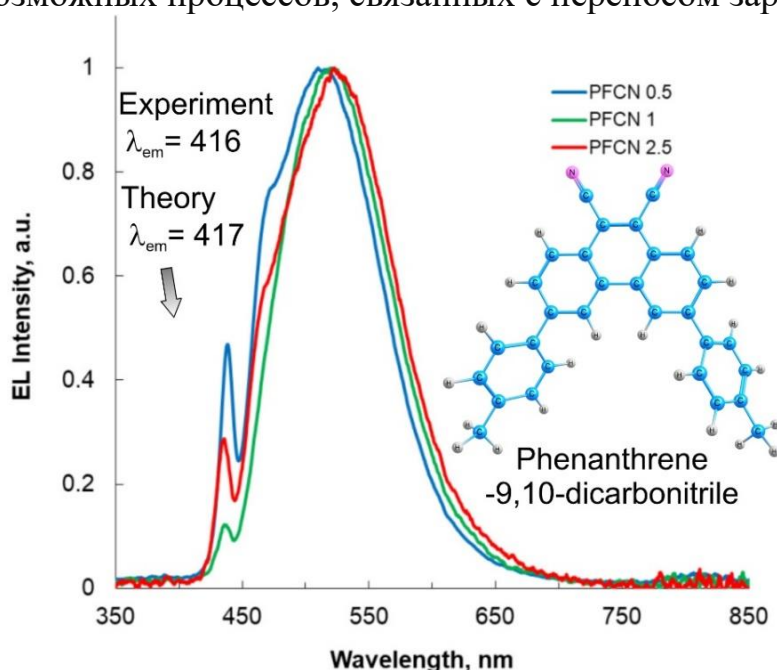


Рис. 5 – Электролюминесценция (EL-спектры) для серии сополифлуоренов с дицианофенантреновыми молекулами (PFCNx) и модель для расчёта.

Теоретические расчёты показывают, что в молекуле фенантрена в полимерной цепи присутствует перенос заряда, поэтому функционал CAM-B3LYP лучше описывает экспериментальные данные (417 нм рис. 5) и больше подходит для описания фотофизических свойств данной системы.

Экспериментальные спектры излучения синтезированных полимеров демонстрируют значительный перенос энергии от флуореновых сегментов к дицианофенантреновым единицам. Эти данные хорошо согласуются с теоретическими расчётами.

Расчёты показывают, что перенос заряда происходит в полимерной цепи от флуорена к фенантреновым молекулам. Молекулы фенантрена обладают более жёсткой структурой по сравнению с другими молекулами, и в полимерных излучающих устройствах на их основе наблюдается увеличение максимальной яркости с ростом содержания добавки в цепи. Таким образом данные заместители имеют большой потенциал для применения в светоизлучающих устройствах.

Изучено влияние органических лигандов на фотофизические процессы на примере нового металлоорганического люминофора *транс*-[Pb(DMTU-S)₄Cl₂]. Люминесценция металлоорганических соединений широко изучается на протяжении нескольких десятилетий. Как поглощение возбуждающего излучения, так и

люминесценция в этих материалах в основном сосредоточены на молекулярных орбиталях, обусловленных электронными состояниями ионов металла, а роль органических лигандов, в первом приближении, сводится к формированию контролируемого окружения ионов металла ns^2 . Использование процессов переноса энергии между органическими лигандами и ионами металла может расширить требования к длинам волн возбуждающего излучения.

В работе выбрано гетерогенное локальное окружение Pb, состоящее из хлора и серы. В качестве серосодержащего лиганда была взята N,N'-диметилтиомочевина. Здесь использовался гибридный подход. Сначала рассчитывалась геометрия кристаллической структуры в программе CRYSTAL 17 на основе полученных из экспериментальных данных по кристаллографии координат атомов с помощью V3LYP. Далее для моделирования спектров поглощения (программа GAMESS) создавался молекулярный кластер, состоящий из атома свинца, четырёх молекул DM TU, связанных со свинцом, и двух атомов хлора (рис. 6 а). В ходе оптимизации выявлена нестабильность первичного кластера, и для стабилизации хлора добавлены ещё 4 молекулы DM TU, которые связаны с ионами хлора водородными связями.

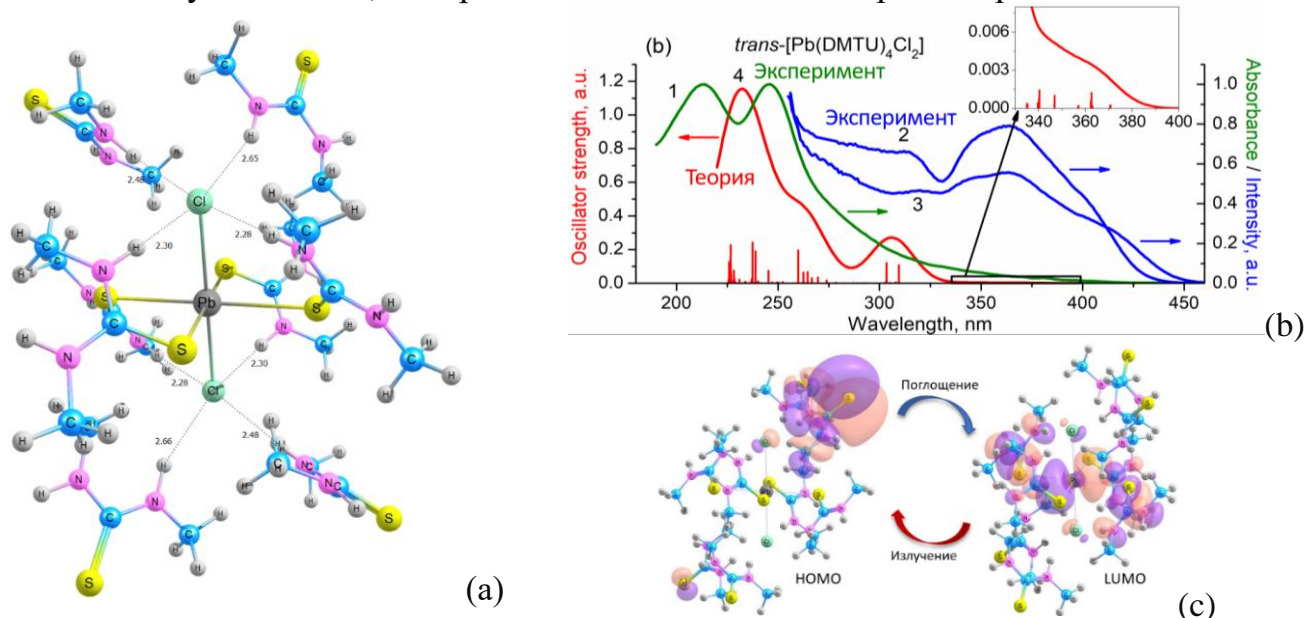


Рис. 6 – Металлорганический люминофор $trans$ -[Pb(DMTU-S)₄Cl₂]. (а) Модель кластера Pb(DMTU)₈Cl₂ для расчётов. (б) Экспериментальные спектры поглощения (1), экспериментального возбуждения (2, 3) и TD-DFT поглощения (4). Вставка: рассчитанное поглощение вблизи перехода НОМО-LUMO – (с).

Согласно расчётам, орбитали НОМО и НОМО-1 состоят из $3p$ -орбиталей иона хлора, а LUMO и LUMO+1 в основном обусловлены $6p$ -орбиталями иона свинца (рис. 6 б, вставка). Поэтому переход, приводящий к длинноволновому возбуждению, предположительно является переходом, соответствующим переносу электрона с орбиталей иона хлора в возбуждённое состояние иона Pb²⁺. TD-DFT расчёты указывают на довольно уникальную схему формирования последовательности полос поглощения, а именно, за счёт переходов с множества нижних занятых орбиталей на одни и те же вакантные.

Объединяя экспериментальные и теоретические результаты, можно сказать, что новое металлоорганическое соединение $trans$ -[Pb(DMTU-S)₄Cl₂] обладает перспективными фотолюминесцентными свойствами. При возбуждении на 365 нм обнаружен квантовый выход 91 %. Такой высокий квантовый выход указывает на

отсутствие заметного концентрационного тушения между ионами Pb^{2+} в структуре *транс*- $[Pb(DMTU)_4Cl_2]$. Расчёты TD-DFT подтверждают красное смещение полос поглощения в $Pb(DMTU)_4Cl_2$ по отношению к DMTU и указывают на довольно уникальную схему формирования последовательности полос поглощения, а именно, от множества нижних занятых орбиталей к одним и тем же виртуальным. Новый люминофор может быть перспективен для применений в фотонике.

Материалы данной главы представлены в работах 2, 9, 11, 14, 17, 23 из списка публикаций автора.

Третья глава посвящена исследованию наноструктур на основе углерода. Существует большой интерес к определению антиоксидантной активности лекарственных форм, биологически активных веществ и пищевых продуктов. Отличительной особенностью фуллеренов и большинства производных на их основе является низкая токсичность и способность выводиться из организма. В живых организмах непрерывно протекают реакции одноэлектронного восстановления, приводящего к формированию промежуточных продуктов восстановления молекулы кислорода. Образуемые таким образом химические соединения относятся к различным группам веществ как нерадикальной, так и радикальной природы, общим характерным свойством которых является высокая реакционная способность, вследствие чего они получили обобщённое название – активные формы кислорода (АФК или ROS). Они представляют собой серию промежуточных продуктов, которые образуются в процессе восстановления $O_2^{\cdot-}$, $\cdot OH$ и H_2O_2 , являясь сильными окислителями. Водорастворимые производные металлофуллеренов, содержащие гадолиний, являются перспективными кандидатами для новых контрастных агентов, используемых в магнитно-резонансной томографии для выявления рака на ранней стадии, из-за их высокой релаксирующей способности, предотвращающей их высвобождение в биокружение. Поиск перспективного антиоксидантного материала для биологических процессов на основе фуллеренолов $C_{82}O_xH_y$ является актуальной задачей. Для этого, в работе, находили равновесную геометрию фуллеренолов с атомом гадолиния внутри и разным количеством функциональных групп на поверхности. Исследовали электронную структуру, рассчитывали ИК-спектр и сравнивали его с экспериментом. Оценивали данные структуры с позиции реакционной способности, для чего рассчитывали химические индексы, взаимодействие с активными формами кислорода и возможным перспективным применением в магнитно-резонансной томографии.

Структура и колебательная спектроскопия валентных изомеров фуллеренола C_{82} . Перспективным методом определения функциональных групп замещения и их положения на фуллереновых клетках оказался совместный экспериментально-теоретический подход, основанный на сравнении экспериментальных ИК-спектров производных фуллерена с теоретическими. Гидроксирование углеродного каркаса проводится для увеличения растворения комплекса $Gd@C_{82}$. Хотя медицинскому применению $Gd@C_{82}$ и его производных посвящено немало исследований, определению атомной структуры функционализированного фуллерена $Gd@C_{82}$ уделено гораздо меньше внимания. В настоящее время описание атомной структуры фуллерена основано на предсказании устойчивости различных моделей методом теории функционала плотности без сопоставления с имеющимися экспериментальными структурными и спектроскопическими данными

Данный раздел посвящён анализу высокотемпературного синтеза и совместному экспериментальному исследованию спектроскопии поглощения в ИК-диапазоне с Фурье-преобразованием (ИК-Фурье) и теоретическому исследованию методом Density Functional Tight Binding [6] (DFTB3) различных комплексов $Gd@C_{82}O_xH_y$. Спектроскопия ИК-Фурье выявила неожиданную полосу поглощения в диапазоне энергий от 1600 до 1800 cm^{-1} , которая может быть отнесена к двойным химическим связям углерод-кислород.

Высокотемпературный синтез водорастворимых фуллеренов проводится в довольно жёстких условиях (кипячение в HNO_3 в течении нескольких часов и т.д. [7]). Это приводит к широкому спектру молекул фуллеренола с различным количеством и сочетанием кислородсодержащих функциональных групп. Что, в свою очередь, приводит к трудностям в определении атомной структуры с помощью рентгеновской дифракции электронов. Поэтому для верификации структур применяются различные косвенные методы, но которые не дают прямого ответа об атомном строении фуллеренолов. Для аттестации водорастворимых фуллеренов целесообразно использовать ИК-спектроскопию и рентгеновскую фотоэлектронную спектроскопию (XPS). Метод ИК-Фурье спектроскопии позволяет определить функциональные группы, а XPS даёт возможность рассчитать количество видов связей между атомами углерода и кислорода. Анализ полученных данных даёт возможность рассчитать приблизительные атомные концентрации различных видов углерода и кислорода с различными типами связей и окислительными состояниями.

Определённые полосы в экспериментальном ИК-Фурье спектре [7] (рис. 7 C-C 1554 cm^{-1} ; C=C 1621 cm^{-1} ; C=O 1703 cm^{-1} и C-O 1050-1150 cm^{-1}) позволяют предположить, что на поверхности углеродной клетки фуллеренола C_{82} могут быть образованы и координированы карбонильные, эпоксидные, гидроксильные -ОН и карбоксильные -ООН группы. Атомистические теоретические модели возможных изомеров фуллеренола C_{82} должны учитывать, что целостность родительской фуллереновой клетки может быть нарушена появлением карбонильных групп C=O и карбоксильных групп -ООН, координированных к поверхности молекулы. Поэтому важно контролировать, чтобы молекула фуллерена не разрушалась, т.е. не распадалась на различные виды и фрагменты при оптимизации геометрии. В то же время при расчёте ИК-спектров гадолинием можно пренебречь, так как концентрация одного атома очень мала по сравнению с остальными и колебания иона гадолиния находятся в длинноволновой области спектра, и его характерные линии слабо или совсем не видны на экспериментальном спектре.

Стояла цель – сравнить влияние двух гадолиний содержащих фуллеренов с различным, примерным количеством кислородсодержащих заместителей – 20 и 42 ($Gd@C_{82}O_{20}H_{14}$ и $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$, соответственно) на биологическую активность.

Для проверки связи между биоэффектами и структурными особенностями фуллеренов применены теоретические расчёты. При этом особое внимание уделялось количеству карбоксильных групп на поверхности углеродной клетки фуллерена. Различные комбинации типов и количества функциональных групп могут приводить к различным механизмам в биологических системах. Эти группы способны в большей степени влиять на полярность среды, чем другие избыточные кислородные заместители. Предполагается, что это приведёт к активационной способности и меньшей токсичности $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$, его большей проникающей способности через

клеточную мембрану, сбалансированию содержания ROS в бактериальных суспензиях и меньшей агрегации в водной среде. Экспериментально выявлены различия в биологическом действии двух Gd-содержащих фуллеренолов, сходных по размеру углеродного каркаса (C_{82}), но имеющих разное количество кислородсодержащих групп на поверхности: 20 и 42. Поэтому для объяснения различного поведения построены модели фуллеренолов $C_{82}O_xH_y$, где $x=20$; $y=14$ и $x=42$; $y=32$. Эти модели соответствуют фуллеренам ($Gd@C_{82}O_{20}H_{14}$ и $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$, соответственно).

Модели фуллеренолов были построены для двух комплексов с различным содержанием атомов кислорода и водорода – $C_{82}O_{20}H_{14}$ ($Gd@C_{82}O_{20}H_{14}$, рис. 7) и $C_{82}O_{42}H_{32}$ ($Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$, рис. 7). Для фуллеренола $C_{82}O_{20}H_{14}$ были построены два валентных изомера (I_1 , I_2), а для фуллеренола $C_{82}O_{42}H_{32}$ – один. Атомные структуры полученных моделей были оптимизированы с помощью DFTB/3ob-3-1. Для равновесных геометрий были рассчитаны ИК-спектры (рис. 7). Фуллерен $Gd@C_{82}$ в симметрии C_{2v} был взят в качестве отправной точки для построения различных структурных моделей ($Gd@C_{82}O_xH_y$). Для построения модели $Gd@C_{82}O_{20}H_{14}$ соотношение гидроксильных (-OH) групп и кислорода было выбрано $\sim 1:3$, в согласии с экспериментальными данными, общее число атомов кислорода составило 20. Структура металлофуллерена $Gd@C_{82}$ имеет пространственную группу C_{2v} , поэтому для расчётов 20 атомов кислорода были распределены симметрично по углеродной обложке, а затем к атомам кислорода были добавлены 14 атомов водорода. Далее рассчитаны два валентных изомера $C_{82}O_{20}H_{14}$, которые отличались составом и количеством функциональных групп. Первый изомер $C_{82}O_{20}H_{14}$ (I_1) содержал 14 гидроксильных (-OH) и 6 карбонильных (C=O) групп (рис. 7), распределённых в виде восьми пар карбониллов и гидроксиллов, а также двух пар гидроксиллов, присоединённых к соседним атомам углерода. В ходе оптимизации геометрии изомера I_1 все карбонильные группы были преобразованы в эпоксидные, сохранив атомную структуру углеродной клетки. В результате равновесная структура изомера I_1 включала 14 гидроксильных (-OH) и 6 эпоксидных (C-O-C) групп (рис. 7).

Атомная структура $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$ моделировалась так же, как и в случае $C_{82}O_{20}H_{14}$. По всей поверхности углеродной клетки были распределены симметрично 42 атома кислорода. Далее к атомам кислорода присоединён водород, в результате чего образовались различные функциональные группы (гидроксильная, карбонильная и карбоксильная). Для данного соединения полоса в ИК-Фурье спектре при 1700 см^{-1} указывает на карбоксильную группу, поэтому построены две карбоксильные группы симметрично на противоположных сторонах углеродной клетки. В результате в модели фуллеренола $C_{82}O_{42}H_{32}$ оказалось 30 гидроксильных (-OH), 8 эпоксидных (C-O-C) и 2 карбоксильных (-COOH) функциональных групп (рис. 7). Сравнение экспериментального ИК-Фурье спектра (рис. 7) с теоретическими данными показывает хорошее согласие между спектрами в области $850\text{-}1350\text{ см}^{-1}$. ИК-спектр имеет характерные полосы в областях $1600\text{-}1670\text{ см}^{-1}$ (углеродная клетка) и $1690\text{-}1720\text{ см}^{-1}$ (группы -COOH) (рис. 7). Таким образом, в соединении ($C_{82}O_xH_y$, $x = 42$ $y = 32$) должны присутствовать карбоксильные группы. Сравнение экспериментальных ИК-Фурье спектров (рис. 7) и теоретических ИК-спектров (рис. 7) показывает хорошее согласие между спектральными линиями в области $900\text{-}1300\text{ см}^{-1}$, показывающими колебательные линии эпоксидных, C-O, C-C и C=C групп (рис. 7).

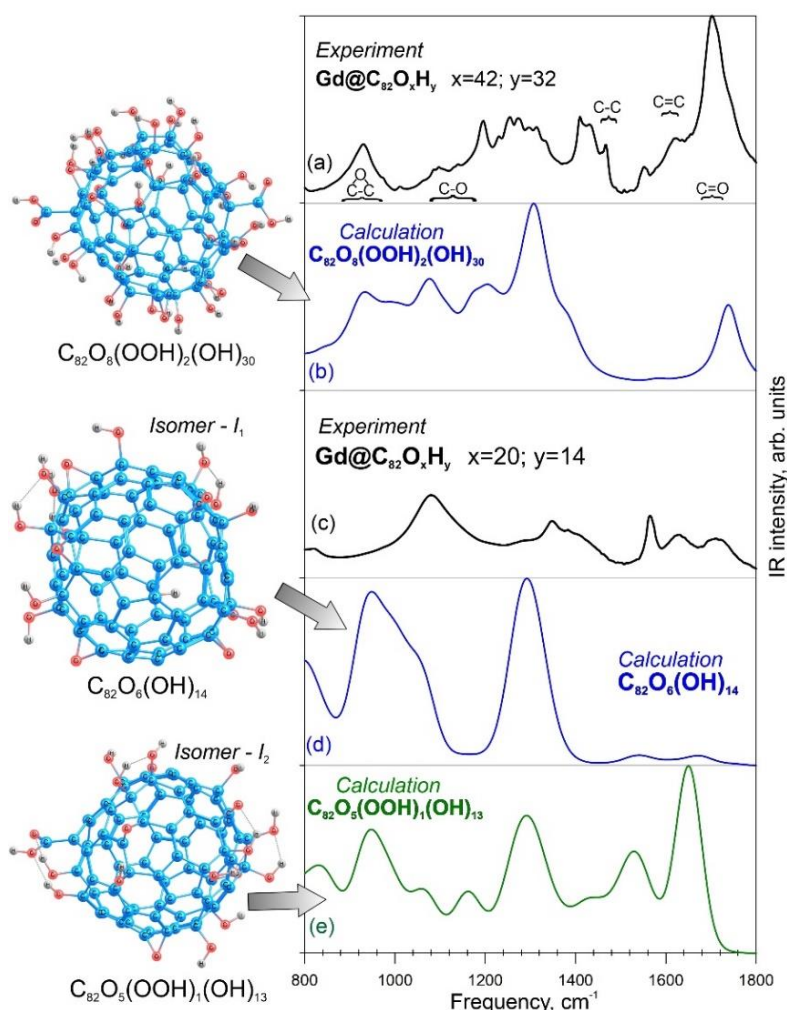


Рис. 7 – Атомные структуры возможных валентных изомеров $Gd@C_{82}O_xH_y$ и экспериментальные и рассчитанные ИК-спектры. Все пояснения на рисунке и в тексте.

Основное различие между двумя молекулами ($Gd@C_{82}O_{20}H_{14}$ и $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$) заключается в наличии карбоксильных групп (рис. 7). Это приводит к различным физико-химическим свойствам двух фуллеренолов. Возможно, дополнительные карбоксильные группы увеличивают электронное сродство ядра $Gd@C_{82}$. Gd -содержащие фуллерены имеют ионную структуру; внутренний парамагнитный ион Gd^{3+} заключён в отрицательно заряженную углеродную оболочку, образуя дипольный комплекс с переносом заряда $Gd^{3+}@C_{82}^{3-}$. Дополнительные карбоксильные группы способны в большей степени влиять на полярность биосреды.

Таким образом, дополнительное количество кислородсодержащих групп на поверхности $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$ с участием карбоксильных групп наделяет фуллеренол особой химической, биохимической и микробиологической активностью по сравнению с $Gd@C_{82}O_{20}H_{14}$. Структурные особенности служат основанием для предположений о меньшей токсичности и активационной способности фуллеренола $Gd@C_{82}O_{42}H_{32}$, его большей проникающей способности через клеточную мембрану и агрегации в водной среде.

Далее для оценки антиоксидантных свойств фуллеренолов были рассчитаны молекулярные структуры фуллерена C_{82} , эндоэдрального комплекса $Gd@C_{82}$ и

Изомер I_1 , содержащий только гидроксильные и эпоксидные функциональные группы, демонстрирует наилучшее согласие между расчётными и экспериментальными ИК-Фурье спектрами ($850-1350\text{ см}^{-1}$ рис. 7). Для изомера I_2 (с карбоксильной группой) наблюдается сходство между теоретическими и экспериментальными ИК-спектрами. Однако в теоретическом спектре, в отличие от экспериментального, присутствует интенсивная полоса при 1700 см^{-1} (рис. 7). Можно предположить, что в соединении $C_{82}O_{20}H_{14}$ отсутствует карбоксильная группа.

По результатам расчётов различных моделей фуллеренов можно сделать вывод, что в процессе синтеза может образовываться несколько типов фуллеренолов.

молекул фуллеренолов с общей формулой $Gd@C_{82}O_xH_y$ а также электронные характеристики молекулы кислорода с разными мультиплетностями – m и зарядами – z ($O_2^- m=2, z=-1$; $O_2^0 m=1, z=0$; $O_2^+ m=3, z=0$); молекулы пероксида водорода ($H_2O_2 m=1, z=0$; $HOO^- m=2, z=-1$). Модели молекул фуллеренов и их производных были сконструированы (рис. 8) и оптимизированы в рамках SMD/MN15/def(2)-SVP и def(2)-SVP_ECP для Gd. Основное спиновое состояние $Gd@C_{82}$ является результатом антиферромагнитного внутримолекулярного обмена связи между атомом гадолиния со спином $S_{Gd}=7/2$ и $S_{C_{82}}=1/2$ и с общим спином комплекса $S_{Gd@C_{82}}=6/2$, что хорошо согласуется с ионной моделью $Gd^{+3}@C_{82}^{-3}$.

Данные по энергии высшей занятой и низшей вакантной молекулярных орбиталей исследуемых структур в растворителе, а также величина энергетической щели ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$) представлены на рис. 8. Для сопоставления, были рассчитаны атом гадолиния с мультиплетностью 8. ВЗМО орбиталь преимущественно находится на атомах углерода фуллеренола (рис. 8 б, в, г), тем самым сохраняется общий высокий магнитный момент молекулы. Орбитали ВЗМО фуллеренола $C_{82}O_{24}H_{12}$ располагаются в боковой части молекулы, а НВМО орбитали на нижней части молекулы (рис. 8, б). В присутствии гадолиния в изомере а- $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$, ВЗМО орбитали локализовались в верхней части молекулы там, где находится атом гадолиния. При этом НВМО орбитали стали располагаться преимущественно на противоположной стороне молекулы (рис. 8, в).

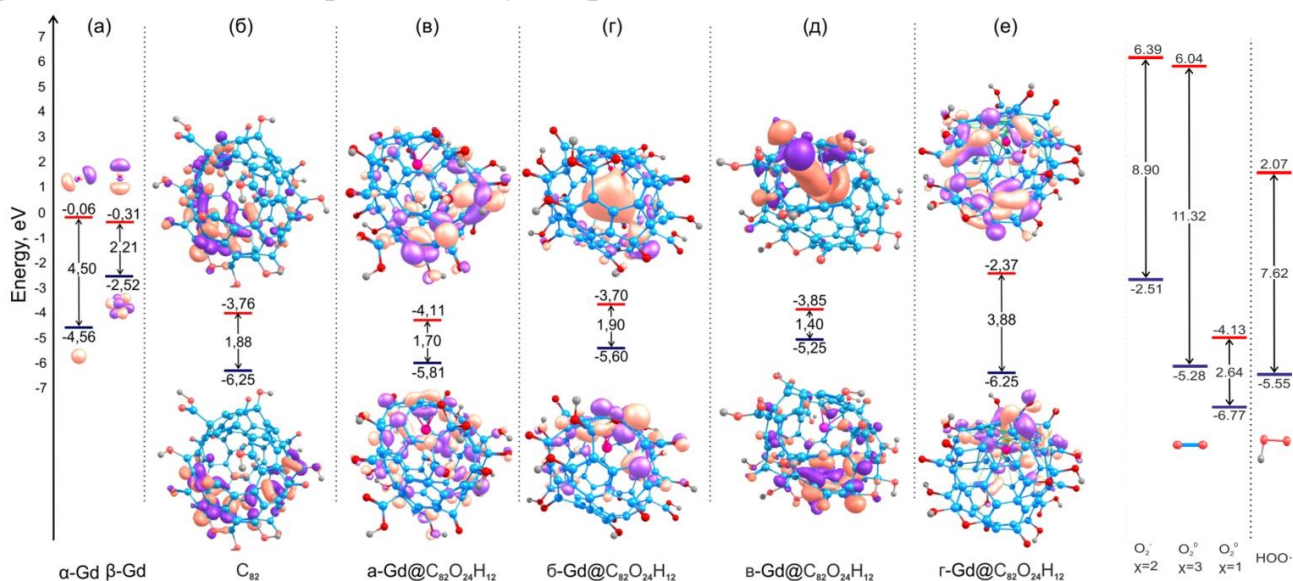


Рис. 8 – Диаграмма граничных молекулярных орбиталей рассчитанных структур. (а) Gd, (б) $C_{82}O_{24}H_{12}$, (в-е) изомеры $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$, и O_2^0 , O_2^- и HOO^+

ВЗМО орбиталь а- $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$ сместилась вверх по энергии на 0,44 эВ (с -6,25 на -5,81 эВ), НВМО орбиталь сместилась вниз по энергии на 0,35 эВ (с -3,76 на -4,11 эВ), энергетическая щель уменьшилась на 0,79 эВ (с 2,49 до 1,70 эВ) относительно «чистого» фуллеренола $C_{82}O_{24}H_{12}$ (рис. 8, б, в). Изменение положения гадолиния привело к перемещению молекулярных орбиталей вверх по энергии. Так ВЗМО орбиталь для структуры б- $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$ сместилась на 0,65 эВ (с -6,25 на -5,60 эВ), а НВМО на 0,06 эВ (с -3,76 на -3,70 эВ) относительно $C_{82}O_{24}H_{12}$ (рис. 6, б, г). ВЗМО орбиталь в- $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$ сместилась вверх по энергии на 1 эВ (с -6,25 на -5,25 эВ), а НВМО сместилась вниз на 0,09 эВ (с -3,76 на -3,85 эВ) относительно $C_{82}O_{24}H_{12}$ (рис. 6, б, г). Для изомера г- $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$ ВЗМО орбиталь не изменилась по энергии,

а НВМО сместилась вверх на 1,39 эВ (с -3,76 на -2,37 эВ), энергетическая щель увеличилась на 2 эВ (с 1,88 на 3,88 эВ) относительно $C_{82}O_{24}H_{12}$ (рис. 8, б, е).

В целом можно сделать вывод, что молекула $Gd@C_{82}O_{24}H_{12}$ имеет хорошее сродство к активным формам кислорода и присутствие иона гадолиния в углеродном каркасе положительно влияет на реакционные свойства молекул, что согласуется с экспериментальными данными [1 из списка работ автора].

Материалы данной главы представлены в работах: 1, 4, 10, 22 из списка автора.

Четвёртая глава посвящена исследованию молекул феромонов с помощью теории функционала плотности для анализа поведения лесных насекомых. Как известно передача информации в мире насекомых осуществляется с помощью пахучих веществ – феромонов. Наибольший интерес представляет исследование половых феромонов, используемых насекомыми при поиске партнёра для спаривания. Практическое применение половые феромоны находят в основном в области контроля численности популяций насекомых и для борьбы с насекомыми-вредителями в сельском хозяйстве и в лесозащитных мероприятиях. Важным критерием эффективности химической коммуникации является наличие шума в информационном канале. Для минимизации шума необходимы механизмы дезактивации феромонных молекул через определенное время нахождения их в воздухе. Причиной разрушения феромонных молекул во внешней среде может быть воздействие таких факторов как солнечное излучение, повышенная температура, химическое взаимодействие с веществами-компонентами воздуха и т.д. Поэтому расчёты были направлены на то, чтобы оценить устойчивость феромонов к воздействию различных факторов среды с помощью расчёта спектральных характеристик молекул насекомых-вредителей, с последующим анализом данных.

Для выявления механизмов феромонной коммуникации и для выработки рекомендаций по борьбе с вредителями хотелось бы иметь информацию как структурные характеристики влияют на их физические свойства. В этой связи применение теоретических расчётов на основе функционала плотности выглядит целесообразным. Очевидно, что огромное видовое разнообразие насекомых, многокомпонентный состав феромонов, сложные и дорогие методики получения феромонов из насекомых в лабораторных условиях приводят к необходимости разработки теоретического подхода для анализа феромонной коммуникации. Для этого, в работе, рассчитывались и анализировались структурные и фотофизические характеристики молекул феромонов для оценки устойчивости к факторам среды.

Выбор видов насекомых определялся актуальностью борьбы с ними в регионах России. Поэтому изучены феромоны чешуекрылых: *Lymantria dispar* – феромон непарного шелкопряда; *Dendrolimus sibiricus* – феромоны сибирского шелкопряда; *Dendrolimus pini* – феромоны соснового шелкопряда; *Geometridae* – феромоны пядениц (рис. 9). И феромоны жёсткокрылых *Ips typographus* L. – короед-типограф; *Monochamus urussovi* Fish. – чёрный пихтовый усач; *Monochamus galloprovincialis* Oliv. – чёрный сосновый усач (рис. 9).

Феромоны чешуекрылых насекомых, представляют собой углеводороды нормального строения и их производные, относящиеся к непредельным спиртам, альдегидам, эпоксидам, сложным эфирам. Базу данных www.pherobase.com брали за основу при построении молекул, для соответствующих насекомых. Строение данных молекул позволяет вращение вокруг сигма связей разных частей молекулы что может

приводить к большому числу конформеров, поэтому для конформеров проводили поиск равновесной геометрии и для дальнейших расчётов фотофизических процессов были отобраны структуры с минимальной энергией. Далее рассчитывался спектры поглощения, и анализировались атомные и электронные структуры возбуждённых молекул. Полученные данные сопоставлялись с особенностями поведения насекомых. Анализ атомной и электронной структуры для основного и возбуждённого состояния показал, взаимосвязь между строением молекул и происходящими изменениями в фотофизическом состоянии молекул.

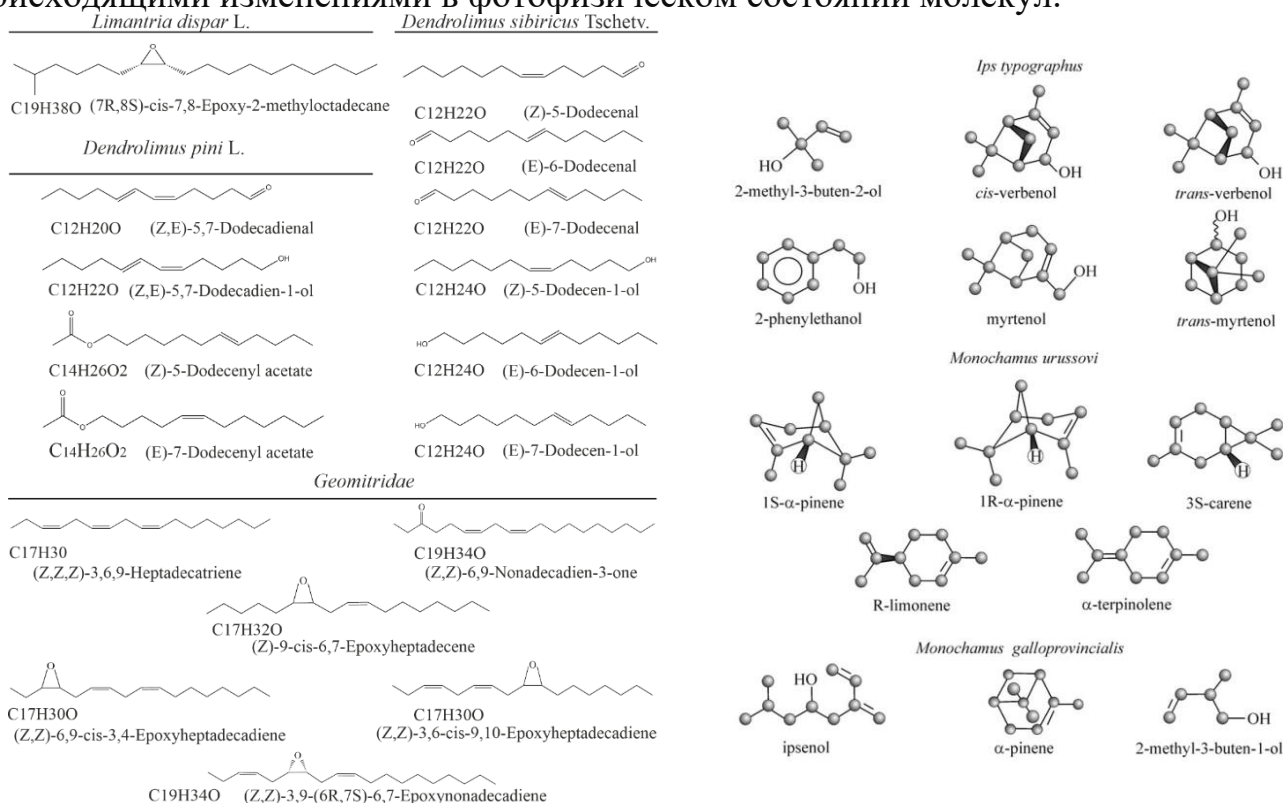


Рис. 9 – Изученные феромоны чешуекрылых (слева) и жёсткокрылых (справа)

Воздействие радиации на молекулы феромонов приводит к изменению геометрии молекул. Например, расчёты показали, что изменяются длины связей, которые расположены вблизи функциональных групп. Значения длин двойной связи изменяются в среднем на 0,08 Å. Происходит перераспределение электронной плотности в молекуле, приводящее к изменению значений длин связи и углов: длина связи C5-C6 и C7-C8 увеличиваются с 1,34 Å до 1,42 Å ($\Delta=0,08$ Å), длина связи C6-C7 уменьшается с 1,45 Å до 1,36 Å ($\Delta=0,09$ Å) (рис. 10). Таким образом, меняется порядок связи между атомами, вместо двойной связи образуется полуторная. При возбуждении молекулы диспарлюра (непарный шелкопряд) связь C7-C8 увеличивается с 1,50 до 2,30 Å ($\Delta=0,80$ Å), а угол C7-O-C8 изменился с 62,8° до 116° ($\Delta=53,2^\circ$) (рис. 10). Разрушение эпоксидного кольца и, как следствие, дезактивация феромона может привести к тому, что не будет происходить связывание молекулы с рецептором насекомого.

На рис. 10 представлена энергетическая диаграмма рассчитанного пути реакции молекулы феромона Непарного шелкопряда (диспарлюр) с водой. Видно, что взаимодействие возбуждённой молекулы с водой происходит без энергетического барьера. Это объясняется тем, что при поглощении молекулой энергии в функциональной группе увеличиваются связи между атомами (рис. 10) и система переходит в другое положение на поверхности потенциальной энергии, где барьер

реакции может быть меньше или совсем отсутствует. Аналогичным образом наблюдается и для других молекул

Данные, полученные с помощью теоретических расчётов, позволяют связать с поведением данного вида насекомых. В отличие от большинства бабочек, самцы непарного шелкопряда летают в течение всего дня до позднего вечера. Для распространения информации на определённом расстоянии самки должны феромон вырабатывать днём, а распространение сигнала будет происходить, когда солнечная радиация высока. Поэтому молекула диспарлюра должна иметь устойчивость к солнцу. Это согласуется с расчётом максимумов поглощения диспарлюра. Возбуждение молекулы диспарлюра происходит в дальней части ультрафиолетового спектра. При этом дезактивации не нужных феромонных молекул может происходить через химические реакции с веществами находящимися в воздухе.

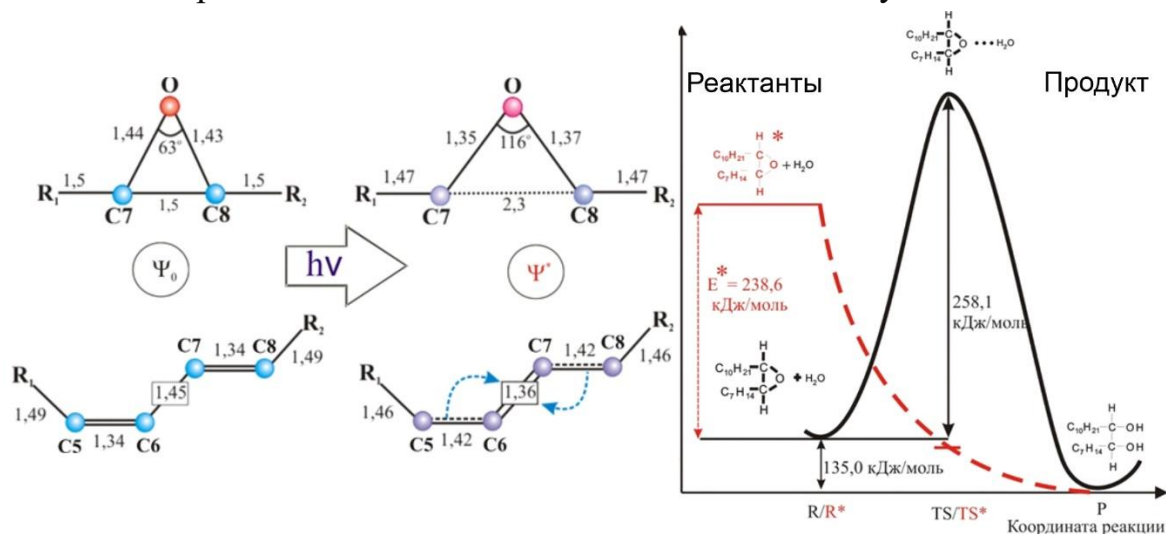


Рис. 10 – Фотофизические процессы вблизи функциональных групп и зависимость энергии от координаты реакции молекулы диспарлюра с водой. Основное состояние – сплошная, возбуждённое состояние – пунктирная линия

В большинстве случаев воздействие света на молекулы феромона Сибирского и Соснового шелкопряда должно приводить к увеличению реакционной способности молекулы, т.к. происходит либо уменьшение энергии активации реакции, либо исчезновение энергетического барьера, что повышает способность исследуемых соединений взаимодействовать с веществами, содержащимися в воздухе. Молекулы данных феромонов к середине светового дня полностью исчезают. Таким образом, наблюдается хорошая корреляция между расчётными данными и данными о характерном времени жизни феромонов.

Материалы данной главы представлены в работах 18, 19, 21, 26 и в монографиях 1 и 2 из списка публикаций автора.

Пятая глава посвящена исследованию процессов биолюминесценции с помощью теории функционала плотности. В настоящее время биолюминесцентные белки являются основой многих широко используемых методов анализа. Методы с применением биолюминесцентных белков позволяют измерять вещества в концентрациях ниже 10^{-18} моля. Биолюминесцентные методы широко используются в клеточной биологии и экологии для мониторинга внутриклеточных процессов и загрязнения окружающей среды, а также в медицинской диагностике и исследованиях онкологических заболеваний. Значительный прогресс в понимании механизма биолюминесценции и роли отдельных аминокислот белка в этом процессе

был достигнут после определения пространственных структур Ca^{2+} -регулируемых фотопротеинов. Однако 3D структура белка обеспечивает информацию только о статическом состоянии и о аминокислотах активного центра. Какие изменения происходят непосредственно в ходе реакции, остаётся неизвестным. Восполнить этот пробел позволяют современные методы расчётов на основе функционала плотности. Белок обелин – Ca^{2+} -регулируемый билюминесцентный фотопротейн из организма *Obelia Longissima*. *Obelia* известны яркой билюминесценцией [8]. Обелин представляет собой одноцепочный полипептид с молекулярной массой 22 кДа, составленный из 195 аминокислот, с тремя связывающими Ca^{2+} участками [8]. Окислительное декарбоксилирование целентеразина (CLZ) в обелине происходит через несколько стадий. Депротонирование 2-гидропероксицелентеразина (2HP-CLZ) приводит в конечном счёте к продукту целентерамиду (CLM), выделяя CO_2 . Механизм билюминесценции, предложенный в работах [9] в настоящее время считается наиболее правдоподобным.

Шимомура и Тераниши [10] провели исследование флуоресценции CLM в растворителях с различной полярностью. Они предположили, что CLM может формировать четыре вида возбуждённых состояний. Экспериментально очень трудно, если вообще возможно, установить какая именно ионная форма является эмиттером в билюминесцентной реакции и при флуоресценции Ca^{2+} -разряженного фотопротеина. Поэтому было проведено множество исследований для определения возможной формы эмиттера и процесса его образования. В работе при моделировании процесса флуоресценции были проверены все возможные ионные формы целентерамида, для которых были рассчитаны спектры поглощения и флуоресценции. Депротонирование фенольной группы, особенно в возбуждённом состоянии, явление достаточно распространённое. Поэтому образование фенолята по сравнению с образованием амид аниона и дианиона является более вероятным. Пиразин, как резонансная форма фенолят-аниона, может образоваться, когда фенольная группа долгое время находится в депротонированном состоянии за счёт перестройки химических связей в целентерамиде.

Расчётные длины волн флуоресценции в вакууме значительно расходятся с экспериментальными значениями для нейтральной формы целентерамида (CLM), амид-аниона (CLM-Amid) и пиразин-аниона (CLM-pyr) (табл. 1). Поэтому в кластерную модель были включены аминокислоты субстрат-связывающей полости, исходя из предположения, что аминокислотное окружение оказывает существенное влияние на возбуждённое состояние целентерамида. При моделировании системы аминокислотное окружение было зафиксировано и играло роль электростатического поля. Для расчёта было взято аминокислотное окружение целентерамида из кристаллической структуры Ca^{2+} -разряженного фотопротеина обелина (PDB код 2F8P). Рассчитывали молекулу целентерамида (~50 атомов) и её ближайшее аминокислотное окружение – около 550 атомов.

При расчёте структур в вакууме и в аминокислотном окружении явно проявляются различия в их геометрии. Длины связи при расчёте в вакууме и в аминокислотном окружении практически одинаковы, но заметно изменяются углы между радикалами субстрата. Эти отклонения приводят к тому, что длины волн флуоресценции для структур, оптимизированных в вакууме и в аминокислотном окружении, сильно отличаются (табл. 1). В связи с этим, можно сказать, что выработанный подход для

расчёта больших систем с детальным исследованием активного центра молекул позволяет на хорошем теоретическом уровне проанализировать атомную и электронную структуры системы, а также, в будущем, моделировать возможные химические превращения которые происходят в активном центре.

Табл. 1. Рассчитанные и экспериментальные [10] длины волн флуоресценции различных ионных форм целентерамида в условиях газовой фазы (ГФ) и аминокислотного окружения (АО). TD/B3LYP/6-31(d). * – модель, обсуждается ниже

Ионная форма	(ГФ), λ , нм	(АО), $E_{пер}$, эВ	(АО) λ , нм	Эксп. λ нм
CLM	329	3,30	375	390 – 410
CLM ²⁻	483	3,25	382	?
CLM-Amid	479	2,86	434	435 – 458
CLM-Pirazine	379	2,31	538	530 – 565
CLM-Phenol*	-	2,48	499	480 – 490

Из табл. 1 видно, что длины волн CLM и CLM–amid близки к экспериментальным значениям, полученным для этих форм в различных растворителях, но не соответствуют экспериментальным значениям для флуоресценции Ca²⁺-разряженного обелина ($\lambda_{max} = 510$ нм). Таким образом, эти формы не подходят на роль эмиттера, т.к. их энергии излучения значительно больше, чем энергия максимума флуоресценции (2,40–2,50 эВ). Расчёт пиразин-аниона показывает энергию излучения 2,30 эВ (538 нм), следовательно, пиразин также не годится на роль эмиттера флуоресценции обелина. Так как при оптимизации фенолят структурно переходит в пиразин-анион, его атомную равновесную структуру невозможно получить была построена модель, основанная на следующих приближениях: энергия, полученная от внешнего источника, идёт на перемещение протона; на возбуждение продукта тратится энергия около 3.5 эВ, часть которой идёт на внутримолекулярные изменения. Моделирование проводили следующим образом. Протон помещали в различные положения между двумя крайними позициями, расстояние между которыми составляло 2,42 Å. В каждом положении отдельно проводили расчёт основного и возбуждённого состояний (рис. 11, табл. 2).

Данная схема позволяет смоделировать процесс образования комплекса с переносом протона, который, образуется при биолюминесценции Ca²⁺-регулируемых фотопротеинов. Из расчётов видно, что положение протона сильно влияет на длину волны излучения. Сложность при моделировании процессов переноса протона состоит в том, что в расчётах мы не можем получить точно геометрию возбуждённого состояния и электронную структуру, т.к. в данном случае геометрия является неравновесной, и система стремится перейти в состояние с оптимальной геометрией. При этом происходят мгновенные изменения зарядов на кислороде целентерамида и азоте гистидина. Расстояние 0,92 Å между кислородом и протоном соответствует равновесной геометрии основного состояния нейтральной формы целентерамида. Энергия перехода в данном состоянии 3,3 эВ (375 нм). Полученная энергия тратится на перемещение протона и возбуждение системы. Экспериментально излучение системы происходит в районе 2,5 эВ (~500 нм), что в наших расчётах соответствует положению протона посередине между целентерамидом и гистидином (~1,65 Å). Нахождение протона на расстоянии больше 1,8 Å, показывает энергию перехода в

районе 1,5-2,0 эВ (~600-700 нм). В спектре флуоресценции данные длины волн не наблюдаются, это связано с тем, что перемещение на расстояние более 1,8 Å требует дополнительных затрат энергии. Данная модель показывает, что описание процесса флуоресценции Ca^{2+} -разряженного обелина должно учитывать перемещение протона между целентерамидом и гистидином. Таким образом, эмиттером, как и в случае биолюминесцентной реакции, может являться комплекс с переносом протона.

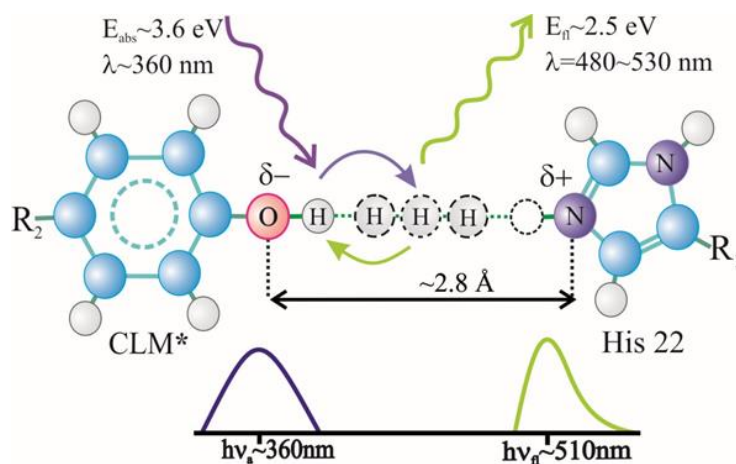


Рис. 11 – Моделирование процесса переноса протона между CLM и His 22

Поскольку процесс излучения спонтанный, протон может возвращаться к целентерамиду с разных позиций, и это приводит к уширению пика флуоресценции. Таким образом, процесс флуоресценции Ca^{2+} -разряженного обелина (возможно и других фотопротеинов) хорошо моделируется перемещением протона от кислорода фенольной группы CLM до азота His 22. Вероятнее всего, что аналогичный процесс имеет место и при биолюминесцентной реакции фотопротеинов.

Моделирование путей химических реакций образования активной формы Ca^{2+} -регулируемого фотопротеина. В настоящее время детальный механизм реакции образования 2HP-STZ при активации фотопротеинов не известен. Было предположено что две аминокислоты – His 175 и Tyr 190, в соответствии с данными кристаллической структуры белка (PDB код 1QV0) [11] имеют большое значение. Для нахождения барьера реакции использовали метод NEB, при этом рассматривали все возможные пути протонов в системе $\text{CLZ}(-)\dots\text{O}_2\dots\text{His 175H}(+)\dots\text{Tyr 190}$. Барьер реакции составил 61 кДж/моль, что хорошо согласуется с экспериментальными данными (45 кДж/моль). Таким образом, на основании расчётов был предложен механизм образования фотопротеина. Начальное формирование комплекса апобелка с целентеразином происходит в течение миллисекунд. После связывания субстрата образуется анион целентеразина при участии His 175, действующего как основание. Следующим шагом является образование анион-радикала кислорода. Этот процесс может занимать десятки минут. Затем при участии Tyr 190 происходит передача протона на анион-радикал кислорода с образованием активной частицы OON^\cdot , которая в свою очередь взаимодействует с субстратом с образованием 2HP-STZ, завершая реакцию образования активного фотопротеина.

Характеризация УФ-флуоресценции разряженных фотобелков и определение фрагментов, ответственных за испускание УФ-излучения. Целентерамид представляет фотохимически активную молекулу; он может быть донором протонов

Табл. 2. Длина волны флуоресценции целентерамида в зависимости от положения протона между CLM и гистидином – Н

№	CLM-H, Å*	$E_{\text{пер}}$, эВ	λ , нм	№	CLM-H, Å	$E_{\text{пер}}$, эВ	λ , нм
1	0,92	3,30	375	9	1,63	2,65	469
2	1,31	3,30	375	10	1,64	2,53	492
3	1,36	3,30	375	11	1,78	1,63	763
4	1,40	3,26	380	12	1,85	1,96	633
5	1,47	3,22	385	13	1,90	2,00	620
6	1,50	3,17	390	14	1,96	2,02	615
7	1,56	2,97	417	15	2,02	2,04	610
8	1,60	2,79	445				

в своих электронно-возбуждённых состояниях, генерируя несколько форм с разной энергией флуоресцентного состояния [10] и, следовательно, с разным цветом флуоресценции. Обнаружено, что спектры зависят от длин волн возбуждения: возбуждение с более высокой энергией (260-300 нм) инициирует флуоресценцию не только в видимой области спектра, но и в ближней УФ области. Возникновение этого типа флуоресценции представляет особый интерес. Известно, что слабосопряжённые ароматические структуры ответственны за ближнюю УФ-флуоресценцию. Расчёты (SMD/B3LYP/cc-pVDZ) позволили выяснить особенности спектров поглощения и излучения CLM в метаноле и выявить фрагменты молекул, ответственные за УФ-флуоресценцию. Рис. 12, А показывает, что экспериментальные и теоретические спектры поглощения CLM в метаноле близки: их максимумы составляют 277, 295 и 332 нм против 264, 293 и 332 нм соответственно.

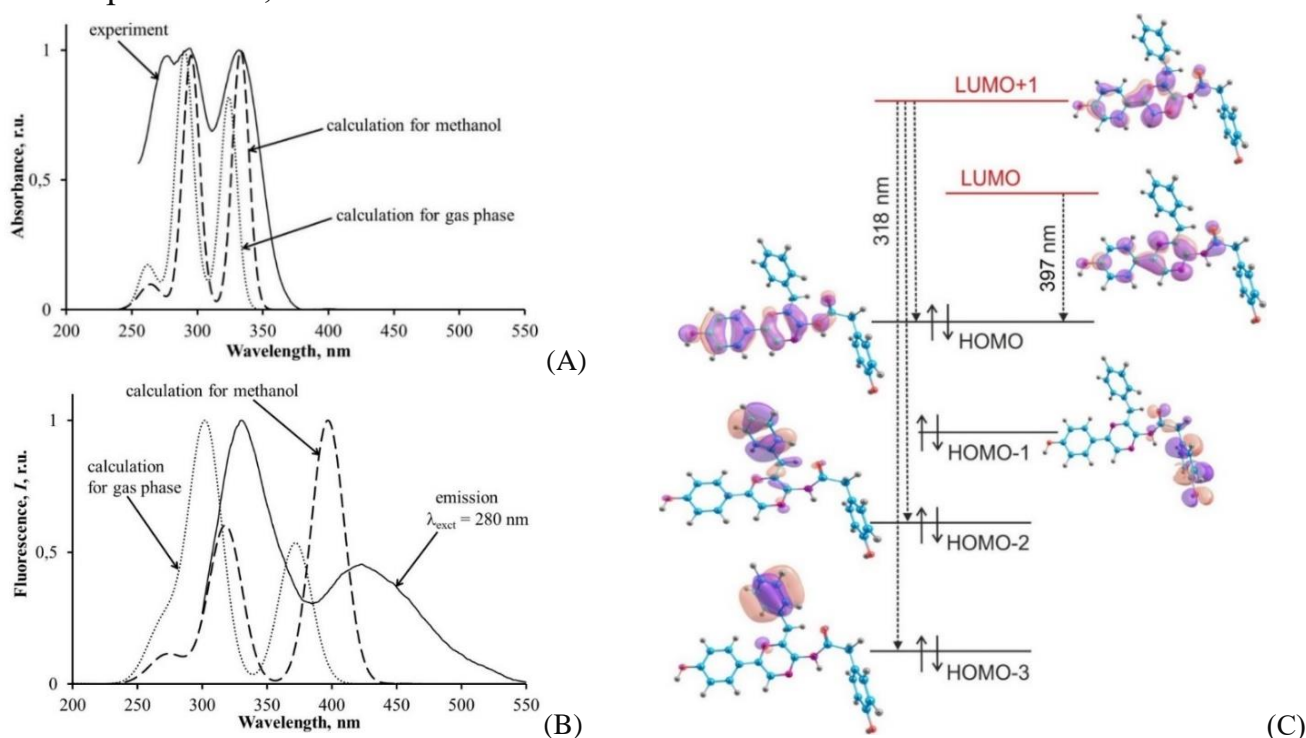


Рис. 12 – Экспериментальные и теоретические спектры поглощения (А) и флуоресценции (В) CLM и (С) схема электронных переходов участвующих в фотофизическом процессе.

Описание электронных переходов в молекуле CLM и молекулярных орбиталях CLM, участвующих в процессе возбуждения, дано на рис. 12, С. На этом рисунке показано, что длинноволновый (397 нм) пик образован избирательным переходом между НОМО и LUMO. Коротковолновый пик с максимумом 318 сложен; он включает три перехода от LUMO+1 к: НОМО, НОМО-2 и НОМО-3 (рис. 12). Коротковолновый флуоресцентный пик свободной CLM (318 нм в теории и 330 нм в эксперименте, рис. 12, В), а также его электронные переходы (рис. 12) были описаны впервые. Можно констатировать что фотовозбуждение в верхние электронно-возбуждённые состояния CLM-содержащих флуоресцентных белков инициирует эмиссию в ближней УФ-области в дополнение к видимой сине-зелёной флуоресценции. Обнаружено, что нейтральная форма CLM может способствовать УФ-флуоресценции. Это служит основой для дальнейших исследований белок-целентерамидных взаимодействий во флуоресцентных белках и, в целом, способствует получению знаний о переносе энергии в биологических структурах – комплексах белков с ароматическими молекулами.

В работе оценено влияние геометрии молекулы, растворителя и заместителей на фотофизические свойства целентеразина (CTZ) и его аддукта 2HP-CTZ. Многие из организмов генерируют свет, используя целентеразин (CTZ – рис. 13 а) в качестве субстрата в реакциях, катализируемых различными биолюминесцентными белками. Фотопротеин образует фермент-субстратный комплекс, состоящий из белка, во внутренней полости которого нековалентно связан 2HP-CTZ. Который попадает туда из раствора (в виде CTZ) и в ходе быстрой реакции (1-2 мин.) превращается в 2HP-CTZ (рис. 13 б)

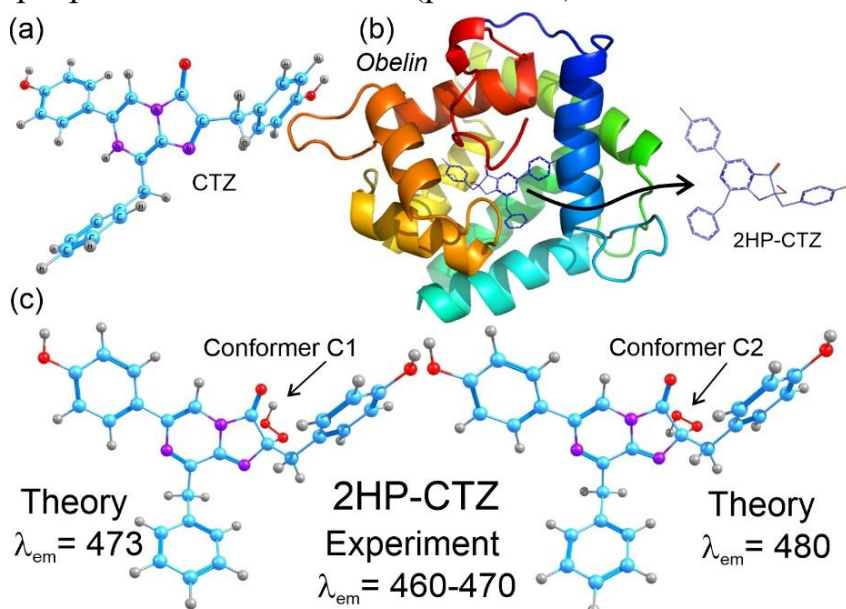


Рис. 13 – Молекулярные структуры, использованные для расчётов. (а) – CTZ. (б) – 2HP-CTZ из кристаллической структуры обелина. (с) – C1 и C2 возможные конформеры 2HP-CLZ.

методом SMD / V3LYP оказалась ближе всего к экспериментальному значению ($\lambda_{abs}=435$ нм) поэтому использовался этот метод. Далее строили модель субстрата в обелине что бы в будущем возможно было определиться с изменением структуры целентеразина в других фотопротеинах и определить ключевые роли аминокислот в активном центре. В качестве отправной точки для оптимизации геометрии была взята конформация 2HP-CTZ в кристаллической структуре обелина (PDB-код 1QV0) (рис. 13 б). Водород пероксидной группы в 2HP-CTZ способен принимать транс- (C1) и цис- (C2) конформации (рис. 13 с), которые могут иметь различные спектральные свойства, поскольку пероксид находится близко к хромофорной группе и может образовывать водородную связь. Поэтому было исследовано влияние пероксидных конформаций пероксидной группы на оптические свойства молекулы 2HP-CTZ.

Была выбрана конформация (C1), дающая наилучшее совпадение расчётных и экспериментальных спектров поглощения 2HP-CTZ в видимом диапазоне (рис. 13 с). Энергетическая разница между конформерами C1 и C2 составляет 17,3 кДж/моль. С помощью теории функционала плотности выявлены ключевые причины влияющие на различия в спектрах поглощения фотопротеинов в видимой области что в дальнейшем можно использовать для моделирования субстратов в аминокислотном окружении.

Материалы данной главы представлены в работах 8, 20, 24, 25, 26, 27, 28 и в монографии 3 из списка публикаций автора.

Максимумы спектров поглощения фотопротеинов (с 2HP-CTZ) гидромедуз находятся в диапазоне 460-470 нм, максимум поглощения CTZ в метаноле $\lambda_{max}=435$ нм [12]. Для поиска наилучшего DFT-функционала спектральные характеристики CTZ были рассчитаны с использованием функционалов CAM-B3LYP, PBE0, M06-2X и M08-SO для метанола в рамках моделей растворителей PCM и SMD. Длина волны максимума поглощения, определенная

В шестой главе диссертации обсуждаются биополимеры на основе нуклеиновых кислот – аптамеры и особенности их строения. В настоящее время стоит задача разработки новых технологий диагностики и терапии различных заболеваний. Исследование нуклеиновых кислот ДНК в качестве аптамеров, направленно на решение этих задач. По большинству характеристик аптамеры являются хорошей альтернативой антителам, так как они способны специфично связываться с важными участками молекул – мишеней. В силу своей природы аптамеры, в первую очередь, нашли своё применение в исследованиях взаимодействий с белками. Аптамеры представляют собой синтетические РНК или ДНК-олигонуклеотидные лиганды, способные узнавать другие молекулы и даже проявлять каталитическую активность.

Связывание аптамера зависит от его трёхмерной структуры. К сожалению, трёхмерная структура аптамера не может быть напрямую экстраполирована из нуклеотидной последовательности или вторичной структуры. Чтобы понять молекулярную основу образования комплекса аптамер-мишень, знание о пространственной конформации основного аптамера обязательно, но как правило, недоступно из-за ограничений методов структурного анализа. Для определения пространственного расположения атомов применяют различные методы, но все они требуют либо больших затрат, либо наличие кристаллической формы вещества для исследования. При выборе метода для получения атомной структуры также полезно ориентироваться на близость экспериментальных условий съёмки геометрии молекул к физиологическим. В этой связи малоугловое рентгеновское рассеяние (МУРР) представляет собой мощный метод определения структуры биомолекул в растворе, а также их структур более высокого порядка, если известны исходные составляющие. МУРР имеет ряд преимуществ перед другими структурными методами, включая минимальное время подготовки образца, анализ отдельных макромолекул или их комплексов в растворах в физиологических условиях или при любой требуемой температуре, рН и буфере, а также быстрый сбор и обработку данных.

Для разработки метода восстановления молекулярной структуры малых, по меркам МУРР, молекул выбрали аптамер RE-31, для которого известна его кристаллическая структура в комплексе с его мишенью – тромбином ([13], код 3QLP). Восстановление атомной структуры проводили в четыре этапа. Молекулярное моделирование аптамера RE-31 проводили в соответствии с последовательностью на основе экспериментальных данных МУРР. Полученная атомная структура во всех трёх проекциях сравнивалась с экспериментальной моделью, полученной из малоуглового рассеяния. В случае необходимости использовали методы молекулярной механики и полуэмпирические методы для получения окончательной атомной структуры.

На первом шаге были получены результаты экспериментов МУРР (рис. 14, I). Следом на втором шаге производилось моделирование МУРР с целью получения объёмной шариковой структуры молекулы RE-31 (рис. 14, II). На третьем шаге совершалось восстановления молекулярной структуры RE31 в соответствии с его первичной последовательностью и экспериментальными данными по малоугловому рассеянию (рис. 14, III). Первичная последовательность RE-31 использовалась для предсказания вторичной структуры с помощью веб-сервера Mfold на основе методов минимизации свободной энергии. На четвёртом этапе было проведено молекулярное моделирование для построения исходной геометрии молекул аптамера. Полученная

атомная структура сравнивалась с экспериментальной формой, полученной методом малоуглового рассеяния. На этом этапе основной целью было определение линейных размеров молекул во всех трёх проекциях, для получения наилучшего возможного совпадения с особенностями экспериментальной фигуры (рис. 14, IV).

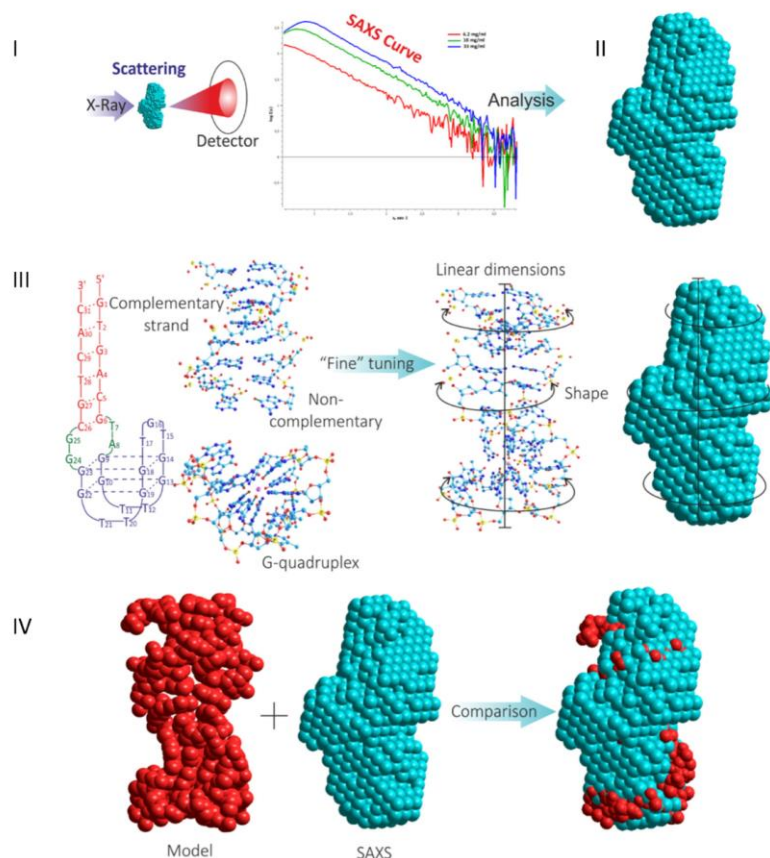


Рис. 14 – Общая схема нахождения трёхмерной атомной структуры аптамера на основе МУРР путём восстановления молекулярной структуры (MSR). Обозначения в тексте

Смоделированная молекула аптамера должна соответствовать линейным размерам, полученным в результате анализа кривой МУРР. Линейные размеры из МУРР хорошо соответствуют линейным размерам построенной 3D-модели (рис. 14, III). Более того, даже при существующих линейных размерах можно моделировать большое количество конформаций. На втором этапе теоретического моделирования необходимо обеспечить, чтобы построенная теоретическая модель учитывала особенности «рельефа» экспериментально полученной формы (эти формы имеют сложную топологию). Таким образом, на этапе «точной настройки» была достигнута (за счёт незначительных поворотов вокруг σ -связей) наиболее

полное соответствие теоретической модели экспериментальному объёму. После изменения теоретической геометрии молекулы в соответствии с формой электронной плотности строилась кривая МУРР по теоретической молекуле в сравнении с экспериментальной кривой, таким образом, проверялось соответствие модели эксперименту. Сопоставимые конформации аптамера, полученные методом МУРР в растворе с XRD из кристаллической формы с тромбином [13] и MSR, показали хорошее совпадение. В обоих случаях основное различие состоит в квадруплексе аптамера, который действует как сайт связывания тромбина. Ранее показано, что RE-31 образует специфический комплекс с тромбином. Различия между структурой аптамера до и после добавления белка можно интерпретировать как индуцированную модель, когда аптамер меняет свою форму при связывании.

Подводя итоги, можно заключить что одной из задач в понимании работы аптамеров является восстановление трёхмерной молекулярной структуры аптамера из МУРР, полученных в растворе для физиологических условий. Подход, основанный на МУРР, позволяет находить трёхмерную структуру аптамеров в растворе без кристаллизации, необходимой для дифракции рентгеновских лучей, что не даёт надёжной информации о структуре таких гибких молекул, как нуклеиновые кислоты, в растворе. Успех предлагаемого подхода во многом зависит от знаний о первичной

структуре ДНК. Этот способ в дальнейшем может быть применён для нахождения трёхмерных структур аптамеров, ДНК энзимов и рибозимов и может предоставить новые возможности для разработки функциональных нуклеиновых кислот.

Далее разработанный подход использовали для практического применения. Например, восстановили структуру аптамера AS-14 необходимого для новых радиофармпрепаратов. Моделирование важно, потому что показывает будут ли меняться новые конструкции аптамеров и, тем самым, можно понять перспективность синтеза новых радиомеченых препаратов. Как показало моделирование аптамера AS-14 с CH_3 -меткой – мечение ^{11}C не влияет на атомную структуру. Радиомеченое на основе ^{11}C считается одним из самых безопасных для ПЭТ-химии и делает радиофармпрепарат неотличимым от его стабильного природного аналога. Таким образом, он может быть использован для исследования биологических процессов, не влияя на их скорость или результат. Другим важным аспектом является простота синтеза и малое влияние на присоединённую молекулу, как показывает теоретическое моделирование. С практической точки зрения важно отметить, что ^{11}C -радиомеченый аптамер обнаруживает даже самые маленькие участки опухоли площадью менее 2 мм^2 , демонстрируя лучшее разрешение по сравнению со стандартным ^{18}F -FDG при этом $^{11}\text{CH}_3$ -AS-14 быстро выводится из организма и не токсичен для органов-мишеней. В будущем такие радиомеченые аптамеры могут быть использованы для доставки лекарств с помощью ПЭТ/КТ.

Далее, согласно выработанному подходу, проводили дизайн аптамеров против SARS-COV-2, основанный на знаниях о структуре аптамеров и вирусных белков и их взаимодействии. Разработка аптамеров против новых инфекций – сложный и трудоёмкий подход. Синергетический эффект может быть достигнут при использовании вычислительных методов в сочетании с экспериментальными процедурами. Поэтому актуальна задача, состоящая в том, чтобы разработать надёжную методологию рационального дизайна аптамеров *in silico et vitro*. Новый подход сочетает в себе несколько этапов: молекулярный дизайн, основанный на скрининге в библиотеке ДНК-аптамеров и направленном мутагенезе для соответствия третичной структуре белка; 3D-молекулярное моделирование мишени; молекулярный докинг аптамера с белком; молекулярная динамика (MD) моделирование комплексов; квантово-механическая (QM) оценка взаимодействий между аптамером и мишенью с последующим анализом; экспериментальная проверка на каждом цикле структуры и аффинности связывания с помощью малоуглового рентгеновского рассеяния, цитометрии и поляризации флуоресценции. С помощью этой итеративной процедуры дизайна, основанной на структуре и взаимодействии (SIBDD), был разработан и валидирован высокоспецифичный аптамер к рецептор-связывающему домену белка-шипа SARS-CoV-2. Подход SIBDD повышает скорость разработки высокоаффинных аптамеров с нуля, используя структуру целевого белка. Метод может быть использован для улучшения существующих аптамеров для более сильного связывания. Этот подход выводит на передовой уровень разработку новых аффинных зондов, функциональных нуклеиновых кислот. Он предлагает план для простого проектирования молекул-мишеней для новых патогенных агентов и возникающих вариантов.

В настоящее время аптамеры конструируются в основном с помощью процедуры SELEX [14, 15]. SELEX используется для создания аптамеров, специфичных для

конкретной цели. Новая методология рационального дизайна аптамеров, основанная на знании о их структуре и взаимодействии с мишенью, названная SIBDD (Structure and Interaction Based Drug Design), сочетает обратную связь от классического моделирования молекулярной динамики в сочетании с оценкой энергий квантовохимических взаимодействий. SIBDD – комбинация вычислительного скринингового моделирования и направленного мутагенеза с экспериментальной проверкой на каждом цикле для получения олигонуклеотидов с высоким сродством и селективностью. Методология SIBDD предназначена для случаев с ограниченной информацией о мишени. Например, её можно использовать для быстрого реагирования на новые опасные инфекции, когда доступ к образцам минимален. Хотя на получение первой экспериментальной структуры мишени может уйти несколько месяцев, первые раунды SIBDD могут быть проведены на основе результатов вычислительного фолдинга, полученных из первичной последовательности мишени. Этот первоначальный набор аптамеров может быть усовершенствован, когда появится больше экспериментальных данных. Наконец, аптамеры могут быть впоследствии скорректированы с учётом различных мутаций патогена. На примере создания аптамера к RBD белку-шипа SARS-CoV-2 продемонстрирован подход SIBDD. Было разработано несколько аптамеров, связывающихся с RBD и экспериментально подтверждено их сродство.

Схема подбора аптамеров. Предварительным шагом в методологии SIBDD (рис. 15) является вычислительный дизайн библиотеки аптамеров. Структуры кандидатов в аптамеры и мишени (RBD белка-шипа SARS-CoV-2) определяются с помощью молекулярного моделирования. Следующий шаг – выбор аптамеров из созданной библиотеки путём молекулярного докинга к белку-мишени. Последовательность с наилучшим сродством, предсказанным в результате докинга, выбирается для итерационного улучшения в конвейере (рис. 15). Электростатический потенциал белка вычисляется и используется для докинга в каждой итерации структур-кандидатов к RBD. Далее проводится моделирование молекулярной динамики (MD) для комплексов аптамер-белок, построенных в процессе докинга. Кластеризация MD-траекторий позволяет получить набор наиболее населённых молекулярных конформаций в динамике. В этих конформациях взаимодействия аптамер-белок подробно анализируются с помощью квантово-механических (QM) расчётов, основанных на методе квантовохимических фрагментов (FMO [16]). Фрагментация белков и аптамеров на более мелкие части, аминокислотные остатки и нуклеотиды, соответственно, позволяет получить подробную карту взаимодействий нуклеотид-остаток с помощью QM-расчётов с использованием анализа разложения парного взаимодействия (PIEDA [17]). Оптимизация FMO-структуры комплексов белок-аптамер выполнена методом DFTB3, а расчёты PIEDA проведены на уровнях теории DFTB3 и RI-MP2. Полученные энергии взаимодействия не претендуют на количественную точность, но достаточно точно указывают, какие нуклеотиды и с какими остатками сильно связываются, что позволяет использовать эту информацию на следующих этапах SIBDD. Они могут рассматриваться как качественная мера, влияющая на процесс выбора аптамера.

После моделирования *in silico* проводится экспериментальная проверка сродства связывания наиболее перспективных структур-кандидатов с мишенью. Наиболее эффективные аптамеры будут направлены на дальнейший отбор. В результате

экспериментальными и теоретическими методами выявляется лучший аптамер. Эксперименты по МУРР показали, что образуется стабильный комплекс аптамер с RBD в соотношении 1:1.

После завершения всей процедуры (рис. 15) принимается решение о том, достигнут ли желаемый уровень связывания. Если нет, то, основываясь на данных о стабильности комплексов аптамер-белок в MD и взаимодействии нуклеотид-остаток в сочетании с экспериментальной проверкой, можно изготовить новый модифицированный набор аптамеров и повторить всю процедуру. Протокол SIBDD в данном исследовании был применён для поиска аптамера с высокой аффинностью связывания с RBD SARS-CoV-2 S-белка. Тем не менее, предложенный протокол является общим и может быть применён к более широкому кругу лигандов и белковых мишеней. Следует отметить, что отдельные этапы подхода SIBDD хорошо поддаются распараллеливанию, что делает его пригодным для использования в непрерывных высокопроизводительных рабочих процессах в будущем.

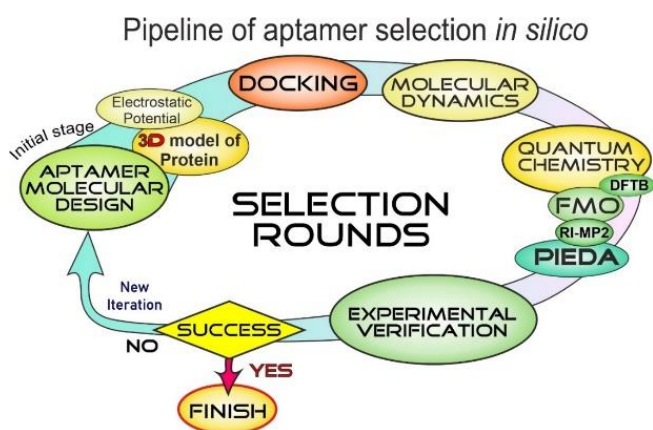


Рис. 15 – Дизайн аптамеров на основе структуры и взаимодействия (SIBDD) – итеративная процедура, состоящая из нескольких раундов молекулярного дизайна аптамеров. Скрининг библиотеки ДНК; 3D моделирование белка-мишени и расчёт его электростатического потенциала; молекулярный докинг аптамеров к мишени; моделирование комплексов с помощью MD; QM анализ взаимодействия нуклеотид-остаток с помощью DFTB3, FMO, RI-MP2 и PIEDA; экспериментальная проверка.

RBD (PDB код 6M0J) — гибкая область в верхней части шипа коронавируса SARS-CoV-2, которая позволяет вирусу прикрепляться к рецептору ACE2 человека на поверхности клетки. Рассматривая поверхность RBD в качестве основной мишени для аптамера, в качестве начальной формы аптамера для стыковки с вогнутой верхней областью белка RBD была выбрана шпилька. Для получения первоначальной библиотеки кандидатов в аптамеры была сконструирована 16-нуклеотидная последовательность 5'-GGAATT NNNN AATTCC-3', имеющая центральную переменную петлю «NNNN» из четырёх нуклеотидов и две постоянные комплементарные области на 5' и 3' концах (рис. 16 а). Был выбран вариант молекулы, у которого, по прогнозам, было больше всего сайтов связывания, расположенных в верхней части RBD (рис. 16 с). Этот аптамер, имеющий последовательность AGTC в вариабельной области (рис. 16 b), обозначен как Apt16. Он был использован в качестве исходной последовательности для дальнейших модификаций с целью повышения аффинности связывания с ключевыми аминокислотными остатками RBD.

Для дальнейшего уточнения места связывания комплекса RBD/Apt16 было проведено MD-моделирование с помощью программного пакета GROMACS в течение не менее 200 нс. После MD-симуляции кластеризация конформеров показала, что Apt16 в основном связывается с верхней частью RBD (рис. 16 d и e). Из всех кластеров конформаций для дальнейшего анализа были выбраны два с наибольшей населённостью в MD-симуляциях. Было обнаружено, что Apt16(1) (рис. 16 d) в основном связывает RBD с 3'-концевыми нуклеотидами. Для конформации Apt16(2)

(рис. 16 е) в связывании участвуют нуклеотиды, расположенные как в петле, так и в стволовой части. Далее был проведён более детальный полуколичественный анализ энергий взаимодействия остатков с нуклеотидами. MD-структуры комплексов RBD / аптамер были оптимизированы на уровне DFTB3. Для оптимизированных структур использовали подход FMO для получения энергий взаимодействия, которые оценивали с помощью неэмпирического метода RI-MP2/6-31G(d,p). Растворитель учитывался с помощью метода РСМ. Далее процедура, описанная для Apt16, была применена и к другим разрабатываемым аптамерам-кандидатам. Другой важной характеристикой является количество водородных связей в комплексах RBD/аптамер. Чем больше число водородных связей, тем выше сродство связывания аптамера с RBD. В результате дизайна аптамеров общее взаимодействие E_{total} стало сильнее от -91,6 ккал/моль для Apt16 до -221,6 ккал/моль для Apt31.

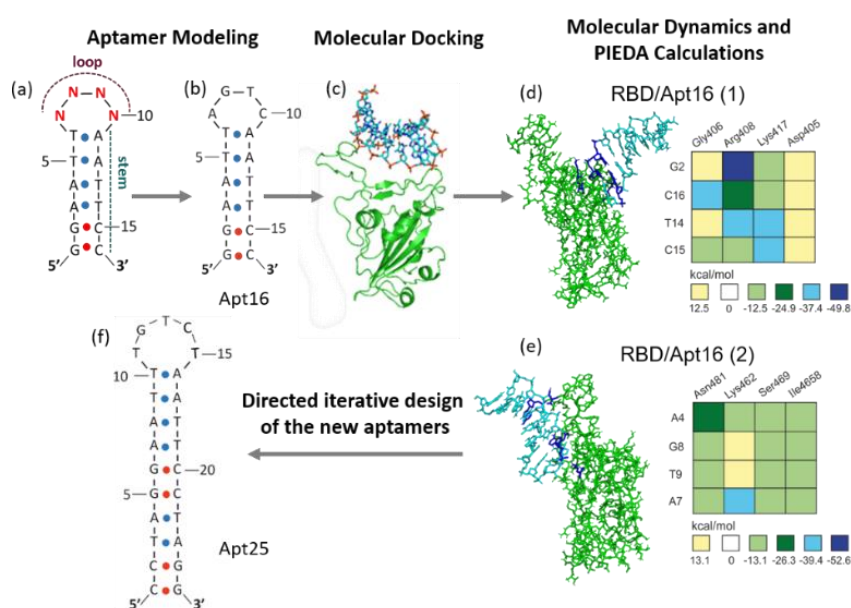


Рис. 16 – Молекулярное моделирование и результаты взаимодействия. (а) – вторичная структура исходных аптамеров, (b) – аптамер Apt16 и (f) – аптамера Apt25. (c) – комплекс Apt16/RBD, полученный в результате молекулярного докинга. Молекулярная структура и QM взаимодействия нуклеотид-остаток для двух изомеров комплексов RBD/Apt16, (d) – Apt16(1) и (e) – Apt16(2). RBD выделен зелёным цветом, аптамер – голубым; основные взаимодействующие аминокислоты и нуклеотиды – тёмно-синим.

Таким образом в рамках нашего подхода SIBDD наилучшим кандидатом оказался Apt31. Экспериментальное подтверждение связывания аптамера с RBD проводилось тремя различными методами: проточной цитометрией, поляризацией флуоресценции и МУРР. Данные подтвердили, что Apt31 обладает наиболее сильным сродством к RBD по сравнению со случайной последовательностью ДНК, что хорошо согласуется с энергиями взаимодействия, полученными в результате QM-расчётов.

Исследование конъюгата арабиногалактана с аптамером и магнитной наночастицей. В работе изучены структурные особенности арабиногалактана, после чего были исследованы структурные особенности конъюгатов на его основе. В настоящее время достижения в синтезе конъюгатов аптамеров с различными лекарствами, биополимерами и наночастицами позволяют увеличить количество исследований в области биомедицины. Конъюгат это молекула (вещество или наноструктура), через которую связываются вместе две другие различные молекулы. Большой интерес в лечении рака вызывает применение конъюгатов аптамеров с наноструктурами из-за их высокой специфичности для раковых клеток и низкой токсичности для всего организма. Традиционные низкомолекулярные противоопухолевые препараты очень токсичны для нормальных клеток, а иногда и

неэффективны и даже могут увеличивать злокачественность опухоли. В последние годы были разработаны новые нанотехнологии, включающие физические методы разрушения опухолей с помощью наночастиц. Несмотря на высокую эффективность этих методов, они также имеют ограничения, такие как токсичность для клеток и низкая селективность из-за накопления наночастиц в тканях и органах, не являющихся мишенями. Магнитные наночастицы становятся важными для целевой и малоинвазивной терапии рака. К настоящему времени несколько ферромагнитных и суперпарамагнитных наночастиц уже нашли применение в медицинских целях [18-20]. Особое внимание следует уделять железосодержащим ферроарабиногалактанам (FeAG), в которых железо стабилизировано арабиногалактаном (AG). Преимуществами FeAG являются низкая токсичность, а также антиоксидантные, иммуномодулирующие и детоксикационные свойства. Избыток AG способствует выведению продуктов распада опухоли. Для улучшения адресной доставки наночастицы можно модифицировать с помощью специфических лигандов-антител или аптамеров. Функционализация с помощью аптамеров улучшает биосовместимость, коллоидную стабильность и увеличивает циркуляцию *in vivo*.

Компьютерное моделирование комплекса AG с аптамером было выполнено с использованием FMO расчётов. На основе наночастицы, (рис. 17), была выбрана подходящая модель, которая исключает феррокластер и включает репрезентативную часть арабиногалактана (5 сахарных единиц) и восемь нуклеотидов из аптамера ДНК (пары АТ, ТА, СГ, ГС на двух концевых участках аптамера – рис. 17).

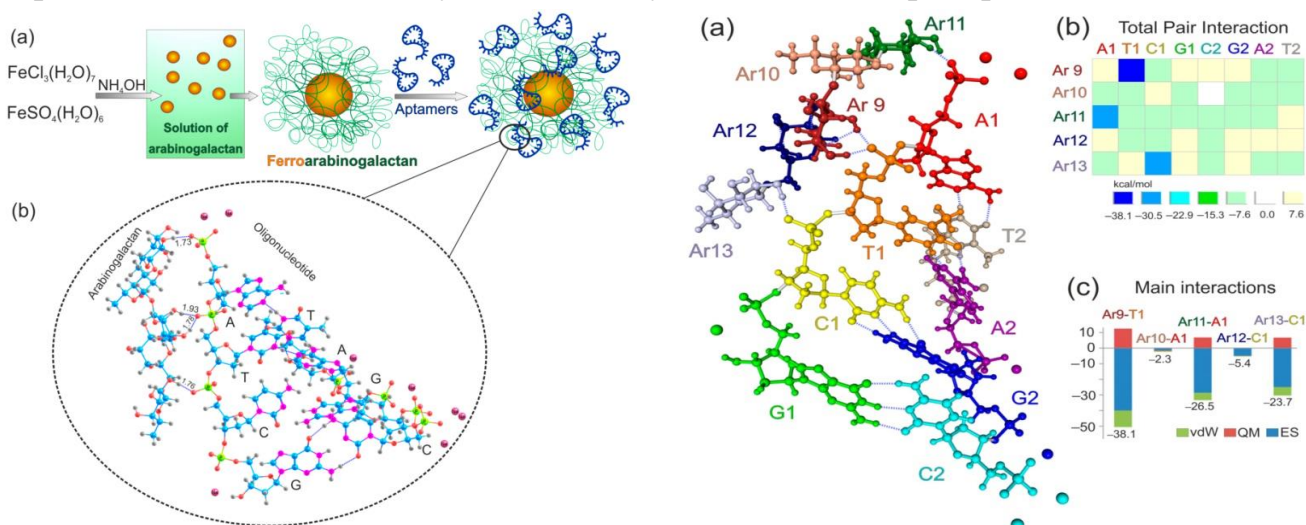


Рис. 17 – Синтез наночастиц ферроарабиногалактана, конъюгированных с аптамером (AS-FeAG) (слева) и молекулярная структура с результатами метода FMO применительно к комплексу аптамер-арабиногалактан (справа).

Молекулярная структура была оптимизирована (рис. 17) с использованием двухчастичного FMO-разложения (PCM/FMO2-DFTB3/3ob) [16]. Чтобы выявить физическую картину связывания арабиногалактана и аптамера, был использован анализ разложения энергии парного взаимодействия (PIEDA) на уровне теории возмущений – MP2/6-31G(d,p) и PCM. PIEDA предоставляет много компонентов [21], для простоты некоторые из них были добавлены вместе, так что взаимодействие фрагмент-фрагмент разделено на электростатическое (ES), квантово-механическое (QM) и ван-дер-ваальсовы (vdW) компоненты.

При моделировании было обнаружено, что нуклеотиды аптамера взаимодействуют с моносахаридами AG, образуя большое количество водородных связей (длиной от

1,73 до 1,93 Å). В зависимости от конформации моносахарид может образовывать одну или две водородные связи с атомами кислорода в фосфатной группе нуклеотида. Видно, что (рис. 17) водородные связи образуются между A1 и Ar11 (одна связь), T1 и Ar9 (две связи), C1 и Ar13 (одна связь). Количественная картина была получена с помощью анализа разложения энергии парного взаимодействия. Анализ подтвердил, что все три парных взаимодействия происходят между парами фрагментов, соединёнными водородными связями (рис. 17), что проясняет физическую природу связывания. Показаны все взаимодействия, превышающие 1 ккал/моль. Все они притягательные. Как было обнаружено при моделировании, взаимодействия водородных связей между -ОН группами моносахаридов и фосфатными группами в нуклеотидах выделяются большими значениями -24 -27 и -38 ккал/моль (рис. 17). Эти значения соответствуют взаимодействиям фрагмент-фрагмент и включают взаимодействия, отличные от водородных связей; в этом случае зарядово-дипольные взаимодействия являются основным фактором для T1 и C1. Ar9-T1 является самым большим, потому что он включает две водородные связи (рис. 17). Эти результаты определяют, какие нуклеотиды связываются с AG, и дают подсказки относительно того, как модифицировать аптамер, чтобы усилить или ослабить связывание.

В развитии данного направления предложено ещё одно использование биоконъюгатов, но уже на основе арабиногалактана, аптамера и цисплатина. Цисплатин – эффективный препарат для лечения различных видов рака. Однако он высокотоксичен как для здоровых, так и для опухолевых клеток. Поэтому необходимо снизить его терапевтическую дозу и увеличить целевую биодоступность. Одной из стратегий в этом вопросе может стать покрытие цисплатина полисахаридами и специфическими носителями для адресной доставки. Аптамеры нуклеиновых кислот могут быть использованы в качестве специфической доставки лекарства в раковые клетки. Молекулярное моделирование структуры аптамера AS-42 и аптамер-модифицированного конъюгата цисплатин/арабиногалактан и анализ PIEDA проводили так же, как описано выше.

Как показали расчёты, цисплатин образовывал водородные связи между своими C1 с -ОН и -СН группами арабиногалактана и с фосфатной группой олигонуклеотидов. Энергия водородной связи составила 20-25 кДж/моль. Несмотря на взаимодействие между фосфатными группами аптамера и конъюгатом цисплатин/арабиногалактан, дуплексные сегменты AS-42 оставались стабильными во время моделирования. Таким образом, конформация аптамера оставалась неизменной. Эксперимент [5 из списка работ автора] показал, что конъюгат цисплатин-арабиногалактан-аптамер (Cis-AG-Ap) синтезированный на основе цисплатина, арабиногалактана и аптамера AS-42 имеет противоопухолевый эффект. Была продемонстрирована повышенная противораковая активность данного конъюгата и его специфическое накопление в опухолевых очагах. Самое ценное видится то, что адресная доставка позволяет в пятнадцать (15 !!!) раз снизить терапевтическую дозу цисплатина и, как следствие, его токсичности. Роль арабиногалактана и аптамера состояла в повышении эффективности цисплатина, через увеличения его биодоступность в нужном месте. Описанная стратегия может быть очень перспективной для целевой противораковой терапии.

Материалы данной главы представлены в работах 3, 5, 6, 7, 12, 13, 15, 16 из списка публикаций автора.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. С помощью теории функционала плотности, в приближении B3LYP, развит подход позволивший рассчитать молекулярные структуры и фотофизические характеристики ионных форм флуоресцеина, эозина и эритрозина. Применение данного подхода позволило провести прогнозирование спектров флуоресценции ионных и молекулярных форм, экспериментальное определение которых невозможно, и построить линейную регрессию для расчётных и экспериментальных энергий переходов по D, MI, MII, Q, Z и C-формам. Предсказанные длины волн испускания хиноида, моноаниона и цвиттериона составляют 549, 494 и 482 нм, соответственно. При этом доминирующей флуоресцентной формой в широком интервале pH остаётся дианионная форма с испусканием в области 513 нм, определяющая энергетическое положение и интенсивность максимума испускания смеси ионных форм.
2. Установлено, что место присоединения флуорена к карбазолу меняет природу сопряжения связи и сказывается на спектральных свойствах полимеров. Наименьшее значение энергетической щели достигается, если присоединение флуорена к карбазолу происходит в положениях 2 и 7, в которых электронная плотность равномерно делокализована на всей сопряжённой части полимера. При этом для сополифлуорена с местом присоединения карбазола в положении 2 и 7 максимум поглощения составил 373 нм в толуоле, а длина волны излучения в вакууме равняется 431 нм. Расчёты показали, что в молекуле с местом присоединения 3 и 6 максимум поглощения приходится на 353 нм в толуоле, а длина волны люминесценции равняется 395 нм. Посредством сравнения спектральных свойств установлено значительное влияние места присоединения флуорена к карбазолу на красный сдвиг пиков поглощения и излучения.
3. Рассчитана кристаллическая структура и оптические свойства металлоорганического люминофора *транс*-[Pb(DMTU-S)₄Cl₂] с гетерогенным локальным окружением иона свинца. Установлено, что спектр возбуждения формируется за счёт вкладов от прямого возбуждения ионов Pb²⁺ и переносом заряда с орбиталей органических лигандов, модифицированных в результате образования *транс*-[Pb(DMTU-S)₄Cl₂] комплекса. Показано, что люминесценция определяется ионами Pb²⁺, находящимися внутри октаэдров DMTU₄Cl₂. На основе проведённых расчётов установлено, что 3*p*-орбитали иона хлора и 6*p*-орбитали иона свинца, имеющие несвязывающий характер, определяют фотофизические процессы. Такая природа связи приводит к высокому квантовому выходу люминесценции. Актуальность данного люминофора определяет его перспективность применения в фотонике.
4. Предсказано, что устойчивые эндоэдральные комплексы с общей формулой Gd@C₈₂O_xN_y с $x = 0$ и 3 и $y > 24$ обладают антиоксидантными свойствами, важными для биомедицинских исследований. Внедрённый атом гадолиния способствует реакционной способности комплекса, при этом углеродный каркас и π -электронная система сохраняется, если число функциональных групп относительно невелико. Проведённые исследования показали, что физические характеристики эндоэдральных комплексов фуллеренолов на основе C₈₂ с гадолинием в качестве гостевого иона определяют их перспективность как агентов для магнитно-резонансной томографии.

5. Показано, что во время длительного синтеза фуллеренола происходит нарушение целостности углеродного каркаса с образованием на поверхности карбокси-, гидрокси- и эпоксидных функциональных групп. При этом окисление фуллерена C_{82} сопровождается разрывом части связей C-C с образованием пор. Построена модель атомной структуры фуллеренола $C_{82}O_6(OOH)_2(OH)_{18}$ с эпоксидной, карбонильной и карбоксильной группами и рассчитан спектр колебаний, позволивший согласовать теоретические представления с экспериментальными данными из инфракрасной и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.
6. Проведённое моделирование атомной структуры и спектральных свойств молекул феромонов показало, что в зависимости от функциональных групп максимумы поглощения лежат в диапазоне от 130 до 230 нм. Установлена корреляция между поведением насекомых и положением максимума поглощения молекул. При этом в возбуждённом состоянии атомная структура и распределение электронной плотности феромонов инициирует безбарьерные реакции соединения с водой или кислородом.
7. Предложена модель процесса флуоресценции фотопротеина обелина и показано, что при возбуждении светом происходит формирование «комплекса с переносом протона» между кислородом целентерамида и гистидином His 22, что индуцирует излучение с длиной волны на 500 нм, согласующейся с экспериментальными наблюдениями. Установлено, что фотовозбуждение с длиной волны 260-300 нм переводит систему в верхнее электронно-возбуждённое состояние и вызывает дополнительную флуоресценцию в ближней УФ-области.
8. Рассчитаны спектры поглощения двух конформеров 2- гидропероксицелентеразина, отличающихся разным положением протона. Наилучшее согласие с экспериментальным спектром поглощения с максимумом длины волны в диапазоне 460-470 нм было получено для конформации, когда пероксидная группа находится над хромофорной группой 2- гидропероксицелентеразина, а водород направлен во внешнюю сторону. Выявлены основные причины, влияющие на различия в спектрах поглощения конформеров субстратов фотопротеинов в видимой области. Это открывает возможность использования данных структур для моделирования субстратов в аминокислотном окружении.
9. Разработан подход для определения атомной структуры наноразмерных некристаллических объектов на основе данных малоуглового рассеяния синхротронного излучения и результатов теоретического моделирования структуры. Данный подход позволил получить сведения об атомной и электронной структуре аптамеров в растворе при реальных условиях для биомедицинских исследований. Верификация метода на примере аптамера RE-31 показала количественное согласие расчётных характеристик с экспериментальными данными из рентгеновской дифракции образцов, имеющих кристаллическую структуру с белком.
10. На основе моделирования конъюгатов аптамера и арабиногалактана выявлен характер межмолекулярного взаимодействия в этих системах. Показано, что в зависимости от конформации, арабиногалактан образует одну или две водородные связи с атомами кислорода в фосфатной группе нуклеотида.

Водородные связи между -ОН группами арабиногалактана и фосфатными группами в нуклеотидах характеризуются большими энергиями взаимодействий.

11. Разработан алгоритм проектирования новых аптамеров, использующий связь между структурой и свойствами молекул и результатами теории функционала плотности. Данный подход апробирован на аптамерах, направленных на борьбу против коронавируса COVID-19, и позволяет конструировать новые функциональные материалы с оптимизацией ресурсов.

Автор выражает благодарность своим учителям, проф. С.Г. Овчинникову и П.В. Аврамову, за многолетнее успешное сотрудничество и консультирование на всех этапах подготовки работы, своим коллегам по работе А.А. Кузубову, С.А. Варганову, Д.Г. Фёдорову А.С. Фёдорову, П.О. Краснову, А.А. Шубину, А.Э. Соколову, С.Н. Варнакову, Л.Ю. Антипиной, П.В. Артюшенко, И.А. Щугоревой и А.В. Роговой. Благодарю В.В. Валькова за поддержку и помощь при работе над диссертацией. Благодарю сотрудников ИФ СО РАН за замечания и помощь в обсуждении результатов и, самое главное, поддержку!

В работе принимали участие – Л.Ю. Антипина, П.В. Артюшенко, О.В. Осина, В.Ю. Клемичева, И.А. Щугорева, А.А. Позднякова, А.А. Шакирова, А.В. Рогова, Д.А. Иванова, В.А. Помогаев, С.А. Варганов, Д.Г. Фёдоров, А.А. Кузубов, П.В. Аврамов, С.Г. Овчинников. Экспериментальная поддержка исследований проведена под общим руководством: Е.А. Слюсаревой и М.А. Герасимовой – СФУ (Красноярск); А.В. Якиманского, Т.Г. Чулковой, Г.В. Носовой и Р.Ю. Смыслова – ИВМС РАН (г. С.-Петербург); Г.Н. Чурилова, Н.Г. Внуковой, В.Н. Заблуды, Р.В. Морячкова и А.Э. Соколова – ИФ СО РАН; Н.С. Кудряшовой и Е.С. Высоцкого – Института биофизики ФИЦ КНЦ СО РАН; В.Г. Суховольского, Т.М. Овчинниковой, П.Е. Цикаловой и А.В. Ковалёва – Института леса ФИЦ КНЦ СО РАН; А.С. Кичкайло – ФИЦ КНЦ СО РАН; В.А. Спиридоновой – МГУ; Ю.Н. Маляра, А.С. Козаченко и Н.Ю. Васильевой – ИХХТ ФИЦ КНЦ СО РАН.

Список публикаций автора по теме диссертации

1. E.A. Stepin, E.S. Sushko, N.G. Vnukova, G.N. Churilov, A.V. Rogova, **F.N. Tomilin**, N.S. Kudryasheva. Effects of Endohedral Gd-Containing Fullerenols with a Different Number of Oxygen Substituents on Bacterial Bioluminescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(2), 708; 10.3390/ijms25020708
2. A. Yakimanskii, K. Kaskevich, E. Zhukova, I. Berezin, L. Litvinova, T. Chulkova, D. Lypenko, A. Dmitriev, S. Pozin, N. Nekrasova, **F. Tomilin**, D. Ivanova A. Yakimansky. Synthesis, Photo- and Electroluminescence of New Polyfluorene Copolymers Containing Dicyanostilbene and 9,10-Dicyanophenanthrene in the Main Chain. *Materials* 2023, 16(16), 5592; 10.3390/ma16165592
3. Poolsup S., Zaripov E., Hüttmann N., Minic Z., Artyushenko P.V., Shchugoreva I.A., **Tomilin F.N.**, Kichkailo A.S., Berezovski M.V. Discovery of DNA aptamers targeting SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and protein-binding epitopes for label-free COVID-19 diagnostics. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. Vol. 31, 14 March 2023, Pages 731-743. 10.1016/j.omtn.2023.02.010

4. **Tomilin F.N.**, Artyushenko P.V., Shchugoreva I.A., Rogova A.V., Vnukova N.G., Churilov G.N., Shestakov N.P., Tchaikovskaya O.N., Ovchinnikov S.G., Avramov P.V. Structure and Vibrational Spectroscopy of C₈₂ Fullereneol Valent Isomers: An Experimental and Theoretical Joint Study. *Molecules*, 2023, 28, 1569. 10.3390/molecules28041569
5. T.N. Zamay, A.K. Starkov, O.S. Kolovskaya, G.S. Zamay, D.V. Veprintsev, N. Luzan, E.D. Nikolaeva, K.A. Lukyanenko, P.V. Artyushenko, I.A. Shchugoreva, Y.E. Glazyrin, A.A. Koshmanova, A.V. Krat, D.S. Tereshina, S.S. Zamay, Y.S. Pats, R.A. Zukov, **F.N. Tomilin**, M.V. Berezovski, A.S. Kichkailo. Nucleic Acid Aptamers Increase the Anticancer Efficiency and Reduce the Toxicity of Cisplatin-Arabinogalactan Conjugates *in vivo*. *Nucleic Acid Therapeutics*. Vol. 32, Is. 6, p. 497, 2022. 10.1089/nat.2022.0024
6. V. Mironov, I.A. Shchugoreva, P.V. Artyushenko, D. Morozov, N. Borbone, G. Oliviero, T.N. Zamay, R.V. Moryachkov, O.S. Kolovskaya, K.A. Lukyanenko, Y. Song, I.A. Merkuleva, V.N. Zabluda, G.Peters, L.S. Koroleva, D.V. Veprintsev, Y.E. Glazyrin, E.A. Volosnikova, S.V. Belenkaya, T.I. Esina, A.A. Isaeva, V.S. Nesmeyanova, D.V. Shanshin, A.N. Berlina, N.S. Komova, V.A. Svetlichnyi, V.N. Silnikov, D.N. Shcherbakov, G.S. Zamay, S.S. Zamay, T. Smolyarova, E.P. Tikhonova, K.H.-C. Chen, U Ser Jeng, G. Condorelli, V. Franciscis, G. Groenhof, C. Yang, A. Moskovsky, D.G. Fedorov, **F.N. Tomilin**, W. Tan, Y. Alexeev, M. Berezovski, A. Kichkailo. Structure and Interaction Based Design of Anti-SARS-CoV-2 Aptamers. *Chemistry – A European Journal*. 2022. 10.1002/chem.202104481
7. A.V. Ozerskaya, T.N. Zamay, O.S. Kolovskaya, N.A. Tokarev, K.V. Belugin, N.G. Chanchikova, O.N. Badmaev, G.S. Zamay, I.A. Shchugoreva, R.V. Moryachkov, V.N. Zabluda, V.A. Khorzhevskii, N. Shepelevich, S.V. Gappoev, E.A. Karlova, A. Saveleva, A.A. Volzhentsev, A.N. Blagodatova, K.A. Lukyanenko, D.V. Veprintsev, T. Smolyarova, **F.N. Tomilin**, G.S. Zamay, V.N. Silnikov, M.V. Berezovski, A.S. Kichkailo. ¹¹C-Radiolabeled Aptamer for Imaging of Tumor and Metastasis Using Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. Vol. 26, pp. 1159-1172, 2021, 10.1016/j.omtn.2021.10.020
8. **F.N. Tomilin**, A.V. Rogova, L.P. Burakova, O.N. Tchaikovskaya, P.V. Avramov, D.G. Fedorov, E.S. Vysotski. Unusual shift in the visible absorption spectrum of an active ctenophore photoprotein elucidated by time-dependent density functional theory. *Photochem Photobiol Sci* 20(4), 559–570 (2021). 10.1007/s43630-021-00039-5
9. N.N. Golovnev, A.S. Aleksandrovsky, M.A. Gerasimova, **F.N. Tomilin**, V.A. Mironov, A.V. Demina, Zh.Xia, M.S. Molokeev. Luminescent Zero-Dimensional Hybrid Lead Thiohalide Nanostructures for High Quantum Yield and Broadband Excitation. *ACS Applied Nano Materials*. 4 (4), pp. 3654-3663, April 2021, 10.1021/acsnm.1c00162
10. Shakirova AA, **Tomilin FN**, Pomogaev VA, Vnukova NG, Churilov GN, Kudryasheva NS, Tchaikovskaya ON, Ovchinnikov SG, Avramov PV. Synthesis, Mass Spectroscopy Detection, and Density Functional Theory Investigations of the Gd Endohedral Complexes of C₈₂ Fullerenols. *Computation*. 2021; 9(5):58. 10.3390/computation9050058
11. Rogova A.V., **Tomilin F.N.**, Gerasimova M.A., Slyusareva E.A. Modeling of Electronic Spectra of Ionic Forms of Eosin and Erythrosin. *Russian Physics Journal*, 2020, 63, pp.1417-23

12. A.S. Kazachenko, **F.N. Tomilin**, A.A. Pozdnyakova, N.Yu. Vasilyeva, Y.N. Malyar, S.A. Kuznetsova, P.V. Avramov. Theoretical DFT interpretation of infrared spectra of biologically active arabinogalactan sulphated derivatives. *Chemical Papers* 74, p. 4103–4113 (2020). 10.1007/s11696-020-01220-3
13. O.S. Kolovskaya, T.N. Zamay, G.S. Zamay, V.A. Babkin, E.N. Medvedeva, N.A. Neverova, A.K. Kirichenko, S.S. Zamay, I.N. Lapin, E.V. Morozov, A.E. Sokolov, A.A. Narodov, D.G. Fedorov, **F.N. Tomilin**, V.N. Zabluda, Y. Alekhina, K.A. Lukyanenko, Y.E. Glazyrin, V.A. Svetlichnyi, M.V. Berezovski, A.S. Kichkailo. Aptamer-Conjugated Superparamagnetic Ferroarabinogalactan Nanoparticles for Targeted Magnetodynamic Therapy of Cancer. *Cancers* 2020, 12(1), 216; 10.3390/cancers12010216
14. M.A. Gerasimova, **F.N. Tomilin**, E.Yu. Malyar, S.A. Varganov, D.G. Fedorov, S.G. Ovchinnikov, E.A. Slyusareva Fluorescence and photoinduced proton transfer in the protolytic forms of fluorescein: Experimental and computational study. *Dyes and Pigments*, 2020, Volume 173, 107851. 10.1016/j.dyepig.2019.107851.
15. M. Przybylski, L. Lupu, P. Wiegand, N. Hüttmann, S. Rawer, W. Kleinekofort, I. Shugoreva, A.S. Kichkailo, **F.N. Tomilin**, A. Lazarev, M.V. Berezovski. Molecular Epitope Determination of Aptamer Complexes of the Multi-domain Protein C-Met by Proteolytic Affinity- Mass Spectrometry. *ChemMedChem* 2020, 15, pp. 1–8. 10.1002/cmdc.201900489.
16. **F.N. Tomilin**, R. Moryachkov, I. Shchugoreva, V.N. Zabluda, G. Peters, M. Platunov, 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. Four steps for revealing and adjusting the 3D structure of aptamers in solution by small-angle X-ray scattering and computer simulation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2019, 411, pp. 6723-33. 10.1007/s00216-019-02045-0.
17. R.Yu Smyslov, **F.N. Tomilin**, I.A. Shchugoreva, G.I. Nosova, E.V. Zhukova, L.S. Litvinova, A.V. Yakimansky, I.Kolesnikov, I.G. Abramov, S.G. Ovchinnikov, P.V. Avramov. Synthesis and photophysical properties of copolyfluorenes for light-emitting applications: Spectroscopic experimental study and theoretical DFT consideration. *Polymer*, 2019, Vol. 168, 2 pp.185-198. 10.1016/j.polymer.2019.02.015.
18. **F.N. Tomilin**, A.S. Fedorov, P.V. Artyushenko, S.G. Ovchinnikov, T.M. Ovchinnikova, P.E. Tsikalova, V.G. Soukhovolsky. Estimation of the thermal and photochemical stabilities of pheromones Estimation of the thermal and photochemical stabilities of pheromones. *Journal of Molecular Modeling*. 2018 24:323 (9 pages). 10.1007/s00894-018-3859-5.
19. P.V. Artyushenko, **F.N. Tomilin**, A.A. Kuzubov, S.G. Ovchinnikov, P.E. Tsikalova, T.M. Ovchinnikova, V.G. Soukhovolsky. The stability of the pheromones of xylophagous insects to environmental factors: An evaluation by quantum chemical analysis. *Biophysics*, 2017, Vol. 62, No. 4, pp. 532–538. doi 10.1134/S0006350917040029
20. R Alieva, **F. Tomilin**, A. Kuzubov, S. Ovchinnikov, N. Kudryasheva. Ultraviolet fluorescence of coelenteramide and coelenteramide-containing fluorescent proteins. Experimental and theoretical study. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* 162 (2016) 318–323 10.1016/j.jphotobiol.2016.07.004.
21. P.V. Artyushenko, **F.N. Tomilin**, A.A. Kuzubov, S.G. Ovchinnikov, P.E. Tsikalova,

- T.M. Ovchinnikova, V.G. Soukhovolsky. Action of the atomic and electronic structure of pheromone molecules on the effectiveness of communication in xylophagous insects. *Journal of structural chemistry*, 2016, Vol. 57, No. 2, pp. 287-293.
22. O.A. Yaykova, **F.N. Tomilin**, I.A. Dubinina, A.A. Kuzubov, A.I. Dudnik, N.G. Vnukova, S.G. Ovchinnikov, G.N. Churilov. The properties of the water-soluble hydroxy-polyhydroxy fullerenes in auto-oxidation reactions epinephrine. *Journal of Siberian federal university. Chemistry* 4 (2015 8) pp. 533-540. 10.17516/1998-2836-2015-8-4-533-540
 23. E.A. Slyusareva, **F.N. Tomilin**, A.G. Sizykh, E. Yu. Tankevich, A.A. Kuzubov, S.G. Ovchinnikov. The effect of halogen substitution on the structure and electronic spectra of fluorone dyes. *Optics and spectroscopy*, T. 112 Vol.1 5 , pp. 671-678, 2012.
 24. **F.N. Tomilin**, L.V. Tikhonova, E.V. Ereemeva, S.G. Ovchinnikov, E.S. Vysotski. Quantum chemical study of 2-hydroperoxycoelenterazine generation. *Luminescence* 2012, T. 27 Vol 2, pp. 165-166.
 25. L.Yu Antipina, **F.N. Tomilin**, E.S. Vysotskii, S.G. Ovchinnikov. A quantum chemical study of the formation of 2-hydroperoxy-coelenterazine in the Ca²⁺-regulated photoprotein obelin. *Journal of structural chemistry*, T. 52 Vol. 5, pp. 870-875, 2011.
 26. **F.N. Tomilin**, O.V. Osina, A.A. Kuzubov, S.G. Ovchinnikov, P.E. Volkova, T.M. Ovchinnikova, V.G. Soukhovolsky. Stability of forest lepidopteran pheromones against environmental factors. *Biophysics* 56, pp. 695–701 (2011). /10.1134/S0006350911040282
 27. **F.N. Tomilin**, Antipina L.Iu., E.S. Vysotskii, S.G. Ovchinnikov, I.I. Gitel'zon. The mechanism of formation of emitter by fluorescence of calcium-discharged obelin. *Biofizika*, 01 Jul 2009, 54(4):630-637
 28. **F.N. Tomilin**, L.U. Antipina, E.S. Vysotski, S.G. Ovchinnikov, I.I. Gitelzon, Fluorescence of calcium-discharged obelin: The structure and molecular mechanism of emitter formation. *Dokl. Biochem. Biophys*, 422 (2008) 279-284.

Монографии

1. В.Г. Суховольский, П.В. Артюшенко, **Ф.Н. Томили**н, П.Е. Цикалова, А.В. Ковалев. Феромоны лесных насекомых: системный и квантовохимический анализ. Монография, КМК, Москва. ISBN: 978-5-907372-66-5, 2021. – Стр. 150.
2. Ovchinnikov S., **Tomilin F.**, Artushenko P., Sukhovol'sky V., Ovchinnikova T., Volkova P., Baranchikov Y., Vysotskii E. Quantum chemical modeling in the molecular ecology. Глава в книге «Models of the ecological hierarchy: From molecules to the ecosphere». - 2012. - P. 3-13. 10.1016/B978-0-444-59396-2.00001-8. ISSN 978-0-444
3. Л. Антипина, **Ф. Томили**н, С. Овчинников. Билюминесценция фотопротейна обелина. Квантовохимическое описание. Монография. LAP Lambert Academic Publishing ISBN: 978-3-8433-0038-4, 2010. – Стр. 101.

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. / *Chem. Rev.*, 2005, 105 (8), 2999–3094.
- [2] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. / *J. Phys. Chem. B*, 2009, 113 (18), 6378–6396.
- [3] Cossi, M.; Barone, V. / *J. Chem. Phys.*, 2001, 115 (10), 4708–4717.
- [4] Barca, G. M. J.; Bertoni, C.; Carrington, L.; Datta, D.; De Silva, N.; Deustua, J. E.; Fedorov, D. G.; Gour, J. R.; Gunina, A. O.; Guidez, E.; et al. / *J. Chem. Phys.*, 2020, 152 (15), 154102.
- [5] Dovesi, R.; Pascale, F.; Civalleri, B.; Doll, K.; Harrison, N. M.; Bush, I.; D’Arco, P.; Noel, Y.; Rera, M.; Carbonniere, P.; et al. / *J. Chem. Phys.*, 2020, 152 (20).
- [6] Gaus, M.; Goetz, A.; Elstner, M. / *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, 9 (1), 338–354.
- [7] Dudnik, A. I.; Vnukova, N. G.; Drokin, N. A.; Bondarev, V. S.; Shestakov, N. P.; Tomashevich, Y. V.; Churilov, G. N. / *J. Phys. Chem. Solids*, 2019, 135, 109094.
- [8] Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. / *Nucleic Acids Res.*, 2000, 28 (1), 235–242.
- [9] Goto, T.; Inoue, S.; Sugiura, S. / *Tetrahedron Lett.*, 1968, 9 (36), 3873–3876.
- [10] Shimomura, O.; Teranishi, K. / *Luminescence*, 2000, 15, 58.
- [11] Liu, Z.-J.; Vysotski, E. S.; Vysotski, E. S.; Chen, C.-J.; Rose, J. P.; Lee, J.; Wang, B.-C. / *Protein Sci.*, 2000, 9 (11), 2085–2093.
- [12] Ereemeeva, E. V.; Natashin, P. V.; Song, L.; Zhou, Y.; van Berkel, W. J. H.; Liu, Z.-J.; Vysotski, E. S. / 2013, 14 (6), 739-745.
- [13] Spiridonova, V. A.; Barinova, K. V.; Glinkina, K. A.; Melnichuk, A. V.; Gainutdinov, A. A.; Safenkova, I. V.; Dzantiev, B. B. / *FEBS Lett.*, 2015, 589 (16), 2043-2049.
- [14] Ellington, A. D.; Szostak, J. W. / *Nature*, 1990, 346, p. 818.
- [15] Tuerk, C.; Gold, L. / *Science*, 1990, 249, p. 505.
- [16] Nishimoto, Y.; Fedorov, D. G. / *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, 18 (32), 22047–22061.
- [17] Fedorov, D. G. / *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, 15 (10), 5404-5416.
- [18] Angelakeris, M. / *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, 2017, 1861 (6), 1642-1651.
- [19] Gobbo, O. L.; Sjaastad, K.; Radomski, M. W.; Volkov, Y.; Prina-Mello / *Theranostics*, 2015, 5 (11), 1249-1263.
- [20] Mosayebi, J.; Kiyasatfar, M.; Laurent, S. *Synthesis*, / *Adv. Healthc. Mater.*, 2017, 6 (23), 1700306.
- [21] Fedorov, D. G.; Kitaura, K. / *J. Comput. Chem.*, 2007, 28 (1), 222-237.

Отпечатано в типографии Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского
отделения Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

Тираж 80 экз. Заказ № 2. Объем 2,5 усл. печ. л. Формат 60x84/16.
660036, Красноярский край, г. Красноярск, Академгородок 50, стр. 38