**ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации**

**Тупикиной Елены Юрьевны** «Нековалентные взаимодействия в модельных и биомолекулярных системах: анализ структуры, прочности и спектральных проявлений методами квантовой химии и молекулярной динамики», представленную на соискание учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.17 — Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

## Актуальность темы исследования

Нековалентные взаимодействия — водородные, галогенные, халькогенные, тетрельные, пниктогенные и другие $\sigma$-дырочные и $\pi$-дырочные контакты — определяют структуру, динамику и реакционную способность конденсированных сред, супрамолекулярных ансамблей и биомолекулярных систем. Прямое экспериментальное измерение геометрии и энергии отдельного контакта в такой сети затруднено, поскольку он практически никогда не существует изолированно, а его вклад приходится извлекать из косвенных спектральных данных. В этой связи разработка количественных, физически обоснованных и калиброванных корреляций между ИК- и ЯМР-параметрами, с одной стороны, и геометрическими и энергетическими характеристиками нековалентных контактов, с другой, включая явный учёт кооперативных эффектов, квантовой делокализации протона и сольватации, представляет собой актуальную задачу физической химии и химической физики конденсированных сред. Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений.

## Краткая характеристика содержания работы

Диссертация состоит из введения (общей характеристики работы) и четырёх глав.

В **главе 1** дан систематический обзор состояния теории и спектральной диагностики нековалентных взаимодействий, включая критический анализ классических корреляций Бэджера–Бауэра и Иогансена и очерчивание границ их применимости; сформулированы задачи исследования.

В **главе 2** на представительных сериях модельных комплексов (водородные связи F–H···F, N–H···N, O–H···O, N–H···O, C–H···X, а также контакты фосфинселенидов) построены аналитические корреляции «спектр–структура–энергия», охватывающие диапазон энергий связи от 0.2 до

47 ккал/моль ($R^2 \approx 0.87$–$0.98$). Отдельным существенным результатом является количественное разложение вкладов сольватации, ядерной динамики и квантовой делокализации мостикового протона в химический сдвиг $\delta(^1\mathrm{H})$ для систем $(\mathrm{FHF})^-$, $(\mathrm{H_5O_2})^+$ и $(\mathrm{PyHPy})^+$ и разработка многоуровневого протокола (ab initio МД + решение уравнения Шрёдингера для протонной координаты), воспроизводящего экспериментальные значения $\delta(^1\mathrm{H})$ с точностью порядка 1 м.д.

В **главе 3** рассмотрен переход от изолированных контактов к системам с несколькими взаимовлияющими нековалентными связями. Сформулирована и решена двумерная обратная спектральная задача (на примере аниона 4-гидроксипиридина), количественно охарактеризована антикооперативность в кластерах $[(\mathrm{FH})_n\mathrm{Cl}]^-$ и $\mathrm{CH_3Se}^- \cdot (\mathrm{H_2O})_n$, а также показана возможность целенаправленной настройки $\sigma$-дырочного потенциала атомов галогена при координации фрагмента $\eta^6$-$\mathrm{Cr(CO)_3}$.

В **главе 4** разработанные дескрипторы и представления о кооперативности распространены на биомолекулярные объекты — активный центр глутатионпероксидазы 1 и активный центр рибонуклеазы A, где показана роль разветвлённой сети нековалентных контактов (включая впервые описанную пниктогенную связь His119$\cdots$фосфат) в стабилизации промежуточных и переходных состояний каталитического цикла.

Работа хорошо иллюстрирована, изложение логично выстроено от простых модельных систем к сложным биомолекулярным объектам, что соответствует заявленной методологии «включения и выключения» отдельных эффектов.

## Научная новизна и практическая значимость

К наиболее значимым результатам работы, определяющим её научную новизну, следует отнести:

- построение согласованного набора аналитических корреляций «спектр–геометрия–энергия» для широкого круга водородных связей, охватывающего диапазон от слабых ван-дер-ваальсовых контактов до предельно прочных квазисимметричных связей;
- количественное разделение вкладов сольватации, ядерной динамики и квантовой делокализации протона в формирование $\delta(^1\mathrm{H})$ прочных водородных связей;
- алгоритм решения многомерной (двумерной) обратной спектральной задачи для систем с несколькими взаимодействующими водородными связями;

- обоснование фосфинселенидов $R_3P{=}Se$ как универсальных ЯМР-зондов для диагностики водородных и галогенных связей;
- демонстрацию того, что функционирование активных центров глутатионпероксидазы 1 и рибонуклеазы А определяется согласованной работой разветвлённой динамической сети нековалентных контактов, а не отдельными «ключевыми» взаимодействиями.

Практическая значимость работы состоит в том, что полученные корреляции и спектральные дескрипторы дают исследователю инструмент быстрой количественной интерпретации ИК- и ЯМР-спектров (в том числе в конденсированных средах) без необходимости проведения дорогостоящих расчётов *ab initio* каждый раз заново, а также могут использоваться для калибровки потенциалов молекулярной динамики и формирования обучающих выборок для моделей машинного обучения.

Достоверность результатов обеспечена использованием современных квантово-химических методов (МП2, CCSD(T), ТФП с дисперсионными поправками, экстраполяция к пределу полного базисного набора), контролем сходимости по базису, систематическим статистическим анализом корреляций и сопоставлением с независимыми экспериментальными данными, а также проверкой переносимости дескрипторов на системах, не участвовавших в калибровке.

Содержание автореферата соответствует специальности 1.3.17 «Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» и отражает основное содержание диссертации. Результаты работы опубликованы в 23 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных, включая одну обзорную статью, а также главу в коллективной монографии; результаты неоднократно докладывались на российских и международных конференциях, что свидетельствует об их широкой апробации.

## Замечания и вопросы по автореферату

Наряду с несомненными достоинствами работы можно высказать следующие замечания и вопросы, не снижающие общей высокой оценки диссертации.

1. Из текста автореферата не вполне ясно, каким образом оценивалась статистическая значимость и устойчивость предложенных корреляций (например, $\delta(^1\mathrm{H})$–$q_1$) при относительно небольших выборках модельных комплексов (порядка 20–30 объектов); желательно уточнить, использовалась ли кросс-валидация или иные процедуры контроля переобуче-

ния при подгонке нелинейных (гауссовых, экспоненциальных) зависимостей.

2. При переходе к биомолекулярным системам (глава 4) расчёты, по всей видимости, выполнены преимущественно в рамках кластерного (QM-cluster) приближения для фрагментов активного центра. Не вполне раскрыто, в какой степени учитывалось электростатическое и поляризационное влияние остальной части белковой матрицы (например, посредством QM/MM-схем или континуальных моделей белка) и как это могло бы повлиять на количественные оценки термодинамического выигрыша от кооперативной сети контактов.

3. Желательно более подробно охарактеризовать в автореферате влияние среды (полярности растворителя, диэлектрической проницаемости) на переносимость газофазных корреляций «спектр–структура–энергия» на конденсированные и биологические системы: в какой мере единые аналитические зависимости, откалиброванные на изолированных комплексах, требуют систематической коррекции при переходе к раствору.

4. В автореферате не указано в явном виде, учитывалась ли ошибка суперпозиции базисного набора (BSSE) при расчёте энергий антикооперативности в кластерах $[(FH)_nCl]^-$ и $CH_3Se^-\cdot(H_2O)_n$, хотя в разделе об обоснованности результатов упоминается, что BSSE учитывался «где это было уместно»; уточнение критериев уместности было бы полезным.

5. Встречаются отдельные технические опечатки (например, «on the sy» вместо «on the fly» в разделе «Методология и методы исследования»), не влияющие на существо изложенных результатов, но подлежащие устранению в тексте диссертации.

Указанные замечания носят частный характер, не затрагивают достоверности и научной значимости основных результатов и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

## Заключение

На основании анализа содержания автореферата диссертации «Нековалентные взаимодействия в модельных и биомолекулярных системах: анализ структуры, прочности и спектральных проявлений методами квантовой химии и молекулярной динамики» можно сделать вывод о том, что диссертационная работа является законченной, выполнена в соответствии с тре-

бованиями, предъявляемыми ВАК РФ к докторским диссертациям (пп. 9–11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), а ее автор Тупикина Елена Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности «1.3.17 – Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

*Ястребов Сергей Гурьевич*

*доктор физ.-мат. наук*

*ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук.*

*[Политехническая ул.26, Санкт-Петербург, Россия,194021 ]*

*[+79112352130, e-mail: Yastrebov@mail.ioffe.ru]*

Подпись _____ Дата 23 сент 2026

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской академии наук
Отдел кадров

Подпись Ястребова С.Г. удостоверяю
зав.отделом кадров ФТИ им.А.Ф.Иоффе
_____ / Н.С. Буценко