

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию 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 ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Диссертационная работа Е.Ю. Тупикиной посвящена решению одной из фундаментальных проблем физической химии – созданию количественной методологии спектральной диагностики нековалентных взаимодействий, которые определяют структуру, стабильность и реакционную способность молекулярных систем, от простых кластеров до сложных биомакромолекул.

Несмотря на более чем вековую историю изучения нековалентных взаимодействий, до сих пор отсутствует единая количественная шкала, позволяющая по экспериментальным спектральным данным (ИК и ЯМР) надежно охарактеризовывать различные типы нековалентных взаимодействий в конденсированных средах (восстанавливать их геометрию и энергию). Большинство существующих корреляций получены для узких рядов соединений и не учитывают кооперативные эффекты и влияние окружения. В реальных конденсированных средах и активных центрах ферментов нековалентные взаимодействия образуют разветвлённые сети, в которых отдельные контакты сильно влияют друг на друга (кооперативность и антикооперативность). Понимание и количественное описание этих эффектов взаимного влияния критически важно для расшифровки механизмов биокатализа, молекулярного распознавания и для рационального дизайна функциональных материалов. В то же время, даже для наиболее хорошо изученного и наиболее широко представленного в окружающем мире типа нековалентного взаимодействия – водородной связи – остается нерешенным целый ряд вопросов. В частности, корректное спектральное описание прочных и низкобарьерных водородных связей невозможно без явного учёта ядерных квантовых эффектов, прежде всего делокализации мостикового протона, которые существенно модифицируют наблюдаемые спектральные параметры.

Это определяет актуальность темы диссертации, полностью соответствующей приоритетным направлениям развития химической физики и физической химии. Забегая вперед, можно отметить, что полученные в работе результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение; в частности, разработанные Е.Ю. Тупикиной подходы позволяют разделять и количественно оценивать упомянутые эффекты при интерпретации спектральных данных, что является насущной задачей современной химической физики.

Диссертация изложена на 304 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов, благодарностей, приложения и списка цитируемой литературы из 363 наименований. Структура работы логична и отражает последовательное усложнение объекта исследования – от модельных систем с одиночной нековалентной связью к многосвязным кластерам и, наконец, к биомолекулярным активным центрам, что делает изложение стройным и убедительным. Чрезвычайно важно, что каждый смысловой раздел диссертации оканчивается промежуточными выводами, что позволяет легко отслеживать логику исследования.

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цели и задачи, представлены научная новизна и практическая значимость работы, а также обозначены положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором систематизированы современные представления о природе водородной связи и ряда других важнейших нековалентных взаимодействий (галогенных, халькогенных, π -стэкинговых и др.), методах их экспериментальной и теоретической характеристики, а также существующих подходах к построению спектрально-структурно-энергетических корреляций. Особое внимание уделено кооперативным эффектам и роли квантовой делокализации протона. Автором четко выделены нерешенные проблемы, а формулировка целей и задач по результатам обзора литературы является весьма удачной идеей, позволяющей оценить вовлеченность диссертанта в современный контекст исследований в этой бурной развивающейся области.

Вторая глава диссертации является ключевой в методологическом плане. В ней на основе систематических квантово-химических расчетов для широкого набора модельных систем построены калибровочные корреляции типа «спектр-структура-прочность». Впервые предложен и валидирован единый набор аналитических зависимостей, связывающих химические сдвиги $\delta(^1\text{H})$, константы спин-спинового взаимодействия, ИК-частоты и интегральные интенсивности с координатами переноса протона и энергией комплексообразования. Особого внимания заслуживает детальный анализ факторов, влияющих на химические сдвиги мостиковых протонов – сольватация, ядерная динамика, квантовая делокализация и релятивистские поправки. Показано, что для прочных квазисимметричных связей учёт ядерных квантовых эффектов является обязательным, и разработан многоуровневый вычислительный протокол, позволяющий воспроизводить экспериментальные значения $\delta(^1\text{H})$ с точностью порядка 1 м.д.

Третья глава посвящена переходу от изолированных взаимодействий к системам с несколькими взаимовлияющими контактами. На примерах аниона 4-гидроксипиридина с двумя водородными связями, кластеров $[(\text{FH})_n\text{Cl}]^-$ и гидратированных селенсодержащих

фрагментов показано, как кооперативность и антикооперативность модифицируют одномерные корреляционные зависимости. Впервые сформулирована и решена двумерная обратная спектральная задача, позволяющая по набору ЯМР-параметров одновременно восстанавливать геометрию двух взаимодействующих связей. В этой же главе исследовано взаимное влияние разнотипных нековалентных взаимодействий – водородных, халькогенных, галогенных, π -стэкинговых и металл-лигандных – в системах с имидазольным фрагментом, гемоподобных комплексах Fe(II), диселенофосфинатах Ni(II) и η^6 -координированных аренах Cr(CO)₃. Убедительно продемонстрировано, что кооперативные эффекты являются не просто усложнением, а мощным инструментом управления электронной структурой и реакционной способностью молекулярных систем.

Четвертая глава распространяет разработанную методологию на биомолекулярные системы – активные центры глутатионпероксидазы-1 и рибонуклеазы А. С использованием топологического анализа электронной плотности и *ab initio* молекулярной динамики впервые детально охарактеризованы кооперативные сети водородных и σ -дырочных взаимодействий, стабилизирующие каталитически значимые состояния. Показано, что вклад этих сетей в термодинамику отдельных стадий каталитического цикла может достигать нескольких ккал/моль. В активном центре рибонуклеазы А впервые обнаружена и охарактеризована пниктогенная связь N $\cdots$ O, выполняющая роль канала переноса заряда и антикооперативно связанная с соседними водородными связями.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы диссертации.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных взаимодополняющих квантово-химических методов (DFT с дисперсионными поправками, MP2, CCSD(T), расчеты в базисном пределе), тщательным контролем сходимости по базисному набору и учётом BSSE, сопоставлением расчётных данных с независимыми экспериментальными ИК- и ЯМР-параметрами для более чем 200 модельных комплексов и биомолекулярных фрагментов, а также статистической валидацией полученных корреляций (коэффициенты детерминации R², среднеквадратичные ошибки). Согласованность результатов, полученных различными методами (статические расчёты, *ab initio* МД, решение уравнения Шрёдингера), и успешное применение предложенных дескрипторов к системам, не использованным при калибровке, подтверждают их предсказательную способность.

Основные результаты диссертации опубликованы в 24 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, имеющих высокие уровни в «Белом списке» и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, включая такие издания как Coordination Chemistry Reviews, Journal of Chemical Information and Modeling, Journal of

Computational Chemistry, Physical Chemistry Chemical Physics, Inorganic Chemistry Frontiers и другие, а также в одной главе в коллективной монографии. Результаты неоднократно докладывались на престижных международных и всероссийских конференциях, в том числе в формате приглашённых докладов, что свидетельствует о признании научной общественности.

Теоретическая значимость работы состоит в создании фундаментальной основы для количественного понимания природы нековалентных взаимодействий. Полученные результаты существенно расширяют физико-химические представления о связи между электронной структурой, геометрией, динамикой ядер и спектральными характеристиками молекулярных ансамблей. Разработанные методологии решения многомерной обратной спектральной задачи и учёта квантовой делокализации протона являются значительным вкладом в развитие теории водородной связи и смежных областей, а установленные корреляции могут служить эталоном для калибровки новых квантово-химических методов и силовых полей.

Практическая значимость диссертации определяется возможностью использования разработанных корреляций и спектральных дескрипторов для быстрой и надёжной количественной интерпретации ИК- и ЯМР-спектров сложных систем, включая конденсированные среды и биомолекулярные комплексы. Полученные данные могут быть применены при рациональном дизайне функциональных материалов, каталитических систем и биологически активных соединений с заданными свойствами, а также использованы в качестве обучающих выборок для моделей машинного обучения в химии и материаловедении.

К работе имеется ряд замечаний, имеющих дискуссионный характер и не снижающих весьма положительного впечатления, производимого диссертацией:

1. Некоторые из предлагаемых корреляционных зависимостей, по всей видимости, не анализировались на наличие выбросов и кластеров по разбросу аргумента. Например, корреляция между химическим сдвигом атома фосфора и длиной связи P=Se на рисунке 2.22 приводится со значением $R^2=0.87$, однако такая достоверность, очевидно, будет значительно ниже при исключении выбивающейся точки с $dP \sim 100$ м.д. Аналогичные проблемы неравномерности пространства признаков с явной кластеризацией данных наблюдаются, например, для зависимостей расстояний Se...X от константы связи P=Se и деэкранирования ядра селена (2.22 и 2.27).

2. Использование линейных корреляционных зависимостей в некоторых случаях не представляется обоснованным, т.к. не обсуждаются граничные условия в смысле области определения этих трендов. В целом, в работе не очерчиваются явные границы

применимости предлагаемых на модельных системах методов, за исключением химических конструкторов типа «максимально короткие водородные связи», не дающих математически или физически обоснованного граничного условия и не обосновывающих выбора именно линейной аппроксимации.

3. При обсуждении корреляций типа "спектр-структура" и "спектр-прочность", основанных на положении полосы валентного колебания мостикового протона водородной связи, соответствующие колебательные переходы моделируются в гармоническом приближении. В диссертации прямо указывается, что степенная зависимость частоты от расстояния свидетельствует о значительном ангармоническом вкладе, однако ангармонический анализ (хотя бы в численном приближении) не проводится. Последнее дало бы более надежные, в смысле согласия с экспериментом (а значит и для подтверждения применимости разрабатываемых методов), оценки.

4. В диссертации встречаются до некоторой степени противоречивые формулировки. Например, в начале главы 2 ставится задача «построения по возможности универсальных и переносимых корреляций...» «, применимых к различным типам водородных связей...». Методы корреляционного анализа в дальнейшем используются для построения таких «универсальных» зависимостей, что приводится и в качестве выводов. Однако в ходе обсуждения в главе 2 неоднократно появляются свидетельства в пользу необходимости более узкоспециальных схем. Например, в кратких выводах по разделу 2.1.3 «Сводные данные показывают, что ни один отдельный фактор не обеспечивает универсального и точного воспроизведения» химического сдвига протона «для всех систем». А также, в кратких выводах по разделу 2.3.2 «шагом вперед по сравнению с классическим правилом Бэджера-Бауэра является переход от простейшей «универсальной» линейной зависимости к набору откалиброванных уравнений для различных типов водородных связей...».

5. В ряде случаев в квантово-химических расчетах используется базисный набор типа aug-cc-pVDZ, который (в отличие от остального семейства базисов Даннинга), как известно, подобран исключительно для двух- и трехточечных схем экстраполяции энергии динамической электронной корреляции к базисному пределу, и может давать значительные ошибки при использовании в рутинных вычислениях.

6. В главе 4 автор для оценки энергии взаимодействий использует корреляцию Эспинозы-Моллинса-Лекомта. Однако применение этой корреляции, формально говоря, не позволяет оценить кооперативные энергетические эффекты, являющиеся, в том числе с учетом полученных автором результатов, чрезвычайно важными для анализа нековалентного связывания в биомолекулах.

Высказанные замечания не затрагивают основные защищаемые положения и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Диссертация Тупикиной Елены Юрьевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема – создана количественная методология спектральной диагностики широкого класса нековалентных взаимодействий в модельных и биомолекулярных системах, учитывающая квантовую делокализацию протона, сольватацию и кооперативные эффекты. Работа полностью соответствует паспорту специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества, как по формуле специальности, так и по отдельным направлениям исследований, затрагивающим атомно-молекулярную структуру химических частиц и веществ, пространственное и электронное строение молекул (в т.ч. ван-дер-ваальсовых), структуру и свойства конденсированных сред, методы молекулярной динамики как метод диагностики структуры и динамики веществ, поверхности потенциальной энергии и квантовые методы их расчета.

Диссертация «Нековалентные взаимодействия в модельных и биомолекулярных системах: анализ структуры, прочности и спектральных проявлений методами квантовой химии и молекулярной динамики» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, в том числе отвечает критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в текущей редакции), а ее автор, Тупикина Елена Юрьевна, вне всяких сомнений заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент:

Ананьев Иван Вячеславович

Доктор физико-математических наук

Специальность 1.4.4 – физическая химия

Ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Квантовой химии

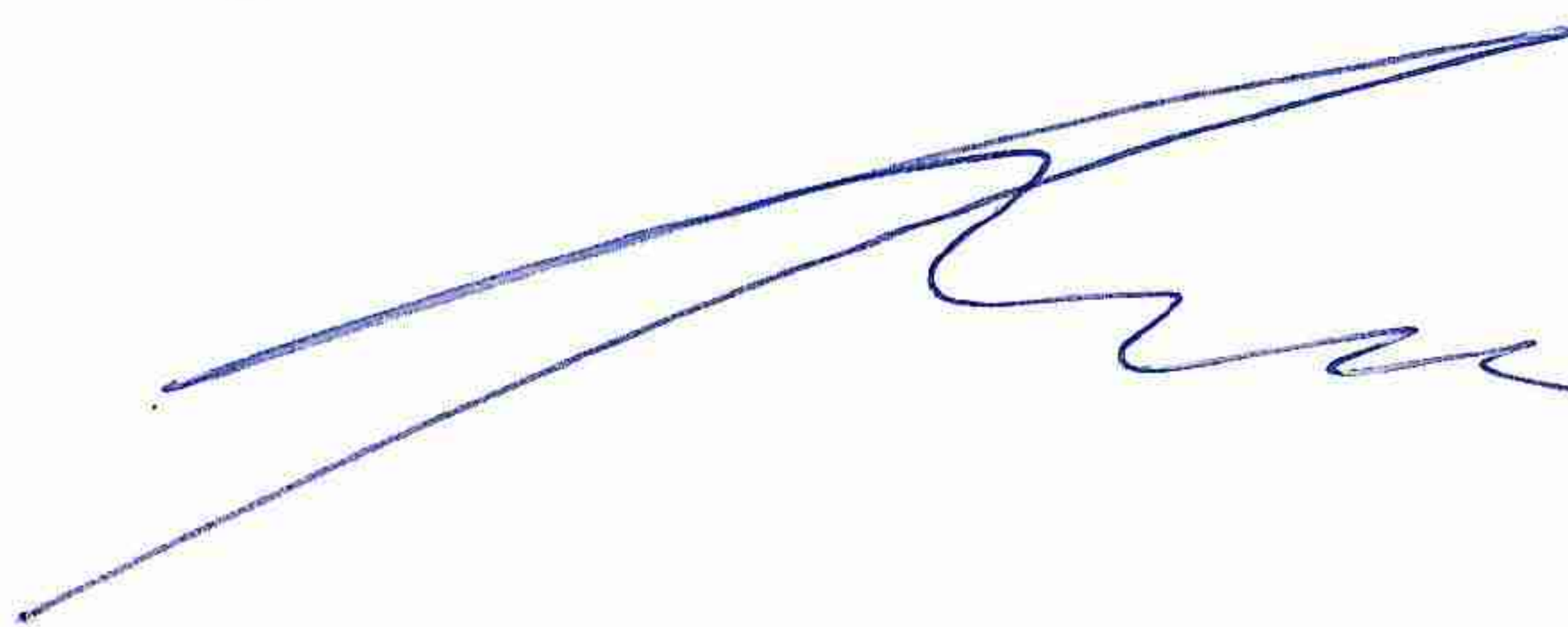
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН)

119071, Москва, Ленинский просп., 31

Телефон: +7(495) 775-65-85

Адрес электронной почты: i.ananyev@gmail.com

20 августа 2026 г.



И.В. Ананьев

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

