

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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

Для современной химической физики конденсированного состояния, развивающей направленное конструирование материалов и представления о механизмах тонких биохимических процессов, уже недостаточно качественного описания межмолекулярных взаимодействий. Возникает объективно обусловленная необходимость в более строгом количественном определении параметров слабых связей, в частности, водородных, галогенных и халькогенных. Одна из фундаментальных проблем в данной области заключается в том, что в реальных неупорядоченных или макромолекулярных средах невалентные контакты, как правило, не изолированы; а являются частью многосвязной подвижной сети, параметры которой постоянно меняются под действием теплового движения и сольватации. Прямое экспериментальное измерение энергии или точной геометрии отдельной связи в таких условиях неосуществимо. Путем выхода из этой ситуации становится решение обратных спектрально-структурных задач, когда по косвенным физико-химическим маркерам (сдвигам частот в ИК-спектрах или экранированию ядер в ЯМР) восстанавливаются пространственные и силовые характеристики взаимодействий. В то же время классические полуэмпирические подходы (например, правило Бэджера–Бауэра) оказываются малоэффективными в случае экстремально сильных или сложных многоцентровых контактов. Кроме того, они не учитывают квантовую природу легких ядер (прежде всего, протона). В данном контексте тематика диссертационной работы Е. Ю. Тупикиной, направленной на построение единой физико-химической схемы количественной диагностики невалентных взаимодействий методами высокоуровневой квантовой химии и *ab initio* молекулярной динамики с привлечением корреляционного анализа, несомненно, имеет **высокую актуальность**.

Научная новизна диссертационной работы определяется разработкой оригинальных подходов к интерпретации спектрального отклика молекулярных систем для широкого круга объектов — от изолированных димеров до сложных конденсированных систем. Построены зависимости вида «спектр–геометрия–прочность» для водородных мостиков различных типов, впервые перекрывающих широкий диапазон энергий от очень слабых ван-дер-ваальсовых контактов до прочно связанных систем с

энергиями взаимодействия выше (по модулю) 45 ккал/моль. Установлена физическая природа аномального дезэкранирования мостикового протона в сильных водородных связях. Автором показано, что основным драйвером смещения химического сдвига выступает не статическая конфигурация ядер, а квантовая делокализация протона в условиях малой кривизны поверхности потенциальной энергии. Разработан и программно реализован оригинальный многомерный алгоритм решения обратной спектральной задачи. Этот подход позволяет по ансамблю некоррелирующих параметров ЯМР одновременно рассчитывать геометрические дескрипторы нескольких взаимодействующих межмолекулярных контактов в полицентрических системах. Обоснована концепция универсальных ЯМР-зондов на базе фосфинселенидов. Установлено, что тандем параметров $\delta(^{77}\text{Se})$ и $^1J_{\text{PSe}}$ обладает монотонным и высокочувствительным откликом на присутствие как протонодонорных (Н-связи), так и электрофильных (σ -дырки) реагентов. Обнаружен эффект координационной индукции σ -дырки. Диссертантом впервые продемонстрировано, что η^6 -координация хлораренов на хромсодержащих фрагментах вызывает обеднение π -электронной плотности кольца, приводящее к существенному росту электростатического потенциала на галогене. Выявлена функциональная роль сопряженных пниктогенных связей в биокатализе. На реакционной координате расщепления фосфодизфирного остова РНКазы А впервые обнаружен и охарактеризован динамический контакт $\text{P}\cdots\text{N}$, координирующий протонные переходы в смежных водородных связях.

Диссертация изложена на 304 страницах, содержащих 81 рисунок и 18 таблиц. Она включает введение, четыре главы основного содержания, выводы, приложение, список литературы (363 наименования). Во введении автор обосновывает актуальность проводимых исследований, определяет степень разработанности тематики, а также объект и методы исследования, излагает свои представления о новизне и практической значимости полученных результатов, приводит основные положения, выносимые на защиту, и список собственных публикаций по теме диссертации.

Глава 1 представляет собой фундаментальный критический обзор современного состояния теории невалентного связывания и методов его спектральной верификации. Соискатель подробно анализирует эволюцию определения понятия водородной связи в контексте критериев ИЮПАК, сопоставляя подходы к топологическому анализу электронной плотности (QTAIM) и квантово-химические схемы разложения энергии на составляющие (SAPT, EDA). Большое внимание уделено анализу ограничений традиционных моделей растворителя как непрерывной среды при описании специфической сольватации в многоцентровых сетях. В конце главы (раздел 1.6) на основе систематизации пробелов в области теории σ -дырочных взаимодействий и координационных контактов в сложных средах соискателем сформулированы цель диссертационной работы и её основные задачи.

Глава 2 посвящена детальному решению прямой и обратной спектральных задач для широкого круга модельных систем, содержащих изолированные нековалентные

взаимодействия. Материал организован в соответствии с обсуждаемыми физическими дескрипторами. На базе 26 калибровочных систем F–H...F установлен гауссов характер зависимости между изотропным сдвигом ЯМР $\delta(^1\text{H})$ и координатой положения мостикового протона q₁. Проведено разложение вкладов в экранирование ядер для ряда F, O и N-содержащих систем. Впервые количественно разделены эффекты сольватации, температурных флуктуаций остова и релятивистские вклады тяжелых атомов. На основе численного решения уравнения Шрёдингера вдоль координаты мостикового протона предложен протокол формирования «квантово-усредненных» корреляционных карт, снижающий погрешность определения энергии взаимодействия. Показана высокая надежность и инвариантность дескриптора $^1J_{\text{FH}}$. Мультиядерный ЯМР-анализ систем с фрагментами R₃P=Se подтвердил их статус как высокоэффективных ЯМР-сенсоров пространственного строения галогенных связей. В разделе 2.3, посвященном ИК-дескрипторам, показано, что совместное использование силовых постоянных локальных мод, положений и интегральных интенсивностей полос как валентных, так и деформационных колебаний протонодонорной группы позволяет восстанавливать ключевые межъядерные расстояния с точностью до 0.01–0.02 Å.

В Главе 3 осуществлен переход к системам с множественными, взаимно влияющими невалентными связями и выявлены закономерности кооперативности. Автор предлагает оригинальное математическое решение двумерной обратной спектральной задачи для аниона 4-гидроксипиридина, одновременно участвующего в двух различных водородных связях O–H...O и O–H...N. Показано, что построение пересечений изолиний изотропных сдвигов ядер углерода кольца позволяет восстановить обе координаты переноса протона. На примере кластерных серий FH_nCl[–] и гидратированных селенолятных фрагментов описана природа антикооперативного поведения. Особый интерес представляет раздел 3.2, посвященный взаимному влиянию разных типов нековалентных взаимодействий. Для порфиринатных моделей гемовых центров показано, что кооперативность координационных и нековалентных взаимодействий контролируется спиновым состоянием иона металла. В подразделе, посвященном природе контактов Se...Se в диселенофосфинатах никеля(II), автор анализирует соотношения между направленными халькогенными связями и чисто дисперсионными взаимодействиями в тяжелых элементах. Продемонстрировано, что η^6 -координация хлораренов на хромтрикарбонильные фрагменты приводит к значительному усилению σ -дырки на атомах галогена, фиксируемое по распределению МЭСП на изоповерхностях электронной плотности.

В Главе 4 автор доказывает высокую прогностическую силу и переносимость разработанных дескрипторов на сложные биохимические макрообъекты — активные центры ферментов. В зоне активного центра глутатионпероксидазы 1 (GP_{x-1}) в рамках топологических индексов NCI, IGM и IRI прослежена синергетическая перестройка трехмерной сети связей при ступенчатом переходе каталитического остатка селеноцистеина: CH₃SeH → CH₃SeOH → CH₃SeOOH. Показано, что локальное

аминокислотное окружение фермента образует связанную сеть, дающую дополнительное смещение термодинамических параметров на несколько ккал/моль на каждой стадии катализа по сравнению с классическими усеченными моделями. При анализе процесса гидролиза фосфодиэфирной связи РНКазой А с помощью молекулярной динамики реконструирована флуктуационная эволюция невалентных сил вдоль координаты разрыва связи Р–О. Оказалось, что пниктогенная связь между имидазольным кольцом каталитического остатка His₁₁₉ и кислородным окружением фосфата координирует протонные переходы и существенно снижает активационный барьер циклизации субстрата. После четвертой главы автор приводит обоснованные выводы, которые логически следуют из материалов предыдущих глав обсуждения результатов работы.

Анализ диссертации в целом показывает, что соискателем на современном высоком теоретическом уровне выполнен обширный объем фундаментальных исследований в актуальной области изучения нековалентных взаимодействий для сложных молекулярных и супрамолекулярных объектов. **Теоретическое значение** работы определяется формированием согласованной квантово-химической и термодинамической модели невалентного связывания, учитывающей неаддитивность межмолекулярных сил. Существенно расширены теоретические представления о кооперативности в поведении нековалентных сетей. **Практическая значимость** результатов диссертации охватывает несколько смежных научно-технологических областей. Предложенные аналитические корреляционные уравнения позволяют проводить оперативное определение геометрических параметров и энергий связей непосредственно из данных ИК- и ЯМР-спектроскопии, минуя стадию проведения трудоемких квантово-химических расчетов. Сформированные массивы структурно-энергетических дескрипторов и топологических параметров электронной плотности практически полезны как обучающие выборки для построения моделей искусственного интеллекта в химии и материаловедении. Предложенные схемы направленной модификации σ - и π -дырочных потенциалов могут быть использованы при супрамолекулярном конструировании функциональных органических проводников, фотоактивных полиморфов и высокоселективных рецепторов. Результаты диссертационного исследования будут полезны в работе таких научных учреждений, как ИОНХ РАН, ИНХ СО РАН, ИНЭОС РАН, НИОХ СО РАН, ИМХ РАН, ИФХЭ РАН, МГУ, ТПУ.

Принципиальных и серьезных замечаний к работе не возникло, однако такое объемное и разноплановое исследование не могло избежать ряда менее значимых недостатков и вызывающих вопросы положений.

1) Нумерация страниц в диссертации и автореферате отличается от реального их расположения (5-я страница диссертации ("Введение") получила номер "3", а 3-я страница автореферата - номер "1"). В последующих замечаниях будет использоваться авторский

вариант нумерации страниц. Нумерация рисунков в Приложении (с. 270, 271) некорректна.

2) Представление автором целей и задач диссертации трудно назвать оптимальным. Предпочтительно было бы сформулировать цель работы в целом в автореферате и введении диссертации. Цель исследования автор определяет уже после литературного обзора. В автореферате перечислены только задачи исследования, причем их формулировка несколько отличается от задач, приведенных в разделе 1.6 диссертации. С другой стороны, задачи диссертационной работы формулируются многократно. Сначала в разделе 1.6 приведены задачи по каждой главе. Затем в каждой главе приведены задачи в разделах и подразделах. При этом неизбежны повторы и пересечения (например, с. 84 и с.86 диссертации).

3) Раздел "Методология и методы исследования" в автореферате дублируется (с.3, с.9).

4) В работе явно чувствуется недостаток сопоставления рассчитанных автором параметров с доступными экспериментальными данными или результатами расчетов других исследователей. В частности, в разделе 2.1.5 следовало привести сравнение расчетных и экспериментальных параметров, поскольку автор пишет: «Новизна данного подхода состоит в том, что он объединяет построенные здесь спектрально-структурные корреляции с прямой экспериментальной верификацией на реальных галогенно-связанных комплексах фосфинселенидов» (с. 130). Автор не сравнивает свои расчетные результаты для порфириновых комплексов с опубликованными данными (хотя бы, Mariusz Radoń, Kristine Pierloot; Binding of CO, NO, and O₂ to Heme by Density Functional and Multireference ab Initio Calculations. *J. Phys. Chem. A* 20 November 2008; 112 (46): 11824–11832). Нет и сравнения с известными экспериментальными данными о мультиплетности основного состояния порфириновых систем 1-4 (Раздел 3.2.2).

5) При описании линейных и нелинейных регрессий (например, с. 89-91, 98-99, с.119-123 диссертации) необходимо приводить стандартные ошибки определения параметров уравнений. На рис.2.2, 2.3, 2.5-2.7 (с.90,91, 98,99 диссертации) нет даже значений R^2 . С другой стороны, вряд ли оправдано приведение параметров корреляционных уравнений (рис.2.18-2.20 диссертации, рис.2 автореферата) с точностью до тысячных.

6) Рис. 2.22 : на зависимости длины связи $r(\text{P}=\text{Se})$ от $\delta(^{31}\text{P})$ все точки, кроме одной укладываются в изменение расстояний менее 0.02 Å. Насколько значима корреляция на таком узком интервале длин связей?

7) На с.138-139 диссертации говорится о линейной и экспоненциальной зависимости, но это не подтверждено уравнениями регрессии. Из текста на с.183.неясно, какие

аппроксимирующие функции использует автор и каковы стандартные ошибки параметров при такой аппроксимации.

8) Из табл.2.4 диссертации видно, что коэффициенты детерминации для корреляций « δ_H -геометрия» заметно уменьшаются при переходе к делокализованным моделям (хотя приведены идентичные уравнения). Это не отражено в обсуждении.

9) Не очень понятно, какому термодинамическому циклу соответствует формула 3.14 (с. 193). Рассчитывались ли соответствующие кластеры воды? Чему соответствует последнее слагаемое в формуле?

10) IGM- и EDD-карты перераспределения электронной плотности на рис. 3.17 малоинформативны из-за плохо подобранного масштаба. Для серий 3-5 (с. 204-206) IGM- и EDD-карты не приведены, поэтому трудно оценить заключения автора о том, что эти карты демонстрируют.

11) Судя по описанию, расчеты нековалентных взаимодействий в активных центрах глутатионпероксидазы и рибонуклеазы проводились для газовой фазы. Поскольку биохимические процессы обычно протекают в водной среде, было бы полезно оценить влияние растворителя на структурные и энергетические параметры исследованных взаимодействий. Это замечание касается и многих других систем, рассмотренных в диссертации, где автор приводит результаты расчетов в газовой фазе.

12) На с. 243 сравниваются энергетические эффекты для двух модельных систем - полном активном центре GPx-1 и упрощённом селеноорганическом фрагменте CH_3SeX . Различие эффектов автор интерпретирует как стабилизирующий вклад сети нековалентных взаимодействий первой модели. Однако, помимо нековалентных взаимодействий, две модели различаются и набором ковалентных связей. Поэтому заключение автора не выглядит достаточно обоснованным. Кроме того, стабилизирующую роль взаимодействий было бы более корректно изучать на основе энтальпий, а не свободных энергий Гиббса, поскольку энтропийный фактор автором не рассматривается.

13) Анализ параметров электронной плотности в активном центре рибонуклеазы А (с. 247-248) не подкреплён никакими количественными данными, поэтому трудно оценить корректность описания. Автору следовало привести таблицу, аналогичную таблицам 5-7 (с.269, 272).

14) Из определения «энергии комплексообразования» (с.87) следует, что она должна быть отрицательной, а она в диссертации везде положительна (вместо « ΔE » должно быть « $-\Delta E$ » или « $|\Delta E|$ »)

15) Утверждение автора о том что «набор из 61 оптимизированной структуры, равномерно заполняет плоскость (q_{1a} , q_{1b})» (с.178 диссертации) вводит читателя в заблуждение. На рис. 3.2 (в) четко видно, что подавляющее большинство точек сосредоточено в двух левых квадрантах. Поэтому изолинии на правой половине (особенно – в верхнем квадранте) рис.3.4, 3.5 – это экстраполяция, на основании которой делать количественные оценки рискованно.

16) Описание влияния моделей растворителя на δ_H для $(\text{PyHPy})^+$ (с.107 дисс.) не согласуется с рис. 2.10.

17) Непонятно, почему на с. 110 автор полагает, что "Для $(\text{PyHPy})^+$ делокализация, напротив, уменьшает δ_H по сравнению со стационарной оценкой". Из сравнения рис. 2.10 и 2.13 это не следует, особенно для системы в газовой фазе.

18) На с.121 диссертации автор утверждает, что «учёт делокализации приводит...к увеличению амплитуды Δ , но из рис. 2.19 видно, что на самом деле тенденция противоположная.

19) Ур. 2.24 (с.118 диссертации) показывает, что интерпретация величины r^0 как половины предельной длины водородной связи в симметричном случае ($q_1 \rightarrow 0$) некорректна (различие составляет $\beta \ln 2$). Это хорошо иллюстрирует рис. 2.18. Координата r_2 (ур.3.1) на с.178 определена неверно.

20) Приведенные относительные энергии для комплексов 1 – 3 на рис.3.25 на самом деле отвечают другим молекулярным системам, которые должны включать, кроме комплексов, свободные молекулы Im и O_2 (иначе для сравниваемых систем число атомов будет разным). Энергетические уровни Fe(II)(P)Im на рис.3.25 не согласуются с текстом (с.216).

21) Описание контактов $\text{Se} \cdot \text{Se}$ в кристалле 1a в тексте (с.221-223) не соответствует рис.3.26. Из рис. 3.26 и табл. 3.6 очевидно, что два более далеких контакта ($\text{Se}_{28} \cdot \text{Se}_{54}$, $\text{Se}_{28} \cdot \text{Se}_{78}$, 3.58 Å) отвечают более низким значениям ρ и $|V|$, чем более короткий центральный $\text{Se}_{28} \cdot \text{Se}_{54}$ (3.35 Å). В тексте (с.221, 223) - все наоборот.

Отмеченные замечания носят частный и дискуссионный характер. Они не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы, совокупность результатов которой можно рассматривать как крупное научное достижение в области химической физики систем с водородными, галогенными и халькогенными связями. Достоверность полученных результатов обусловлена грамотным использованием надежных высокоуровневых квантово-химических расчетов и современных теоретических подходов.

Она подтверждается согласованностью полученных расчетных данных между собой, а также с опубликованными данными других исследователей. Об этом же свидетельствует уровень публикаций автора, которые включают статьи в авторитетных международных научных журналах (*Coord. Chem. Rev.*, *Chem. Eur. J.*, *Inorg. Chem. Front.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* и др.). Диссертация вполне соответствует Паспорту специальности 1.3.17 - Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества, который предусматривает такие направления исследований, как атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ; структура и свойства вандерваальсовых молекул, комплексов; компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ; строение, структура и реакционная способность интермедиатов химических реакций; химические механизмы и физика каталитических процессов.

Считаю, что по своей цели, научной новизне, практической значимости, а также представленным публикациям диссертация «Нековалентные взаимодействия в модельных и биомолекулярных системах: анализ структуры, прочности и спектральных проявлений методами квантовой химии и молекулярной динамики» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями, соответствующими текущей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, 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»

Скетков

Кетков Сергей Юлиевич, доктор химических наук по специальности 1.4.4 (02.00.04) - Физическая химия), заведующий лабораторией цифровой и структурной химии металлокомплексов ИМХ РАН, эл. почта sketkov@iomc.ras.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, 603950, г. Нижний Новгород, бокс 445, ул. Тропинина, 49, тел. +7 (831) 4627709.

25.09.2026

Подпись С.Ю. Кеткова заверяю

Ученый секретарь ИМХ РАН
кандидат химических наук



К.Г. Шальнова