

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

Диссертационная работа Е.Ю. Тупикиной посвящена решению одной из фундаментальных проблем химической физики – установлению количественных закономерностей, связывающих структуру, электронное строение, энергетику и спектральные проявления широкого класса нековалентных взаимодействий в модельных и биомолекулярных системах. Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений и обусловлена как фундаментальной ролью нековалентных взаимодействий в формировании структуры и свойств молекулярных систем, так и необходимостью разработки надежных количественных методов их диагностики по экспериментальным спектрам.

Особое значение имеет переход от качественного распознавания водородных, галогенных, халькогенных и других нековалентных контактов к количественному восстановлению их геометрии и прочности по спектральным параметрам. Существующие корреляции в значительной степени были разработаны для отдельных классов модельных систем, тогда как влияние кооперативности, сольватации, тепловой динамики и квантовой делокализации протона существенно ограничивает возможность прямого переноса таких зависимостей на более сложные системы. Именно этим вопросам в диссертации уделено значительное внимание.

Не менее актуальным является исследование сетей нековалентных взаимодействий в биомолекулярных активных центрах. В таких системах отдельные контакты не существуют изолированно, а образуют динамически взаимосвязанную сеть, способную существенно изменять электронную структуру, термодинамику промежуточных состояний и реакционную способность. Поэтому установление границ применимости спектрально-структурных корреляций, полученных на модельных системах, и выявление роли кооперативных эффектов представляет существенный интерес для

химической физики, физической химии, квантовой химии и молекулярной биофизики.

Таким образом, тема диссертации соответствует актуальным направлениям современной химической физики, а полученные результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.

Диссертация изложена на 302 страницах (если считать содержание за одну страницу), состоит из введения, четырех глав, заключения, приложений и списка литературы. Структура работы логична и отражает последовательное решение поставленных задач – от анализа отдельных нековалентных взаимодействий и построения спектрально-структурных корреляций к исследованию кооперативных систем и далее к биомолекулярным активным центрам.

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, определены объект и предмет работы, представлены используемые методы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту. Автором четко сформулирована общая логика исследования: от построения и калибровки дескрипторов для модельных систем к проверке их применимости в многосвязных и биомолекулярных системах.

Первая глава представляет собой обстоятельный аналитический обзор литературы, в котором систематизированы современные представления о природе водородной связи и кооперативных эффектов, рассмотрены энергетические, геометрические, спектральные и топологические критерии, а также методы ИК- и ЯМР-спектроскопии и квантово-химического анализа. Особое внимание уделено ограничениям существующих подходов. Автор обоснованно отмечает неоднозначность энергетических декомпозиций, чувствительность локальных метрик к уровню теории и схеме фрагментации, а также необходимость учета среды и динамики.

Важным достоинством главы является последовательное формирование методологической основы дальнейшего исследования. Рассматриваются количественные метрики кооперативности, включая локальные энергетические характеристики, k -параметр Хантера, а также показатели циклической кооперативности FCC, PSS и AC. Показано, что для реальных многосвязных систем простые однофакторные корреляции могут терять переносимость, что непосредственно мотивирует постановку последующих задач.

Вторая глава посвящена решению обратной спектральной задачи в ИК- и ЯМР-спектроскопии для модельных систем с водородными и галогенными связями. Автор рассматривает широкий набор взаимодействий, включая $F\cdots H$, $N\cdots H$, $O\cdots H$, $N\cdots H$, $F\cdots H$, $Se\cdots H$ и родственные системы. Построены аналитические зависимости между геометрическими параметрами, энергией взаимодействия и спектральными наблюдаемыми — химическими сдвигами, колебательными частотами, силовыми постоянными, интенсивностями полос и константами спин-спинового взаимодействия.

Существенным результатом главы является формирование единого набора корреляций «спектр–геометрия–прочность» для широкого диапазона энергий взаимодействия. Полученные зависимости характеризуются R^2 порядка 0.87–0.98 и позволяют восстанавливать длины водородных связей с точностью 0.01–0.04 Å и энергии с точностью порядка нескольких ккал/моль. Отдельно исследована роль квантовой делокализации мостикового протона и тепловых флуктуаций молекулярного скелета, учет которых оказывается необходимым для корректного воспроизведения химических сдвигов в сильных водородных связях.

Заслуживает положительной оценки и разработанный алгоритм решения многомерной обратной спектральной задачи. На примере системы с двумя взаимно влияющими водородными связями показано, что совместное использование нескольких спектральных параметров позволяет восстанавливать геометрию взаимодействующих мостиков с точностью около 0.04 Å.

Третья глава содержит результаты исследования множественных и взаимно влияющих нековалентных взаимодействий. Рассмотрены кооперативность и антикооперативность водородных связей, взаимное влияние различных типов нековалентных контактов, $Se\cdots Se$ -взаимодействия в диселенофосфинатах, а также σ -дырочные взаимодействия в η^6 -комплексах галогенаренов с $Cr(CO)_3$. Показано, что изменение топологии и состава окружения способно существенно изменять электронные характеристики отдельных центров.

Особый интерес представляет установление количественных проявлений кооперативности. Показано, что в многосвязных системах изменение одной связи может передаваться на соседние контакты посредством поляризации, переноса заряда и других многочастичных эффектов. Для систем с участием

галогенов, халькогенов, пниктогенов и тетрелей продемонстрировано, что координация металлокарбонильного фрагмента может выступать инструментом настройки σ -дырочного потенциала и тем самым управлять образованием направленных нековалентных контактов.

Четвертая глава посвящена наиболее сложному уровню исследования – анализу кооперативных сетей нековалентных взаимодействий в активных центрах глутатионпероксидазы-1 и рибонуклеазы А. Для GPx-1 построены модели трех форм каталитического цикла, содержащих остаток Sec45, и охарактеризована полная сеть водородных, халькогенных, тетрельных и пниктогенных контактов. Показано, что эта сеть способна существенно стабилизировать промежуточные состояния и изменять термодинамический профиль каталитического цикла.

Для рибонуклеазы А исследована сеть нековалентных взаимодействий в области разрыва фосфодиэфирной связи P–O. С использованием стационарных расчетов и *ab initio* молекулярной динамики прослежена перестройка контактов вдоль реакционной координаты. Показано, что пниктогенная связь может выполнять роль канала переноса электронной плотности и быть антикооперативно связанной с соседними водородными связями.

Принципиально важным является общий вывод главы о том, что в сложных биомолекулярных системах корректное структурно-энергетическое описание требует явного учета всей сети нековалентных контактов, а не только нескольких ближайших связей.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы диссертации. Автор последовательно показывает переход от модельных систем с одной нековалентной связью к многосвязным кластерам и далее к биомолекулярным активным центрам. Такой переход обеспечивает внутреннее единство работы и позволяет проверить границы применимости предложенных спектрально-структурных дескрипторов при увеличении сложности системы.

В целом диссертационная работа производит впечатление обстоятельного, логически выстроенного и завершенного научного труда. Ее несомненным достоинством является сочетание современных квантово-химических методов, молекулярной динамики, спектроскопических подходов и топологического анализа электронной плотности. Автором разработаны вычислительные протоколы, выполнен значительный объем расчетов и проведена самостоятельная валидация полученных корреляций.

Достоверность полученных результатов обеспечивается применением современных методов DFT с дисперсионными поправками, MP2, CCSD(T) и CBS, контролем сходимости по базисному набору и учетом BSSE, сопоставлением расчетных результатов с независимыми экспериментальными ИК- и ЯМР-параметрами для более чем 200 модельных комплексов и биомолекулярных фрагментов, согласованностью результатов различных методов и статистической валидацией корреляций. Предложенные дескрипторы дополнительно проверены на системах, не использованных при их калибровке.

Основные результаты диссертации опубликованы в 23 статьях в рецензируемых научных журналах, все эти статьи индексируются в международных библиографических базах данных; кроме того, опубликованы обзор и глава в коллективной монографии. Среди публикаций имеются работы в *Coordination Chemistry Reviews* (Топ 10% SCImago), *Journal of Chemical Information and Modeling* (Топ 10% SCImago), *ChemPlusChem*, *Physical Chemistry Chemical Physics*, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *Inorganic Chemistry Frontiers* (Топ 10% SCImago) и других профильных изданиях. Результаты работы также докладывались на российских и международных конференциях, школах и семинарах.

Теоретическая значимость работы состоит в установлении согласованной системы количественных спектрально-структурно-энергетических корреляций для широкого класса нековалентных взаимодействий, в выявлении роли квантовой делокализации протона, ядерной динамики и сольватации, а также в развитии методов решения многомерной обратной спектральной задачи. Полученные результаты уточняют физико-химические представления о связи между электронной структурой, геометрией, энергетикой и спектральными характеристиками молекулярных ансамблей.

Практическая значимость диссертации определяется возможностью использования разработанных корреляций и дескрипторов для количественной интерпретации ИК- и ЯМР-спектров, проверки и калибровки потенциальных функций для молекулярной динамики, анализа каталитических систем и биологически активных соединений. Сформированные массивы согласованных структурных, энергетических и спектральных данных также могут представлять интерес для последующего построения моделей машинного обучения.

При общей высокой оценке диссертационной работы необходимо высказать следующие **замечания**:

1. В разделе 2.1.3, посвященном факторам, влияющим на рассчитанный химический сдвиг ядер ^1H , показано, что δ_{H} определяется не только геометрией водородной связи, но также квантовой делокализацией мостикового протона, тепловой динамикой и сольватацией. В связи с этим возникает вопрос, насколько построенные далее корреляции « δ_{H} – структура» и « δ_{H} – прочность» устойчивы при переходе от оптимизированных изолированных комплексов к растворам с различной полярностью и температурой. Представлялось бы полезным более явно оценить вклад каждого из этих факторов в погрешность восстановления геометрии и энергии по экспериментальному δ_{H} .
2. В разделе 2.1.5 химические сдвиги ^{31}P и ^{77}Se предлагаются в качестве ЯМР-зондов галогенных связей $\text{Se}\cdots\text{X}$, а в разделе 2.2.3 дополнительно рассматривается прямая константа спин-спинового взаимодействия $^1J_{^{77}\text{Se},^{31}\text{P}}$. При этом экспериментальная верификация выполнена для ряда фосфинселенидов $\text{R}_3\text{P}=\text{Se}\cdots\text{C}_6\text{F}_5\text{X}$ с $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$. Было бы интересно обсудить, насколько установленные зависимости $\delta_{^{31}\text{P}}$, $\Delta\delta_{^{77}\text{Se}}$ и Δ^1J_{PSe} являются специфичными именно для галогенной связи и в какой степени на них могут влиять изменения заместителей R, электронного строения фрагмента $\text{P}=\text{Se}$ и другие изменения локального окружения селена.
3. В разделе 2.2 показано, что константы $^1J_{\text{CH}}$ и $^1J_{\text{FH}}$ могут выступать чувствительными ЯМР-дескрипторами геометрии и прочности водородных связей, причем для $\text{C}-\text{H}\cdots\text{X}$ наблюдается практически линейная зависимость, тогда как для $\text{F}-\text{H}\cdots\text{F}$ получена экспоненциальная зависимость. Представляется интересным более подробно обсудить физические причины различия форм этих корреляций и пределы применимости построенных зависимостей при приближении к квазисимметричной водородной связи, где существенную роль играет квантовая делокализация протона.

Высказанные замечания не затрагивают основные научные результаты и защищаемые положения диссертации и не снижают общей высокой оценки выполненной работы.

Диссертация Тупикиной Елены Юрьевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема – разработаны и обоснованы

количественные подходы к установлению взаимосвязей между структурой, энергией и спектральными проявлениями широкого класса нековалентных взаимодействий, а также установлена роль их кооперативных сетей в модельных и биомолекулярных системах. Работа полностью соответствует паспорту специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Диссертация «Нековалентные взаимодействия в модельных и биомолекулярных системах: анализ структуры, прочности и спектральных проявлений методами квантовой химии и молекулярной динамики» 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, заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент:

Ходов Илья Анатольевич

Доктор физико-математических наук

Специальность 03.01.02 – Биофизика

Ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных нанокompозитов

Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова
Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д.4

Телефон: +7-920-670-7675

Электронная почта: ilya.khodov@gmail.com

28 сентября 2026 г.

 /И.А. Ходов/

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

Подпись в.н.с., д.ф.-м.н. Ходова И.А. заверяю

Ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН

28 сентября 2026 г.



 /Михалёва М.Г./