

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Шелеповой Екатерины Алексеевны
«Исследование свободного объема в молекулярно-динамических моделях
липидных мембран и ионных жидкостей»,
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности 1.3.17 – Химическая физика, горение и взрыв,
физика экстремальных состояний вещества»

Диссертационная работа Шелеповой Екатерины Алексеевны посвящена анализу свободного межмолекулярного пространства в жидкофазных системах с помощью метода молекулярно-динамического моделирования на примере липидных бислоев и ионных жидкостей. Наличие полостей и пор между молекулами в конденсированной фазе определяет многие физико-химические свойства веществ, связанные с подвижностью молекул, показателями плотности, сжимаемости, термического расширения, способностью растворять те или иные соединения. В связи с этим тема диссертации представляется актуальной.

Проницаемость биологических мембран для молекул, преодолевающих их по механизму пассивного транспорта, напрямую определяется сольватирующей способностью липидных бислоев, образующих такие мембраны. В диссертации детально проанализировано распределение межмолекулярных пустот внутри липидных бислоев по размерам и по толщине бислоя. Показано, что добавление глицирризиновой кислоты, увеличивающей биодоступность некоторых лекарств, не вызывает появления в мембранах дополнительных крупных пустот. Это означает, что изменение проницаемости липидных бислоев обусловлено иными причинами и ограничивает число гипотез для объяснения механизма действия глицирризиновой кислоты.

Интересной частью диссертационной работы является сравнение структуры моделей ионной жидкости и нейтральной смеси сходных молекул при той же плотности. Показано, что структура в обоих случаях в целом определяется отталкивательной ветвью потенциала взаимодействия. Это показано сопоставлением как дальних корреляций между атомами, так и локальных структур, выделяемых с помощью интерстициальных сфер. Тем самым на примере такой сложной системы, как ионная жидкость, подтверждена гипотеза о том, что структура в целом для любой плотной системы задается законами упаковки. Этот результат следует учитывать при интерпретации структуры как ионных жидкостей, так и других соединений.

Еще одной важной задачей, решаемой в работе, является изучение растворения газов в ионных жидкостях, что представляет интерес, например, для выделения углекислого газа из смеси газов. Для ее решения в работе изучены молекулярно-динамические модели серии имидазолиевых ионных жидкостей с разной длиной алкильного заместителя в катионе и свободные объемы, относящиеся

к различным молекулярным фрагментам: анионам, имидазольным кольцам и алкильным заместителям катионов ионных жидкостей, а также модели растворов газов в этих жидкостях. Показано, что молекулы газов при растворении приносят дополнительный свободный объем, «разрыхляя» ИЖ. При этом углекислый газ вносит примерно в два раза меньше дополнительного свободного объема в исследуемые ИЖ по сравнению с метаном, азотом или кислородом, что коррелирует с их растворимостью, заметно более высокой в случае углекислого газа. Исследование свободного объема и анализ межмолекулярных полостей помогают связать структурные и сольватационные свойства ионных жидкостей. Полученные результаты важны для поиска новых ионных жидкостей, обладающих высокой селективностью разделения газов.

Автором разработаны модели ряда систем, которые могут применяться в последующих молекулярно-динамических расчетах, в частности, липидных бислоев из фосфолипидов DOPC и DPPC с холестерином и глицерризиновой кислотой, ионных жидкостей $[C_nMIM][NTf_2]$ с различной длиной алкильного заместителя и растворов газов (CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4) в этих жидкостях, крупнозернистая модель ионной жидкости $[C_4MIM][PF_6]$ и ее нейтрального аналога.

Все новые и оригинальные результаты, связанные с анализом межмолекулярных пустот, получены с помощью геометрического метода Вороного-Делоне. В диссертации Шелеповой Е.А. он впервые применен к исследованию свободного объема в липидных бислоях, ионных жидкостях и растворах газов в ионных жидкостях. Этот подход имеет как фундаментальное, так и практическое значение. Как уже было упомянуто выше, межмолекулярные пустоты влияют на сольватационные свойства растворителей, величины коэффициентов межфазного распределения, в том числе между жидкостями и тканями в живых организмах, возможность преодоления различными биологически активными веществами клеточных барьеров. Пустоты в молекулах белков выполняют роль центров связывания их лигандов, в частности, лекарственных препаратов. Имеется и множество других сложных молекулярных систем, для которых анализ пустот представляет научный интерес.

Диссертационная работа Шелеповой Е.А. изложена на 110 страницах, содержит 62 рисунка и 3 таблицы, состоит из введения, 6 глав, заключения и списка цитируемой литературы из 199 источников.

Во **введении** обоснованы актуальность, степень разработанности и цель диссертационной работы, а также перечислены конкретные задачи, которые были решены в данной работе с указанием их новизны и значимости. Представлены положения, выносимые на защиту, список публикаций соискателя по теме диссертации и прочая общая информация о работе.

Глава I представляет собой литературный обзор. В нем рассматриваются различные подходы к анализу объемов межмолекулярных пустот и отмечаются возможности метода Вороного-Делоне для анализа пустот в моделях молекулярных систем. Приведено краткое описание метода молекулярной динамики и

исследуемых систем. В рамках обзора упомянуты опубликованные ранее работы различных научных коллективов, связанные с задачами диссертационного исследования. Спектр затронутых проблем весьма разнообразен и включает: 1) изучение влияния различных соединений на проницаемость липидных мембран; 2) исследования пространственной структуры и межмолекулярных пустот в ионных жидкостях; 3) исследования растворимости небольших молекул газов в ионных жидкостях.

В главе 2 обсуждаются используемые вычислительные методы и подходы. Описаны детали молекулярно-динамического моделирования и параметры потенциалов взаимодействий во всех исследуемых системах, а также использования метода Вороного-Делоне.

В Главе 3 приводятся результаты исследования свободного объема в бислоях различного состава в отсутствие и в присутствии глицирризиновой кислоты. При этом сравниваются распределения интерстициальных сфер по радиусам и профили распределения долей свободного объема внутри бислоя. Расчеты убедительно показывают, что добавление глицирризиновой кислоты не приводит к образованию дополнительных пустот.

В Главе 4 сравниваются структурные характеристики крупнозернистых моделей ионной жидкости $[C_4MIM][PF_6]$ и ее нейтрального аналога – смеси молекул той же формы при той же плотности, но с выключенными зарядами. При этом наблюдается различие в пространственном распределении катионных и анионных подсистем и их аналогов в нейтральной смеси, но ряд структурных свойств системы в целом, например, распределение межмолекулярных пустот по радиусам, остается неизменным.

В Главе 5 исследуется свободный объем в полноатомных моделях серии ионных жидкостей $[C_nMIM][NTf_2]$ ($n = 2, 4, 6, 8$). Показано, что этот объем растет только в связи с увеличением числа метиленовых групп, а свободные объемы, связанные с анионом и имидазольным кольцом катиона, в данном ряду практически не меняются.

В Главе 6 изучены растворы газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в ионных жидкостях $[C_nMIM][NTf_2]$. Показано, что при растворении образуются дополнительные крупные межмолекулярные пустоты в локальном окружении растворенной молекулы. Молекулы CO_2 приносят заметно меньше дополнительного свободного объема, чем другие газы, что коррелирует с более высокой растворимостью CO_2 .

В **Заключении** приведены основные результаты и выводы диссертационной работы.

Полученные результаты диссертационной работы и сделанные по ним выводы представляются достоверными. В работе использованы стандартные пакеты программ для молекулярно-динамического моделирования и апробированные в предыдущих работах авторские программы для структурного анализа. Результаты согласуются между собой и с имеющимися в литературе расчетными и экспериментальными данными. Публикации по теме исследования в полной мере

отражают материалы работы, представленной к защите. Результаты опубликованы в 7 статьях в рецензируемых журналах высокого уровня, рекомендованных ВАК и включенных в базы данных WoS и Scopus, а также обсуждены на 10 российских и международных научных конференциях. Содержание автореферата полностью соответствует диссертации.

Результаты диссертации рекомендуются к использованию в организациях, научные коллективы которых проводят исследования в области химической физики, физической химии растворов, биофизики с использованием методов молекулярно-динамического моделирования: Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (Иваново), Санкт-Петербургский государственный университет, Казанский федеральный университет, Новосибирский государственный университет, Московский государственный университет, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (Москва), Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН и др.

Следует отметить логичное изложение материала и грамотную интерпретацию полученных результатов. Работа содержит незначительное количество опечаток и ошибок. В диссертации и автореферате есть некоторые неудачные выражения, например, "подход (Вороного-Делоне) изначально использовался для анализа простых одноатомных систем" – видимо, имелись в виду системы из одноатомных частиц. Вывод о том, что "структура ИЖ в целом определяется непроницаемостью атомов", также представляется сформулированным неудачно. К диссертации имеется несколько замечаний и вопросов:

1. Известны ли какие-либо доказанные примеры улучшения проницаемости клеточных мембран за счет образования дополнительных пустот в липидном бислое? Механизм действия большинства соединений, способствующих переносу других веществ через мембраны, связан либо с прямым взаимодействием между переносимым веществом и переносчиком, либо с уменьшением толщины мембраны, в том числе с возможностью ее локального разрушения и образования заполненной водой поры в липидном бислое.

2. При использовании крупнозернистых моделей для изучения межмолекулярных пустот есть риск сильной зависимости результатов от выбора "зерен" и их радиусов, который в значительной мере произволен. Непонятно, почему для исследования влияния электростатических взаимодействий на структуру $[C_4MIM][PF_6]$ не была использована полноатомная модель, как во всех остальных случаях.

3. При исследовании растворов газов использовались модели, содержавшие 512 ионных пар и 100 растворенных молекул газа. Такое содержание для всех газов, кроме углекислого, в десятки раз превышает их реальную растворимость при температуре и давлении моделирования, что делает модель нереалистичной, а также приводит к существенным взаимодействиям между растворенными молекулами.

Приведенные замечания не влияют на общую положительную оценку работы, не затрагивают ее основные выводы, научную новизну, практическую и теоретическую значимость. Обсуждаемая работа представляет собой цельное и законченное научное исследование, которое вносит заметный вклад в развитие методов компьютерного моделирования для решения задач химической физики.

Подводя итог, можно заключить, что диссертация «Исследование свободного объема в молекулярно-динамических моделях липидных мембран и ионных жидкостей» отвечает критериям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), а ее автор, Шелепова Екатерина Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент

Седов Игорь Алексеевич

Доктор химических наук (специальность 02.00.04 – Физическая химия), доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ Молекулярные основы амилоидобразования и антиамилоидной активности Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет".

420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

Тел. +79600503916

Электронная почта: igor_sedov@inbox.ru

20.05.2023

Я, Седов И.А., согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

 / Седов И.А. /
«20» мая 2023 г.

Подпись Седова И.А. заверяю
Ученый секретарь





С.В. Белякова