

“Утверждаю”

И.о. директора Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки «Федеральный исследовательский
центр «Казанский научный центр
Российской академии наук»

чл.-корр. РАН, д.ф.-м.н. Калайев А.А.



“21” сентября 2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**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 к защите на
соискание ученой степени доктора физико-математических наук по
специальности 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика
экстремальных состояний вещества**

Нековалентные взаимодействия контролируют большинство процессов в живой природе на молекулярном уровне и позволяют протекать им в мягких условиях. Поэтому знания о природе и характере взаимодействий, их взаимном влиянии являются очень важными для понимания процессов метаболизма на молекулярном уровне. Однако, множественность их взаимного влияния и слабость их экспериментальных проявлений делает изучение таких взаимодействий достаточно трудной задачей, особенно в конденсированных средах. В этой связи представленная диссертационная работа **Тупикиной Е.Ю.** представляет несомненную **актуальность**. Разработка количественных, калиброванных корреляций между спектральными параметрами, геометрическими, энергетическими и электронно-структурными дескрипторами нековалентных взаимодействий является важным шагом к их количественному описанию в конденсированных и биомолекулярных системах и являются одной из фундаментальных задач современной молекулярной биологии.

Диссертационная работа **Тупикиной Е.Ю.** имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, трех глав обсуждения результатов, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 363 ссылки, а

также приложения. Диссертационная работа изложена на 302 страницах, содержит 11 таблиц, 81 рисунок, а также Приложения.

Во введении сформулирована цель работы, обозначены ее актуальность, новизна и практическая значимость, приведена общая характеристика диссертации.

В первой главе диссертации сделан анализ литературных данных по современному состоянию теории и спектральной диагностики нековалентных взаимодействий. Рассмотрена физическая природа водородных связей (ВС) $X-H \cdots Y$, методы их экспериментальной и расчётной характеристики, используемые спектрально-структурно-энергетические корреляции и возможности применения этих подходов на другие типы нековалентных контактов. Проведенный анализ показал, что в области нековалентных взаимодействий есть проблемы, связанные с не универсальностью имеющихся корреляций, отсутствием строгого учёта кооперативности и сольватации, динамики и квантовой делокализации протона, а также недостаточная разработанность ИК- и ЯМР-зондов для широкого круга нековалентных взаимодействий. Эти пробелы приводят автора к постановке задачи, связанной с построением согласованной спектрально-структурно-энергетической схемы, пригодной для перехода от изолированных модельных комплексов к конденсированным и биомолекулярным системам.

Во второй главе диссертации обсуждаются собственные результаты автора, полученные в ходе решения обратной спектральной задачи в ИК и ЯМР спектроскопии для модельных систем с одной доминирующей водородной и галогенной связью. Построены и проанализированы корреляции «спектр-структура» и «спектр-прочность» для модельных систем. Каждый из спектральных индикаторов (химический сдвиг (ХС) ЯМР, константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) и ИК-частоты с интегральными интенсивностями) подробно рассмотрен. Для рядов ВС $F-H \cdots F$, $N-H \cdots N$, $O-H \cdots O$, $N-H \cdots O$, $C-H \cdots X$, а также контактов $Se \cdots H-O$ и $Se \cdots X$ ($X = Br, I$) построены зависимости «спектр-геометрия» и «спектр-энергия» и установлены основные ограничения. Для широкого спектра нековалентных взаимодействий сформирован согласованный набор аналитических корреляций «спектр-структура-энергия».

Третья глава диссертации посвящена анализу нековалентных взаимодействий к системам с несколькими контактами и количественному описанию кооперативных и антикооперативных эффектов. Сконцентрировано внимание на изменениях энергии, параметров электронной плотности и на спектральных маркерах (ЯМР и ИК). Автор пришел к заключению, что кооперативность и антикооперативность в системе нековалентных взаимодействий, существенно осложняют изучение нековалентных взаимодействий и интерпретации спектральных параметров.

В четвертой главе рассматривается применение разработанных структурно-энергетических дескрипторов и представлений о кооперативности на биомолекулярные системы (активные центры глутатионпероксидазы 1 и рибонуклеазы А), анализируются возможности и ограничения их применимости

для таких более сложных биомолекулах. Автором показано, что такие структурно-энергетические дескрипторы можно корректно использовать для описания локальных нековалентных взаимодействий в активных центрах ферментов. Однако, многообразие кооперативных сетей делает одномерные корреляции неоднозначными и необходимо использовать многомерное описание.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы проведенного исследования. В приложение вынесены результаты квантово-химических расчетов, относящихся к анализу ИК-данных и результаты QTAИМ-анализа с соответствующими структурами комплексов. В конце приводится список использованных сокращений.

Диссертация написана грамотным научным языком и с правильным использованием научной терминологии, принятой в литературе.

Научная **новизна работы** заключается в следующем:

Впервые построен единый набор аналитических корреляций между спектральными (δ^{IH}) и геометрическими/энергетическими параметрами для водородных связей $\text{F}-\text{H} \cdots \text{F}$, $\text{N}-\text{H} \cdots \text{N}$, $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ и $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ типа, которые позволяют оценку их длины и прочности, в том числе в конденсированных средах.

Разработан многоуровневый подход для разложения вкладов сольватации, ядерной динамики и квантовой делокализации мостикового протона в формирование δ^{IH} для трёх модельных систем с короткими водородными связями $(\text{FHF})^-$, $(\text{H}_5\text{O}_2)^+$ и $(\text{PuHPu})^+$ типа. Показано, что для прочных водородных связей основной вклад в дезэкранирование дают ядерная динамика и квантовая делокализация протона.

Разработан протокол явного учёта квантовой делокализации мостикового протона вдоль координаты переноса протона на примере комплексов с водородными связями $\text{N}-\text{H} \cdots \text{N}$, $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$ и $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$ типа. Показано, что квантово усреднённые величины дают более устойчивые спектра-структурные корреляции.

Установлено, что для водородных связей $\text{F}-\text{H} \cdots \text{X}$ ($\text{X} = \text{F}, \text{O}, \text{N}$) и $\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$ типа наиболее надёжными спектральными индикаторами их энергии и геометрии являются силовые постоянные и интегральные интенсивности полос валентных и деформационных колебаний протонодонорной группы в ИК спектре. Получены аналитические зависимости, позволяющие с хорошей точностью оценивать энергетические и геометрические параметры в таких системах.

Показано, что фосфинселениды ($\text{R}_3\text{P}=\text{Se}$) могут быть использованы как универсальные ЯМР-зонды ($\delta^{77\text{Se}}$ и $^1\text{J}_{\text{PSe}}$) водородных и галогенных связей как в растворе, так и в твёрдой фазе.

Предложен алгоритм решения двумерной обратной спектральной задачи — одновременной оценки геометрий двух связанных водородных связей по набору ЯМР-параметров. Работоспособность такого подхода продемонстрирована на примере комплексов аниона 4-гидроксипиридина.

Установлено, что кооперативность и антикооперативность нековалентных контактов заметно влияют на энергетические, геометрические и спектральные характеристики отдельных связей в кластерах с водородными связями $\text{FH} \cdots \text{Cl}-$ и $\text{O}-\text{H} \cdots \text{Se}-$, систем с имидазольным фрагментом и кристаллических комплексах с σ - и π -дырочными взаимодействиями. Показано, что варьирование кооперативного окружения позволяет тонкую настройку электронной структуры систем с нековалентными взаимодействиями.

Показано, что в активном центре глутатионпероксидазы-1 ключевую роль играет не только селеноцистеин, но и окружающие остатки, которые образуют кластер водородных и σ -дырочных взаимодействий и влияют на окислительно-восстановительные свойства и селективность активного центра.

Показано, что разрыв фосфодиэфирной связи в активном центре рибонуклеазы А контролируется сетью слабых водородных и пниктогенной связей. Установлено, что именно пниктогенная связь между атомом азота His119 и кислородом фосфатного фрагмента понижает барьер разрыва связи P–O и таким образом облегчает протекание реакции.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных квантово-химических методов, что гарантирует надёжность расчётных геометрий и энергий нековалентных взаимодействий. Расчётные ИК- и ЯМР-параметры воспроизводят тенденции в экспериментальных данных для модельных комплексов и биомолекулярных фрагментов, для которых таковые имеются. Получены спектрально–структурно–энергетические корреляции, которые статистически выглядят надёжными и устойчивыми. Предложенные индикаторы и корреляции успешно применены к системам, которые не использовали для их получения и это показывает их прогностическую силу и полезность для практики.

Выводы работы являются обоснованными, поскольку полностью базируются на обширном материале, полученном автором. Результаты работы хорошо апробированы, они опубликованы в 23 статьях (в том числе одном обзоре) в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Обзор опубликован в высокорейтинговом научном журнале *Coordination Chemistry Reviews*, входящем в топ ведущих мировых журналов в области металлоорганической, супрамолекулярной, теоретической и биоорганической химии, что лишний раз свидетельствует об актуальности и практической значимости выбранной автором области исследований. Кроме того, опубликована одна глава в коллективной монографии, посвящённая спектрально–структурно–энергетическим корреляциям для систем с водородными связями. Результаты работы апробированы также на международных и российских конференциях по физической химии, квантовой химии, спектроскопии и молекулярному моделированию.

Опубликованные работы и автореферат полно и правильно отражают основное содержание диссертации.

Диссертационная работа Тупикиной Е.Ю. по целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует:

п.1 «Атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ, механизмы химического превращения, молекулярная, энергетическая, химическая и спиновая динамика элементарных процессов, физика и физические теории химических реакций и экспериментальные методы исследования химической структуры и динамики химических превращений»,

п.2 «Пространственное и электронное строение, атомно-молекулярные параметры изолированных атомов, ионов, молекул; структура и свойства ван-дер-ваальсовых молекул, комплексов, кластеров, ассоциатов; структура и свойства жидкостей; поведение веществ и структурно-фазовые переходы в экстремальных условиях»,

п.3 «Молекулярная динамика, межмолекулярные потенциалы и молекулярная организация веществ; компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ; динамика фазовых переходов»,

п.4 «Энергетическая динамика и селективное заселение электронных, колебательных и вращательных состояний; межмолекулярный энергетический обмен; энергетика химических реакций и механизмы запасаения энергии в молекулах»,

п.5 «Поверхности потенциальной энергии химических реакций и квантовые методы их расчета; динамика движения реагентов на потенциальной поверхности; спектроскопия и химия одиночных молекул и кластеров; экспериментальные методы исследования химической, энергетической и спиновой динамики» паспорта специальности 1.3.17 «Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» (отрасль науки – физико-математические), в части химической физики атомно-молекулярных систем и конденсированных сред.

На сегодня отсутствует единый набор спектрально–структурно–энергетических корреляций, включающих все типы нековалентных взаимодействий в широком диапазоне их прочностей. Выявленные в работе закономерности между спектральными параметрами и структурой/энергией комплексов на основе таких взаимодействий в растворах могут помочь развитию таких представлений и обладают несомненной **теоретической значимостью**. Возможность использования предложенных корреляций и спектральных дескрипторов для количественной интерпретации ИК- и ЯМР-спектров, включая конденсированные среды определяет **практическую значимость** работы.

При знакомстве с работой возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. В работе используются определенные протоколы-приближения для расчетов ЯМР параметров для возможных вариантов связывания, чтобы далее сделать вывод об применимости/информативности этого маркера для анализа характера (геометрии/энергии) нековалентной связи. На самом деле, как на этапе разработки теории ХС (КССВ) ЯМР, так и ее имплементации в рамках различных расчетных схем используются определенные упрощения. Более того, сама ТФП, по сути,

имеет много элементов «эмпирики» и параметризации. Поэтому вопрос применимости того или иного подхода (функционал, базис, метод коррекции систематических ошибок особенно в низкопольной области и т.д.) для оценки ЯМР параметров является критичным и требует тщательной проверки. Поэтому было бы логично в работе сначала четко обосновать применимость используемого приближения для оценки конкретного спектрального параметра для обычных систем, не усложненных нековалентными взаимодействиями.

2. В разделе 2.1.1 - "Корреляции типа «спектр–структура» и «спектр–прочность» для модельных систем с водородными связями типа $F-H \cdots F$ " автор обнаружил, что зависимость $\Delta\delta_H$ как функция координаты переноса протона q_1 имеет гауссову форму (Рис. 2.3). Однако, с учетом специфичной зависимости между суммарной длиной водородной связи q_2 и координаты асимметрии q_1 (Рис. 2.1), вполне можно ожидать более простой (линейной) зависимости между $\Delta\delta_H$ и длиной водородной связи q_2 . Почему не рассмотрен этот вариант?

3. В разделе 2.1.3 для комплексов $(FHF)^-$, $(H_5O_2)^+$ и $(PuHPr)^+$ автор обнаружил существенную в шкале 1H ХС разницу (до ~ 0.5 м.д.) между значениями, полученными по схеме Леви–Леблona (ReSpect) и полностью нерелятивистским результатом (Gaussian). В принципе, метод Леви–Леблona является также полностью нерелятивистским. Чем может быть обусловлено такое расхождение?

4. Почему вообще возникла идея оценки релятивистских эффектов для комплексов $(FHF)^-$, $(H_5O_2)^+$ и $(PuHPr)^+$? В действительности, в этих системах нет откровенно «тяжелых» ядер, которые могли бы быть источником SO-эффектов. Что мотивировало автора провести дополнительные достаточно специфичные расчеты, хотя ничто не предвещало наличия таких эффектов?

5. В разделе 2.1.5 для комплексов фосфинселенидов (R_3PSe) с галогенной связью ($Br/I \cdots Se$) проведен анализ расчетных δ^{31P} и δ^{77Se} на предмет их использования как диагностического инструмента для характеристики таких связей. В данных системах уже бром является достаточно тяжелым атомом, а йод тем более, и вполне естественно ожидать существенных релятивистских эффектов как на ХС фосфора, так и селена. Почему в данном случае не оценили релятивистскую поправку, хотя через анализ механизма передачи SO-эффектов на δ^{31P} и δ^{77Se} можно получить информацию о характере этих галогенных связей?

6. К сожалению, нет примера реальной биологической сложной системы, где было бы показано, что применение полученных протоколов и корреляций для оценки экспериментальных (спектральных) параметров дало новые знания об структуре каких-то специфичных нековалентных связей и их энергий, которые были недоступны до этого обычным имеющимся инструментарием.

Несмотря на то, что в целом диссертация и автореферат написаны хорошо и читаются достаточно легко, автор иногда использует англицизмы ("лакуны", "солют" и т.д.), которые явно можно и нужно было избежать.

При подготовке работы явно не обошлось без использования программ-переводчиков, которые оставили свой специфичный след. Например, "Квантово-

химические расчёты **щитований**" (Стр. 36); " «**якорят**» форму полученных корреляций, определяющих величину химического сдвига **мостающего** протона" (Стр 100) и т.д.

Обнаружилась некоторая не строгость в изложении автореферата. Например, по всему тексту нет ни одной ссылки на приведенные рисунки. В каких-то случаях удастся более-менее легко связать текст с конкретным рисунком, а в некоторых не очень. Например, Рисунок 10 - осталось не понятно, где в тексте он обсуждается и что он иллюстрирует.

В работе также не обошлось без опечаток. Например, в автореферате фрагмент текста «Методология и методы исследования» (89 строк) полностью повторяется дважды на страницах 3-4 и 9-10.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не затрагивают сущность сделанных автором выводов.

Результаты диссертационной работы Тупкиной Е.Ю. могут быть рекомендованы к использованию в научной работе в организациях, работающих в области элементоорганической химии, органической, физической и медицинской химии: Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, Новосибирском государственном университете, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Институте металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Федеральном исследовательском центре «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии РАН.

Диссертация Тупкиной Елены Юрьевны «Нековалентные взаимодействия в модельных и биомолекулярных системах: анализ структуры, прочности и спектральных проявлений методами квантовой химии и молекулярной динамики», представленная к защите на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества, является целостным научно-квалификационным исследованием и по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов, объему и уровню работы **соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук**, в том числе отвечает критериям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842 (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.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на научном семинаре лаборатории Радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», протокол № 1 от 16 сентября 2026 года.

Главный научный сотрудник лаборатории Радиоспектроскопии

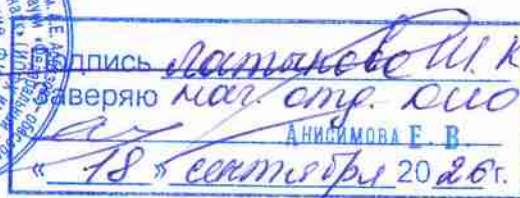
ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН

доктор химических наук

(специальность 1.4.3. Органическая химия и 1.4.4. Физическая химия)

Латыпов Шамиль Камильевич

18 сентября 2026



Согласен на обработку моих персональных данных.

Почтовый адрес:

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420088, Российская Федерация, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

тел. +7 (843) 273-18-92 e-mail: lsk@iopc.ru