

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.150.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
НАУКИ ИНСТИТУТА ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И ГОРЕНИЯ  
ИМ. В. В. ВОЕВОДСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 28.06.2023, № 19

О присуждении Шелеповой Екатерине Алексеевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация *«Исследование свободного объема в молекулярно-динамических моделях липидных мембран и ионных жидкостей»* в виде рукописи по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» принята к защите 26 апреля 2023 г., протокол № 9, диссертационным советом 24.1.150.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, приказ о создании диссертационного совета № 1511/нк-от 25.11.2016 года.

Соискатель, Шелепова Екатерина Алексеевна, 1995 года рождения, на момент защиты диссертации работает в должности младшего научного сотрудника ИХКГ СО РАН. В 2022 году соискатель окончила аспирантуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ). С 2016 года Е.А. Шелепова работает в ИХКГ СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной динамики и структуры ИХКГ СО РАН.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник *Медведев Николай Николаевич*, заведующий лабораторией молекулярной динамики и структуры ИХКГ СО РАН.

*Официальные оппоненты:*

1. *Седов Игорь Алексеевич*, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет"(ФГАОУ ВО КФУ), г. Казань;

2. *Марьясов Александр Георгиевич*, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории магнитной радиоспектроскопии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск; дали *положительные отзывы* на диссертацию.

*Ведущая организация*, Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ ИК СО РАН), в своём положительном заключении, подписанном старшим научным сотрудником, кандидатом физико-математических наук Колоколовым Даниилом Игоревичем, утверждённом директором ФИЦ ИК СО РАН, академиком РАН, доктором химических наук Бухтияровым Валерием Ивановичем, указала, что данная диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённом Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в текущей редакции), а её автор, Шелепова Е.А., заслуживает присвоения ей искомой учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

В положительном заключении ведущей организации имеются следующие замечания и вопросы.

1. Термин “отталкивающая ветвь потенциала” не является общепринятым. Обычно используется термин “отталкивающий член потенциала”.
2. В главе, посвященной изучению липидного бислоя, на Рис. 12 показана зависимость параметра порядка от номера атома углерода в цепи. Действительно, разница между чистым бислоем и бислоем с добавлением глицерризиновой кислоты на уровне погрешности, что указывает на правильность выводов работы. Однако отсутствует обсуждение, или хотя бы ссылка на таковое, резкого падения параметра порядка для 10-го атома.
3. Экспериментальный анализ пустот чистой жидкости, действительно непростая задача, однако, для оценки пустот можно было бы использовать данные о сжимаемости: экспериментально эти данные существуют для большого количества жидкостей и, насколько можно судить из литературных данных, численный анализ сжимаемости при помощи метода молекулярного моделирования провести можно. Это позволило бы дать более универсальный и доступный способ сравнения с экспериментом.
4. Результат о более плотной упаковке ионных жидкостей с абсорбированным  $\text{CO}_2$ , можно было бы сопоставить с известным экспериментальным фактом, что при абсорбции  $\text{CO}_2$  в ионные жидкости резко увеличивается вязкость последних.
5. Используемые расчетные методы в данной работе не учитывают возможности образования водородных связей. Вместе с тем, недавние экспериментальные работы показали, что при наличии в ИЖ функциональных групп способных к образованию водородных связей, структура ИЖ существенно меняется, так, например, появляются стабильные катион-катионные кластеры. Основные результаты работы были получены для объектов (в первую очередь ионных жидкостей) не

образующих водородных связей, поэтому здесь не возникает противоречия. Вместе с тем, в задаче о бислое оценивалось влияние глицирризиновой кислоты, способной образовывать водородную связь. В связи с этим возникает вопрос – изменится ли результат расчетов, если в модель включить возможность образования водородных связей.

Соискатель имеет 13 научных работ (из них 7 по теме диссертации), опубликованных в отечественных и международных рецензируемых научных изданиях, входящих в список ВАК. 10 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

*Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:*

1. **Shelepova, E. A.,** Medvedev, N. N. Connection between empty volume and solubility of light gases in [CnMIM][NTf2] ionic liquids //Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 368. – P. 120740.
2. **Shelepova E. A.,** Medvedev N. N. Investigation of the intermolecular voids at the dissolution of CO2 in ionic liquids //Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 349. – P. 118127.
3. **Shelepova, E. A.,** Ludwig, R., Paschek, D., & Medvedev, N. N. Structural similarity of an ionic liquid and the mixture of the neutral molecules //Journal of Molecular Liquids. – 2021. – Vol. 329. – P. 115589.
4. **Shelepova, E. A.,** Paschek, D., Ludwig, R., & Medvedev, N. N. Comparing the void space and long-range structure of an ionic liquid with a neutral mixture of similar sized molecules //Journal of Molecular Liquids. – 2020. – Vol. 299. – P. 112121.
5. **Shelepova, E. A.,** Kim, A. V., Voloshin, V. P., & Medvedev, N. N. Intermolecular voids in lipid bilayers in the presence of glycyrrhizic acid //The Journal of Physical Chemistry B. – 2018. – Vol. 122. – №. 43. – P. 9938-9946.

На автореферат диссертации поступило 6 отзывов. Все отзывы положительные, из них 6 содержат замечания. Отзывы поступили от:

- доктора физико-математических наук **Чуева Геннадия Николаевича**, главного научного сотрудника лаборатории возбудимых сред Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук;
- доктора химических наук, профессора **Колкера Аркадия Михайловича**, главного научного сотрудника, руководителя группы структуры и динамики молекулярных и ион-молекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН) и кандидата физико-математических наук **Петренко Валентины Евгеньевны**, старшего научного сотрудника, руководителя группы численного моделирования биологически активных веществ, их растворов и многокомпонентных флюидных смесей ИХР РАН;
- доктора химических наук, профессора **Федотовой Марины Витальевны**, главного научного сотрудника научно-исследовательского отдела (НИО) 6 Федерального государственного бюджетного учреждения науки ИХР РАН;
- доктора химических наук, доцента **Барташевич Екатерины Владимировны**, профессора кафедры теоретической и прикладной химии, ведущего научного сотрудника, заведующей НИЛ Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (ЮУрГУ) и **Бородиной Ольги Сергеевны**, младшего научного сотрудника той же лаборатории ЮУрГУ;

- кандидата физико-математических наук **Художиткова Александра Эдуардовича**, научного сотрудника отдела физико-химических методов исследования ФИЦ ИК СО РАН;
- кандидата физико-математических наук **Гольшева Виктора Михайловича**, научного сотрудника лаборатории структурной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

В отзывах имеются следующие вопросы и замечания: (1) об усилении проницаемости мембран в присутствии глицирризиновой кислоты (Чуев Г.Н.), (2) о химическом взаимодействии между растворенным  $\text{CO}_2$  и ионными жидкостями (Колкер А.М., Петренко В.Е.), (3) об определении «зерен» системы при крупнозернистом моделировании (Федотова М.В., Барташевич Е.В., Бородина О.С.), (4) о представлении растворенных газов в моделях и о выборе газов для моделирования (Барташевич Е.В., Бородина О.С.), (5) об использовании крупнозернистой модели для моделирования  $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$  ИЖ (Художитков А.Э.), (6) об использовании NVT ансамбля для моделирования  $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$  ИЖ (Художитков А.Э.), (7) о результатах моделирования бислоя, содержащего четыре молекулы глицирризиновой кислоты (Художитков А.Э.), (8) о создании модели липидного бислоя (Гольшев В.М.), (9) о полях сил, использовавшихся в работе (Гольшев В.М.), (10) о выборе времен моделирования (Гольшев В.М.), (11) об использовании ионов при моделировании липидных бислоев (Гольшев В.М.), (12) о верификации моделей ионных жидкостей (Гольшев В.М.), а также ряд замечаний технического характера.

В положительных отзывах оппонентов имеются следующие замечания и вопросы:

***Седов И.А.:***

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 растворимость при температуре и давлении моделирования, что делает модель нереалистичной, а также приводит к существенным взаимодействиям между молекулами газа.

***Марьясов А.Г.:***

1. В работе есть несколько нерасшифрованных аббревиатур, например, на стр.30 SPC и АТВ.
2. В главе 2 «Методы» описаны модельные системы, использованные в молекулярно-динамических расчётах. При этом несколько характеристик моделей остались не освещёнными. Вопросы: а) Каким образом было задано начальное состояние изучаемых систем? б) Для ИЖ

- использовались периодические граничные условия. Использовались ли такие же граничные условия при моделировании фосфолипидных бислойных мембран? в) Каковы были критерии выбора времени релаксационного запуска для моделей?
3. В обзоре литературы упоминается возможность образования перколяционного кластера в системе межмолекулярных пустот. Вопрос: Наблюдалась ли перколяция в системе интерстициальных сфер при моделировании бислойных мембран?
  4. В нескольких местах (см., например, третьи абзацы на стр. 42 и 68) используется термин «вероятность» вместо «плотность вероятности».
  5. Во всех изученных системах приведены статические характеристики свободного объёма, усреднённые по мгновенным снимкам системы, сделанным с некоторым интервалом вдоль траектории. Вопрос: возможно ли с помощью разработанных с участием автора программ получить кинетические характеристики интерстициальных сфер типа коэффициентов диффузии, плотности вероятности рождения и скорости исчезновения «пустой» сферы заданного размера? Можно ли считать, что поведение интерстициальной сферы напоминает квазичастицу?
  6. На рис.12а и 13 приведены параметры порядка для связей С-Н жирнокислотных остатков молекул DOPC в зависимости от номера атома углерода. Зависимости имеют характерный провал при  $n=10$ , наличие которого не комментируется.
  7. На стр. 87 утверждается: «Из литературных данных известно, что растворимости газов в этих ИЖ уменьшаются в ряду  $[C_4MIM][NTf_2] < [C_4MIM][BF_4] < [C_4MIM][PF_6]$ », тогда как литературные данные, приведённые в Таблице 2, свидетельствуют о том, что второе и третье вещества в ряду следует поменять местами. Последнее предложение перед Таблицей 2 повторено дважды.



8. В работе используется жаргон, вместо «бислойная мембрана» (или соответствующей аббревиатуры) используется «бислой», см., например, подпись к рис. 12.
9. В списке литературы в заголовке статьи [183] ошибка, вместо «Calculation» напечатано «Culation».
10. В автореферате диссертации один абзац повторён дважды, на стр. 18 перед рис.6, и на стр.19 после этого рисунка.

Во всех отзывах отдельно отмечается, что указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Шелеповой Е.А. **полностью соответствует** требованиям, которые ВАК предъявляет к кандидатским диссертациям, а её автор – Шелепова Е.А. – заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

*Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью оппонентов и сотрудников ведущей организации в области химической физики, что подтверждается наличием у них публикаций ряда научных работ в данной области исследований, в том числе соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя и опубликованных в ведущих российских и международных журналах и изданиях.*

***Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:***

Предложен и реализован подход для количественного анализа межмолекулярных пустот в молекулярно-динамических моделях липидных бислоев и ионных жидкостей, основанный на использовании общего геометрического метода Вороного-Делоне.

Опровергнута гипотеза об усилении биодоступности лекарственных молекул за счет формирования дополнительных полостей в липидной мембране под действием глицирризиновой кислоты.

Показано, что структура ионной жидкости, в основном, определяется непроницаемостью атомов, а электростатические взаимодействия отвечают за взаимное распределение катионов и анионов в рамках этой общей структуры.

Обнаружено, что  $\text{CO}_2$  вносит заметно меньший дополнительный свободный объем при растворении в  $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$  ионных жидкостях, чем другие атмосферные газы ( $\text{O}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{CH}_4$ ), что коррелирует с их растворимостью в этих жидкостях.

Показано, что молекулы  $\text{CO}_2$  в ионных жидкостях располагаются преимущественно вблизи анионов, в отличие от других газов, что связано с наличием у  $\text{CO}_2$  заметного квадрупольного момента.

***Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что:***

Реализованный подход для количественного изучения свободного объема в сложных молекулярных системах является общим и может применяться для других систем, что важно для современного компьютерного моделирования в физике, химии и биологии.

Обнаруженный факт, что молекула глицирризиновой кислоты не создает дополнительных пустот в липидном бислое, заставляет отказаться от простых интуитивных объяснений повышения проницаемости липидных мембран для лекарственных молекул.

Проведенное сравнение структуры ионной жидкости и нейтральной смеси подобных молекул показывает, что для плотной молекулярной системы, структура в целом определяется отталкивательной ветвью потенциала взаимодействия (т.е. непроницаемостью атомов). Этот результат следует учитывать при интерпретации структуры ионных жидкостей.

Исследование свободного объема и анализ межмолекулярных полостей в чистых ионных жидкостях и в их растворах, содержащих молекулы различных газов, помогает связать структурные свойства ионных жидкостей с

селективностью растворения газов. Эти результаты важны для понимания путей поиска новых ионных жидкостей с высокой селективностью растворения газов.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что: сделанные выводы и полученные научные результаты основаны на квалифицированном применении современных методов молекулярно-динамического моделирования и методов анализа моделей. Полученные результаты согласованы между собой и с известными в литературе расчетными и экспериментальными данными. Результаты, представленные в диссертации, прошли экспертизу и опубликованы в рецензируемых российских и международных журналах, неоднократно обсуждались на отечественных и международных конференциях.

**Личный вклад соискателя** состоит в участии в планировании исследований, в самостоятельном проведении расчетов молекулярно-динамические модели всех исследуемых систем и проведении их анализа с использованием как известных, так и собственных программ и скриптов. Соискатель активно участвовала в обсуждении полученных результатов и подготовке текстов публикаций по теме диссертации.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование с актуальными задачами и содержательными, фундаментальными и практически важными результатами. Материалы диссертации соответствуют требованиям специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» (п. 3 «молекулярная динамика, межмолекулярные потенциалы и молекулярная организация веществ; компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ...»). Соискатель Шелепова Е.А. успешно ответила на все задаваемые ей вопросы присутствующими на заседании, на замечания оппонентов и замечания, приведенные в отзыве ведущей организации и отзывах на автореферат, дала четкие аргументированные ответы по научным вопросам и согласилась со всеми техническими замечаниями и пожеланиями.

На заседании 28 июня 2023 г. диссертационный совет постановил: за решение научной задачи по определению свободного объема в молекулярно-динамических моделях липидных мембран и ионных жидкостей присудить Шелеповой Екатерине Алексеевне учёную степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 12 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации участвовавших в заседании и голосовании, из 24 человек входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени 0, недействительных бюллетеней - 0.

Зам. председателя диссертационного совета,  
д-р физ.-мат. наук, профессор

Дзюба Сергей Андреевич

Ученый секретарь диссертационного совета  
канд. хим. наук

Поздняков Иван Павлович.



30.06.2023 г.