

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

на диссертационную работу 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, выполненная Екатериной Алексеевной Шелеповой, является фундаментальным теоретическим исследованием в области химической физики. В работе методами классической молекулярной динамики изучено строение модельных фосфолипидных бислойных мембран (БМ) и ионных жидкостей (ИЖ), впервые для систематического изучения свободного объема в изученных системах использован геометрический подход, основанный на разбиении Вороного-Делоне.

Мишени для воздействия лекарственных препаратов обычно находятся внутри клеток организма. Одним из перспективных путей уменьшения дозы препаратов и увеличения скорости их доставки в клетки органа-мишени является применение веществ, увеличивающих скорость трансмембранного переноса лекарств через бислойную фосфолипидную клеточную мембрану. Глицирризиновая кислота (ГК) является одним из перспективных веществ, ускоряющих трансмембранный транспорт некоторых лекарств. В литературе предполагается, что такое действие ГК связано с созданием в БМ дополнительных пустот. Выяснение правильности этой гипотезы является физико-химической задачей, важной для фармакологии. В последнее десятилетие системно принимаются меры по уменьшению так называемого углеродного следа с целью уменьшения воздействия парниковых газов на климатические процессы. Углекислый газ обладает повышенной растворимостью в ионных жидкостях, что также связывают с эффектами свободного объема при растворении. Методы молекулярной динамики, дополненные анализом результатов с помощью геометрического подхода Вороного-Делоне для изучения свободного объема в молекулярных системах, являются адекватными инструментами решения указанных задач. Поэтому тема квалификационной работы является **актуальной и практически значимой.**

Диссертация имеет объем 110 страниц, состоит из введения, 6-ти глав, заключения, содержащего основные результаты и выводы работы, и списка литературы из 199 наименований. Работа содержит 62 рисунка и 3 таблицы.

Во **введении** автором обоснована актуальность работы, описана степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи диссертации, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описаны методология и методы исследования, приведены положения, выносимые на защиту, дан список публикаций по теме диссертации, описан личный вклад автора, оценена степень достоверности полученных результатов, перечислены конференции, где работа прошла апробацию, обосновано соответствие специальности 1.3.17, описаны структура и объём работы.

Первая глава диссертации является обзором литературы, состоящим из 4-х частей. В первой из них систематизируется терминология, использованная различными авторами для характеристики свободного межатомного пространства в конденсированных системах и полученные ранее оценки, перечислены экспериментальные и компьютерные методы изучения свободного объёма в физико-химических системах и его роли в различных процессах, включая процессы переноса. Вторая часть обзора посвящена применению геометрических методов однозначного разбиения пространства на области, контактирующие с атомами, составляющими изучаемую систему, предложенных Вороным и Делоне. Геометрические методы позволяют эффективно выявлять области, не занятые атомами системы, куда можно поместить пробную частицу заданного размера, причём делать это селективно, по отношению к близлежащим атомам определённого вида. Метод Вороного-Делоне выбран автором как адекватный способ анализа структуры изучаемых систем, позволяющий изучение в том числе свободного объёма в конденсированных средах. В третьей части приводится обзор методов классической молекулярной динамики (МД), с помощью которых производится расчёт эволюции взаимного расположения атомов и проекций их скоростей в пространстве, полученные мгновенные снимки пространственных конфигураций атомов используются в дальнейшем для геометрического анализа. В четвёртой части приведён анализ литературных данных о свойствах систем, изученных в диссертации. Такими системами являются 1) модели фосфолипидных бислойных мембран (БМ), в том числе 2) БМ с растворёнными в ней молекулами глицирризиновой кислоты (ГК), используемой в качестве агента для трансмембранного переноса лекарственных препаратов, 3) ионные жидкости (ИЖ), в том числе 4) ИЖ с растворёнными в них атмосферными газами (азот, двуокись углерода, кислород, метан). В этой части главы для каждой из систем на основе анализа литературных данных уточняется постановка задач исследования.

Вторая глава является методической. Здесь подробно описаны модели изучаемых систем, использованные в МД расчётах, и несколько вспомогательных моделей, использованных для проверки гипотез о влиянии электростатических взаимодействий на структурные характеристики ИЖ и растворённых в них газов. Значительное внимание уделено описанию различных способов

построения разбиения Вороного-Делоне, расчёту собственного и кажущегося объёма молекул и интерстициальных сфер, а также выбору радиусов атомов и влиянию вариантов выбора на рассчитываемые структурные параметры молекулярных систем.

В третьей главе изучено влияние глицерризиновой кислоты на распределение свободного объёма в модельных бислойных фосфолипидных мембранах, состоящих из фосфотидилхолина с остатками предельных (БМ DPPC) и непредельных (БМ DOPC) жирных кислот. ГК способствует трансмембранному переносу некоторых лекарственных препаратов, в литературе этот эффект объясняется с использованием гипотезы об индуцировании дополнительного свободного объёма в БМ молекулами ГК. Моделирование динамики молекул БМ в присутствии молекулы ГК показало, что распределение по размерам интерстициальных сфер в целом в системе не изменяется, а в ближайшей (ближе 0.5 нм) окрестности молекулы ГК плотность вероятности найти интерстициальную сферу радиусом менее 0.07 нм незначительно увеличивается, тогда как для сфер радиусом менее 0.07 нм эта величина незначительно, но статистически достоверно, уменьшается. Эффект качественно одинаков для DPPC и DOPC мембран, во втором случае он выражен сильнее. Высокая точность расчёта функций распределения обусловлена большим количеством кадров вдоль траектории и достаточным количеством рассчитанных траекторий систем. В данной главе также проведено моделирование распределения свободного объёма вдоль нормали к поверхности мембраны в самой БМ и в контактирующем с ней слое воды, а также рассчитан параметр порядка для С-Н связей жирнокислотных остатков фосфотидилхолина в присутствии молекулы ГК и в чистой мембране. Результаты расчётов указывают на то, что в окрестности ГК происходит некоторое уплотнение среды, а не разрыхление, как считалось ранее. Следует отметить, что часть результатов, полученных в этой главе, подтверждены методом ЯМР и используются в лаборатории магнитных явлений ИХКГ СО РАН.

В четвёртой главе исследованы структурные характеристики и распределение свободного объёма в ионных жидкостях, а также роль электростатического взаимодействия в формировании структуры системы. Для расчётов использована крупнозернистая модель ИЖ, предложенная в литературе. Для выяснения роли электрических зарядов проведено сравнение ИЖ и её нейтрального аналога, в котором заряды катионов и анионов положены равными нулю, но плотность аналога поддерживалась равной плотности ИЖ, чтобы проводить корректное сравнение структурных характеристик. Моделирование показало, что некоторые из характеристик, например, функции радиального распределения и распределения интерстициальных сфер по радиусам, имеют незначительные отличия, тогда как парциальные распределения компонентов крупнозернистых моделей имеют качественные различия для ИЖ и нейтрального аналога. Влияние заряда приводит к появлению корреляции во взаимном расположении катионов и

анионов, тогда как в нейтральном аналоге моделирование продемонстрировало появление небольших кластеров симметричных зёрен - аналогов анионов. В плотных системах, подобных ИЖ, важную роль в формировании их структуры играет отталкивательная ветвь потенциала межчастичного взаимодействия. Моделирование продемонстрировало (рис. 30, стр. 59) способность анионов образовывать фрагменты плоских слоёв в ИЖ. Обнаруженный эффект можно использовать для постановки задачи изучения зародышей твёрдой фазы в ИЖ.

В пятой главе изучено влияние длины алкильного заместителя в катионе ИЖ на строение и свободный объём системы. В качестве объекта выбран катион 1-алкил-3-метилимидазолий C_nMIM ($n = 2, 4, 6, 8$), анион во всех случаях был бис-трифторметилсульфонил-имид (NTf_2). Интерес к подобным системам связан с их возможным использованием для разделения газовых смесей, поскольку растворимость газов в ИЖ различается. Длина алкильного заместителя увеличивает свободный объём в ИЖ. Моделирование продемонстрировало линейное увеличение свободного объёма ИЖ с ростом длины заместителя. Изучение парциальных характеристик системы показало, что области алкильных заместителей имеют наименьшую локальную плотность в ИЖ. Данная глава является вспомогательной для заключительной главы работы.

Шестая глава посвящена исследованию растворов азота, кислорода, метана и углекислого газа в семействе ИЖ, изученных в 5-ой главе. Моделирование продемонстрировало, что молекулы всех выбранных газов при растворении увеличивают свободный объём в ИЖ, что можно интерпретировать как её разрыхление. Вносимый молекулами газа дополнительный свободный объём примерно одинаков для азота, кислорода и метана, но примерно вдвое меньше для углекислого газа, что коррелирует с его значительно лучшей растворимостью в ИЖ. Среди изученных газов только молекула CO_2 обладает электрическим квадрупольным моментом. Полученные парциальные функции распределения между центром молекулы CO_2 и поверхностями анионов, положительно заряженных имидазольных фрагментов и нейтральных алкильных заместителей продемонстрировали, что молекула газа располагается в основном вблизи поверхности аниона. Использование в моделировании аналогов молекулы CO_2 с уменьшенным и нулевым квадрупольным моментом продемонстрировало, что электростатическое взаимодействие зарядов, распределённых по в целом нейтральной молекуле углекислого газа, с главным образом, анионом ИЖ приводит к наблюдаемым в моделировании особенностям структуры раствора CO_2 и её отличиям от структуры растворов других молекул, не обладающих квадрупольным моментом.

Отмечу чёткое и ясное изложение результатов, полученных в диссертации. Рисунки хорошо и полно иллюстрируют информацию, приведённую в тексте.

Наиболее важными и новыми научными результатами диссертации являются:

1. Реализация и демонстрация эффективности геометрического подхода Вороного-Делоне для количественного исследования свободного объёма и распределения интерстициальных сфер в моделях молекулярных систем различной природы.
Продемонстрирована возможность получения парциальных характеристик системы, относящихся к её различным компонентам.
2. Опровержение гипотезы о появлении дополнительных пустот в бислойных фосфолипидных мембранах при добавлении в них глицирризиновой кислоты, поскольку в ближайшей окрестности молекулы ГК происходит увеличение локальной плотности мембраны, а не её разрыхление. Этот результат ставит задачу установления реального механизма ускорения трансмембранного транспорта лекарств в присутствии ГК.
3. Для серии моделей ионных жидкостей с анионом NTf_2 и катионами вида C_nMIM ($n = 2, 4, 6, 8$) с различной длиной алкильной цепи установлено, что парциальный свободный объём, относящийся к анионам и имидазольным фрагментам катионов, не изменяется с ростом n , тогда как локальная плотность является максимальной в области анионов, и минимальной в области алкильных заместителей.
4. Теоретическое доказательство роли взаимодействия квадрупольного момента молекулы CO_2 с заряженными компонентами ионных жидкостей (главным образом анионами) в формировании структуры раствора газа и её особенностей по сравнению с газами, не обладающими квадрупольным моментом.

По работе имеется ряд замечаний и вопросов.

1. В работе есть несколько нерасшифрованных аббревиатур, например, на стр.30 SPC и ATV.
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 статистические 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 $[C4MIM][NTf2] < [C4MIM][BF4] < [C4MIM][PF6].$ », 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.

Приведенные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую высокую оценку работы.

Автореферат и опубликованные статьи достаточно полно отражают содержание диссертации. Материалы диссертации опубликованы в 7-ми статьях в журналах, входящих в список ВАК (5 из них относятся к квартилю Q1 Web of Science), и прошли апробацию на 10 российских и международных конференциях.

Считаю, что диссертационная работа «*Исследование свободного объема в молекулярно-динамических моделях липидных мембран и ионных жидкостей*» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским 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 действующей редакции), а ее автор, Шелепова

Екатерина Алексеевна, проявила себя как сформировавшийся исследователь в области химической физики и заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент

Марьясов Александр Георгиевич
кандидат физико-математических наук
специальность 01.04.17 - химическая физика, в том числе физика горения и взрыва
старший научный сотрудник отдела физической органической химии

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9
Тел. 8(923) 137 73 68,
Электронная почта: maryasov@nioch.nsc.ru
05.06.2023

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

Подпись Марьясова А.Г. заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

к.х.н.

05.06.2023



Р.А. Бредихин