

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор ФГБУН «Федерального
исследовательского центра «Институт
катализа им. Г.К. Борескова сибирского
отделения российской академии наук»



Академик Бухтияров В.И.

07 июня 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального исследовательского центра Института катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИК СО РАН) 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 Шелеповой Екатерины Алексеевны посвящена изучению свободного объема в липидных бислоях и ионных жидкостях используя молекулярно-динамическое моделирование. Исследуя различные характеристики межмолекулярного пространства получены интересные результаты о влиянии добавок на проницаемость липидных мембран, об особенностях строения ионных жидкостей и о селективности растворения в них газов.

1. Актуальность диссертационной работы

Исследование свободного объема в молекулярных системах является важной задачей, поскольку он в значительной мере определяет многие физические свойства вещества: подвижность молекул в жидкостях, способность к растворению, проницаемость и доступность функциональных групп в биологических системах. В диссертационной работе проведены такие исследования для сложных молекулярных систем – липидных бислоев и ионных жидкостей - используя молекулярно-динамическое моделирование и количественный анализ различных проявлений свободного объема. Актуальным является вопрос об усилении действия лекарств в присутствии глицерризиновой кислоты, связываемое с появлением дополнительных пор в мембране. Большой интерес для понимания физико-химических свойств ионных жидкостей и механизм селективности растворения газов представляет изучение имеющихся межмолекулярных полостей и анализ свободного объема, относящегося к различным компонентам в ионных жидкостях. Количественный подход для изучения свободного объема (метод Вороного-Делоне), широко известный при исследовании простых жидкостей, реализован для применения к сложным молекулярным системам. Это важно и своевременно, поскольку сейчас

становится возможным получение различных моделей сложных молекулярных систем, для которых нужен такой анализ.

2. Теоретическая и практическая значимость работы

Следует отметить научную и практическую значимость диссертационной работы Шелеповой Е. А. Полученный результат, что молекула глицирризиновой кислоты не создает дополнительных пустот в липидном бислое, помогает отказаться от простых объяснений повышения проницаемости липидных мембран для лекарственных молекул. Это существенно ограничивает число существующих гипотез для объяснения этой особенности глицирризиновой кислоты. Проведенное сравнение структуры ионной жидкости и нейтральной смеси подобных молекул подтверждает мнение, что структура плотной молекулярной системы в целом определяется непроницаемостью молекул. Этот результат следует учитывать при интерпретации структуры как ионных жидкостей, так и других солей. Сравнение межмолекулярных полостей и свободного объема относящегося к разным компонентам в чистых ионных жидкостях и в их растворах с различными газами, помогает связать структурные свойства ионных жидкостей с селективностью растворения газов. Эти результаты важны для понимания путей поиска новых ионных жидкостей, с целью повышения селективности растворения газов. Реализованный общий геометрический подход для анализа моделей позволяет исследовать различные свойства свободного объема в сложных молекулярных системах: находить характерные размеры межмолекулярных пустот, рассчитывать, как общий свободный объем, так и приписанный к разным компонентам. Он может применяться к различным молекулярным системам в физике, химии и биологии.

3. Научная новизна работы

Новым результатом, полученным в диссертации является последовательное применение метода Вороного-Делоне к исследованию свойств свободного объема в липидных бислоях, содержащих глицирризиновую кислоту, а также к ионным жидкостям, в том числе в растворах газов в ионных жидкостях. Установлено, что глицирризиновая кислота не приводит к появлению в липидной мембране дополнительных крупных пустот, т.е. впервые количественно показано, что вызываемое ею увеличение проницаемости липидных бислоев для лекарственных молекул не связано, как считалось ранее, с такими пустотами. Новым результатом является то, что все рассмотренные атмосферные газы (CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4) приносят дополнительный свободный объем при растворении в ионной жидкости. Обнаружено, что CO_2 вносит существенно меньший дополнительный свободный объем, чем другие газы, что коррелирует с их растворимостью: CO_2 растворяется в этих жидкостях на порядок лучше.

4. Общая характеристика работы.

Целью диссертационная работа Шелеповой Е.А. является объяснение наблюдаемых свойств липидных бислоев (чистых и содержащих глицирризиновую кислоту), а также ионных жидкостей (в том числе в смесях с газами), с помощью молекулярно-динамического

моделирования и анализа межмолекулярных пустот. Были решены следующие задачи. (i) Получены молекулярно-динамических модели липидных бислоев диолеил фосфатидилхолина (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) с холестерином и без него, содержащих глицерризиновую кислоту и без неё. (ii) Изучено влияние глицерризиновой кислоты на строение липидных бислоев и на формирование в них дополнительных пустот. (iii) Получены молекулярно-динамических моделей ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата [BMIM][PF₆] и ее нейтрального аналога и проведено сравнение их структуры как в целом, так и анионной и катионной подсистем. (iv) Получены молекулярно-динамических модели серии имидазолиевых ионных жидкостей 1-алкил-3-метилимидазолия-бис(трифторметилсульфонил)имида, [CnMIM][NTf₂], n = 2, 4, 6 и 8, и исследованы межмолекулярных пустот в зависимости от длины алкильного заместителя катиона. (v) Получены молекулярно-динамические модели растворов газов CO₂, O₂, N₂, CH₄ в тех же имидазолиевых ионных жидкостях, проведен расчет дополнительного свободного объема, привносимого молекулами газа, изучена связь этого объема с растворимостью газов. В диссертации подробно описано, как решались эти задачи.

Диссертационная работа Шелеповой Е.А. состоит из введения, 6 глав, заключения и списка цитируемой литературы. Глава 1 представляет литературный обзор. В Главе 2 обсуждаются детали проведенного молекулярно-динамического моделирования и объясняются особенности использования в данной работе метода Вороного-Делоне. В Главе 3 приводится исследование межмолекулярных пустот в липидных бислоях в присутствии глицерризиновой кислоты и без неё. В Главе 4 показано сравнение структуры ионной жидкости и ее нейтрального аналога. В Главе 5 исследуются свободные объемы, относящиеся к разным компонентам ионных жидкостей с различной длиной алкильного заместителя. В Главе 6 проводится анализ межмолекулярных пустот в растворах газов CO₂, O₂, N₂, CH₄ в имидазолиевых ионных жидкостях. Работа изложена на 110 страницах, содержит 62 рисунка и 3 таблицы, список цитируемой литературы содержит 119 источников.

Во **Введении** приведены формальные данные по содержанию диссертационной работы.

Глава 1 представляет литературный обзор. Обсуждаются различные аспекты исследования межмолекулярных пустот: можно рассматривать пустоты (свободный) объем, относящийся к системе целиком, к отдельным молекулам или компонентам раствора, с другой стороны, можно исследовать полости между молекулами, для которых важно знать характерные размеры и расположение в пространстве. Отмечаются возможности современной молекулярной динамики для получения моделей достаточно сложных молекулярных систем. Обсуждаются возможности метода Вороного-Делоне, позволяющие приступить к расчету как свободного объема, так и межмолекулярных полостей на полученных молекулярно-динамических моделях.

Обсуждаются известные в литературе работы, имеющие прямое отношение к решаемым задачам. Экспериментальное изучение влияния на мембрану глицерризиновой кислоты и других сапонинов привело к гипотезе, что увеличение проницаемости связано с образованием в мембране дополнительных пор. Внимание к ионным жидкостям вызвано их уникальными свойствами, которые делают их перспективными, в частности, для

использования в качестве селективных растворителей. Обсуждаются работы, посвященные разным аспектам межмолекулярных пустот в чистых ионных жидкостях и в смесях с газами. Отмечается, что большое внимание в литературе уделяется CO_2 , что вызвано его ролью в экологических проблемах.

В главе 2 обсуждаются используемые методы, подходы и технические детали работы.

Подробно рассмотрено МД моделирование всех исследуемых систем.

Липидные бислои. Получены модели чистых бислоев фосфолипидов диолеоилфосфатидилхолина (DOPC) и дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), а также эти слои с холестерином. Были рассчитаны модели, где каждый из таких бислоев содержал одну молекулу глицерризиновой кислоты, и модель, где в бислое DOPC было четыре таких молекулы.

Ионные жидкости. Получены 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ и ее нейтрального аналога – смеси нейтральных молекул той же формы и размера, но с выключенными зарядами. Рассчитаны ионные жидкости с различной длиной алкильного заместителя для серии 1-алкил-3-метилимидазолия бис(трифторметилсульфонил)имидов, $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$ ИЖ, с длинами алкильных заместителей $n = 2, 4, 6$ и 8 . Для моделей растворов газов использовалась также серия $[\text{C}_n\text{MIM}][\text{NTf}_2]$. Были получены модели растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 для каждой из указанных ионных жидкостей с длиной алкильного заместителя $n = 2, 4, 6$ и 8 . В качестве вспомогательных систем были получены модели растворов гипотетических аналогов CO_2 , имеющих другие значения квадрупольного момента: аналог CO_2 с выключенными зарядами, а также еще две модели, в которых отрицательные заряды на CO_2 сдвинуты ближе к центру молекулы CO_2 . Для исследования влияния анионов на растворимость, были также рассчитаны модели растворов газов CO_2 , O_2 , N_2 , CH_4 в ИЖ, состоящих из такого же катиона $[\text{C}_4\text{MIM}]$, но разных анионов, т.е. ионных жидкостей $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ и $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$.

Кратко описаны основы классического метода Вороного-Делоне. Указано на дополнительные особенности, которые необходимо учесть при его использовании для молекулярных пустот. Отмечено, как рассчитываются полные и пустые объемы областей Вороного и определяются интерстициальные сферы.

В главе 3 приводятся результаты исследования свободного объема в бислоях различного состава как в отсутствие, так и в присутствии глицерризиновой кислоты. Проверяется гипотеза, что улучшение терапевтического эффекта лекарств в присутствии глицерризиновой кислоты связывают с образованием дополнительных пустот в липидном бислое в ее присутствии. Сравняются интерстициальные сферы и профили доли свободного объема в чистых липидных бислоях и содержащих глицерризиновую кислоту. Убедительно показано, что ее добавление не приводит к образованию дополнительных пустот.

В Главе 4 приводится сравнение структуры ионной жидкости и ее нейтрального аналога (смеси молекул той же формы при той же плотности, но с выключенными зарядами). Проводится сравнение систем целиком, так и сравнение катионных и анионных

подсистем в ионной и их аналогов в нейтральной смеси. Показана схожесть структур в целом нейтральной смеси и ионной жидкости, что объясняется законами упаковки плотной системы молекул, которые играют более существенную роль при высокой плотности, чем электростатические взаимодействия. При этом катионная и анионная подсистемы распределены в нейтральной смеси и ионной жидкости по-разному, но их пространственные распределения реализуются в рамках общей структуры.

В **Главе 5** приводятся результаты исследования свободного объема в серии $[C_nMIM][NTf_2]$ ИЖ с различной длиной алкильного заместителя катиона $n = 2, 4, 6$ и 8 . При этом наблюдаем очевидное увеличение свободного объема ионной жидкости, причем общий рост определяется исключительно добавленными $-CH_2-$ группами, которые приносят свой молекулярный и пустой объем. При этом свободные объемы, относящиеся к анионам и имидазольным кольцам катионов практически не меняются.

В **Главе 6** исследуются растворы газов CO_2, O_2, N_2, CH_4 в используемой выше серии ионных жидкостей $[C_nMIM][NTf_2]$. Показано, что все рассмотренные молекулы газа добавляют свободный объем в ионную жидкость. Однако молекулы CO_2 приносят заметно меньше дополнительного свободного объема, чем другие газы. Этот результат коррелирует с более высокой растворимостью CO_2 в ИЖ, что кажется разумным, поскольку меньший дополнительный свободный объем приводит к меньшему возмущению ионов ИЖ при формировании в ней полости для размещения молекулы газа.

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

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Публикации по теме исследования полностью отражают материалы работы, представленной к защите. Результаты диссертационной работы опубликованы в 7 статьях рекомендованных ВАК и доложены на 10 российских и международных научных конференциях.

5. Достоверность результатов и обоснованность выводов

Полученные результаты диссертационной работы и сделанные по ним выводы представляются достоверными. Это обусловлено использованием апробированных программ для молекулярно-динамического моделирования и для структурного анализа, согласованностью полученных результатов между собой и с известными в литературе расчетными и экспериментальными данными. Достоверность также подтверждается мировым научным сообществом в виде принятия результатов работы к публикации в рецензируемые журналы высокого уровня и широкого обсуждения на научных конференциях.

6. Рекомендации по использованию диссертации.

Результаты диссертации рекомендуются к использованию в организациях проводящих исследования в области химической и биологической физики, а также физической химии растворов с использованием молекулярно-динамического моделирования: Институт Химии Растворов РАН, Иваново, Санкт-Петербургский университет, Казанский Университет, Новосибирский госуниверситет, Институт общей и неорганической химии, Москва, Институт Неорганической химии, Новосибирск, Институт Катализа СОРАН, Новосибирск, и др.

Следует отметить последовательное и логичное изложение материала. Текст хорошо написан, содержит незначительное количество опечаток и ошибок. Тем не менее, по диссертации имеются следующие замечания:

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 углевода в цепи. Действительно, разница между чистым бислоем и бислоем с добавлением глицирризиновой 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 CO_2 , можно было бы сопоставить с известным экспериментальным фактом, что при абсорбции 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.

Сделанные замечания не снижают общую высокую оценку работы и не затрагивают основные выводы, сделанные на основании полученных результатов, и научные положения, выносимые на защиту.

Заключение

Можно заключить, что обсуждаемая диссертационная работа представляет собой цельное и законченное научное исследование, которое вносит заметный вклад в развитие и применение компьютерного моделирования для решения задач химической и биологической физики.

Диссертационная работа «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.

Диссертационная работа Шелеповой Е.А. "Исследование свободного объема в молекулярно-динамических моделях липидных мембран и ионных жидкостей" была заслушана на семинаре отдела физико-химических методов ФИЦ ИК СО РАН, Протокол № 5 от 3 мая 2023 г.

Отзыв подготовил:

Старший научный сотрудник,
кандидат физико-математических наук
по специальности: Химическая физика, горение и взрыв,
физика экстремального состояния вещества
код 01.04.17

Колоколов Даниил Игоревич

Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского
отделения Российской академии наук (ФИЦ ИК СО РАН)
Адрес: 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 5
Телефон: +7 383 330 77 53
Электронная почта: kdi@catalysis.ru
Сайт: www.catalysis.ru

Подпись с.п.с., к.ф.-м.н. Колоколова Д.И. удостоверяю
Ученый секретарь

к.х.н. М.О. Казаков

Дата: 07.06.2023

