УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора
ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский)
федеральный университет"
д.ф.-м.н., профессор

_____ Д.А. Таюрский

"25" апреля 2022_г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» на диссертационную работу Кадцына Евгения Дмитриевича «Исследование водных растворов неэлектролитов методом молекулярной динамики», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Диссертационная работа Кадцына Е.Д. посвящена исследованиям фундаментальной природы хаотропной и космотропной активности органических соединений в водных растворах. Вещества с такой активностью оказывают влияние на структуру воды, что приводит к существенному изменению ее сольватационных свойств и, в частности, повышению либо снижению устойчивости нативной структуры белков.

Для исследования были выбраны три соединения со схожими геометрическими характеристиками, но принципиально разным влиянием на свойства растворов: триметиламин-N-оксид (ТМАО) – космотроп, осмолит-протектор, мочевина – хаотроп, слабый денатурант и трет-бутиловый спирт – сильный денатурант. Получены и исследованы серии молекулярно-динамических моделей растворов этих веществ по отдельности, а также “тройных” растворов ТМАО и мочевины. Для их анализа использованы как

традиционные, так и оригинальные методы и подходы. Получены новые данные о локальной и глобальной структуре растворов. В частности, обнаружена интересная особенность молекул ТМАО располагаться совершенно случайно в водных растворах.

Из новых подходов, представленных в диссертации, следует отметить прежде всего сравнение структуры раствора со строением системы случайных шаров, что позволяет говорить о «геометрическом» и «химическом» вкладах в различные параметры. Это позволило диссертанту утверждать, что уже при сравнительно малых концентрациях следует учитывать исключенный объем молекул растворенного вещества, что обычно игнорируется при теоретическом описании растворов. Достойной внимания является предложенная диссертантом новая характеристика раствора – собственный объем компонента в растворе, которую можно рассчитать, имея молекулярно-динамическую модель. С ее помощью можно связать экспериментально измеряемые свойства раствора (кажущийся и парциальный мольный объемы) с молекулярной структурой. Используя эту характеристику, диссертанту удалось объяснить особенности водного раствора трет-бутилового спирта при малых концентрациях, показать, что они связаны с ассоциацией молекул в растворе и со спецификой воды.

Диссертационная работа Кадцына Е.Д. состоит из введения, шести глав, выводов, изложена на 124 страницах, включает 5 таблиц и 52 рисунка, список литературы содержит 255 наименований.

Во Введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, описаны новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, апробация работы, структура и объем диссертации.

В Главе 1 обсуждаются основы физико-химии растворов, методы их исследования и специфика изучаемых систем. Отмечаются возможности исследования растворов с использованием метода молекулярной динамики, что существенно дополняет экспериментальные подходы для установления структуры на молекулярном уровне. Отмечается способность ТМАО

стабилизировать нативную структуру белков и противодействовать денатурирующему влиянию мочевины. Рассмотрены также имеющие интересные структурные особенности водные растворы трет-бутанола, который представляет собой характерный пример малых гидрофобных молекул. Обсуждается сходство и различия поведения водных растворов ТМАО и трет-бутанола, молекулы которых имеют близкое геометрическое строение.

В Главе 2 детально обсуждаются использованные молекулярно-динамические модели. Отмечается важность получения серий моделей с малым шагом по концентрации - это дает возможность проводить численное дифференцирование концентрационных кривых при анализе моделей.

В Главе 3 обсуждаются методы анализа результатов моделирования. Отметим оригинальные подходы, используемые диссертантом.

- Сравнение структуры раствора с структурой системы случайных шаров. Здесь предложен способ определения эффективного твердосферного радиуса растворенных молекул.
- Исследование ассоциатов растворенных молекул. Проведен подробный анализ, при этом использованы разные критические расстояния для объединения молекул в ассоциат и различные характеристики кластеров из теории графов. Дополнительно проведен динамический анализ кластеров.
- Использование распределения объемов областей Вороного растворенных молекул для оценки пространственных структурных неоднородностей в растворе, т.е. для характеристики «глобальной» структуры раствора.
- Использование разбиения Вороного для расчета объемов, относящихся к компонентам раствора. Это позволило ввести понятие собственного объема компонента раствора. Диссертантом получены формулы, выражающие наблюдаемые объемные свойства растворов через эти геометрические параметры компонентов.

В Главе 4 приводятся результаты анализа локальной и глобальной структуры растворов и анализа кластеров. Изучены бинарные и тройные растворы ТМАО и мочевины. Обнаружено, что эти молекулы мало влияют на взаимное расположение друг друга. Молекулы ТМАО распределены как

случайные шары при всех исследуемых концентрациях. В отличие от ТМАО, ассоциация в растворах мочевины и ТВА начинается при самых малых концентрациях, но структура ассоциатов у них различна.

В Главе 5 изучается поведение мольных объемов Вороного компонентов в водных растворах ТМАО и ТВА. Используя формулы, полученные в Главе 4, рассчитаны вклады в кажущийся и парциальный мольные объемы ТМАО и ТВА. Минимум при малых концентрациях на кривых кажущегося и парциального мольного объема ТВА связан со специфическим изменением структуры воды в этой области концентраций.

В Главе 6 диссертант обобщает результаты, полученные в главах 4 и 5, уточняет представления о строении исследованных растворов.

В заключении сформулированы основные выводы диссертационной работы.

Научная новизна и практическая значимость результатов диссертационной работы Кадцына Е. Д. заключаются в том, что разработанные им методы и алгоритмы могут применяться для извлечения физико-химической информации из молекулярно-динамических моделей разных растворов. Разработанный диссертантом подход для нахождения собственного объема компонентов в растворе открывает новые возможности для структурной интерпретации термодинамических свойств раствора и количественного исследования ассоциации растворенных молекул. ТМАО и мочевина содержатся в значительных концентрациях в клетках морских животных и экстремофильных микроорганизмов, поддерживая стабильность нативных состояний белковых молекул при изменении внешних условий. Полученные данные о свойствах двойных и тройных водных растворов ТМАО и мочевины важны для понимания их совместного влияния на устойчивость структуры белков.

О достоверности полученных результатов говорит использование современного пакета для молекулярно-динамического моделирования Gromacs, известных полей сил для межмолекулярных взаимодействий, а также отсутствие противоречий полученных результатов с литературными данными.

Достоверность также подтверждается публикацией результатов работы в рецензируемых журналах высокого уровня.

Диссертационная работа Кадцына Е.Д. представляет собой завершенный содержательный труд, включающий современное молекулярно-динамическое моделирование, разработку методов анализа его результатов, осмысление и обобщение полученных данных.

Конечно, к диссертации можно сделать ряд замечаний и задать некоторые вопросы.

В разделе, посвященном актуальности работы, написано, что в водных растворах неэлектролитов “проходят важнейшие биологические процессы”, хотя на самом деле все биологические жидкости содержат неорганические соли и высокие концентрации белков, и их свойства сильно отличаются от свойств растворов низкомолекулярных органических веществ.

Случайное добавление твердых шаров в ячейку приводит к неравновесным конфигурациям. Их можно бы было дополнительно уравновесить с помощью метода Монте-Карло, при этом функция радиального распределения изменится. Почему при сравнении с равновесными системами из реальных молекул этого не делалось?

При “подстройке” функций радиального распределения молекул ТВА, мочевины и ТМАО под левый склон функций радиального распределения твердых шаров первые масштабируются. При этом число молекул внутри сферы определенного радиуса (например, соответствующего максимуму первого пика или последующему минимуму), определяемое через интеграл функций радиального распределения, явно не будет равно числу твердых сфер внутри того же объема при их одинаковой средней численной плотности. Почему подстраиваются именно масштабированные кривые и насколько реалистично подобное описание?

Присутствует также заметное количество грамматических, орфографических и пунктуационных ошибок, а также неудачных оборотов (например, “свойства растворов, извлекаемые из экспериментальных данных”,

“в эксперименте чаще работают с свободной энергией Гиббса G”, “уравнение Рейдлиха-Кистера”, “насыщенного пара компонента над растворов”).

Высказанные замечания не снижают научную значимость и ценность диссертационной работы и не влияют на общую положительную оценку.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертационной работе. Основные результаты и положения работы были апробированы на всероссийских и международных конференциях, опубликованы в 10 тезисах докладов и в 6 научных статьях в журналах (в трех российских и трех международных, относящихся к квартилю Q1).

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы в следующих организациях: Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирский государственный университет.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.3.17 – химическая физика, физика горения и взрыва, физика экстремальных состояний вещества, пункту паспорта специальности №3 «Молекулярная динамика, межмолекулярные потенциалы и молекулярная организация вещества, компьютерная молекулярная динамика как метод диагностики структуры и динамики веществ».

По актуальности, научной и практической значимости, научной новизне, достоверности полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Кадцына Е.Д. «Исследование водных растворов неэлектролитов методом молекулярной динамики» соответствует требованиям пп. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Кадцын Евгений

Дмитриевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата химический наук по специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Диссертационная работа Кадцына Е.Д. «Исследование водных растворов неэлектролитов методом молекулярной динамики» и отзыв ведущей организации на нее были обсуждены 20.04.2022 г. на научном семинаре лаборатории физико-химических исследований Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, протокол № 5.

Отзыв подготовил
д.х.н. (02.00.04 – Физическая химия),
доцент, ведущий научный сотрудник
лаборатории физико-химических исследований
Химического института им. А.М. Бутлерова
Казанского (Приволжского)
федерального университета Седов Игорь Алексеевич
E-mail: igor_sedov@inbox.ru
Телефон: +79600503916
Адрес организации:
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Тел. +7 (843)233-71-09.
E-mail: public.mail@kpfu.ru

Подпись Седова И.А. заверяю
Ученый секретарь С.В. Белякова
20.04.2022