

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Дмитрия Викторовича Журкина “Свойства цепных молекул – компонентов мембранных систем. Компьютерное моделирование”, представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния.

Диссертация Д.В. Журкина посвящена исследованию конформационных свойств насыщенных и ненасыщенных углеводородных олигомерных цепей определенного строения, которое характерно для молекул фосфолипидов, образующих основу биомембран и мембранных систем. Наиболее распространенные цепи липидов в природе различаются количеством атомов углерода, количеством двойных связей, их конфигурацией и местоположением в цепи. В биомембранах встречается большое количество вариантов строения таких цепей. Вследствие высокой их значимости для функционирования биосистем они привлекают к себе внимание исследователей. Однако, экспериментальные данные имеются в наличии пока лишь для сравнительного небольшого количества вариантов таких молекул, существует множество “белых пятен”, особенно скудны данные эксперимента о свойствах цепей с двойными связями.

Важной научной задачей является поиск зависимости между химическим строением молекул и их физическими свойствами. Ее решение позволило бы продвинуться в понимании особенностей функционирования различных мембран, что, в свою очередь, способствовало бы созданию молекулярных систем с заранее заданными свойствами. Упомянутый выше дефицит экспериментальных данных вынуждает для изучения свойств использовать теоретические методы исследования. При этом следует иметь в виду, что различия в строении обсуждаемых цепей являются довольно “тонкими” (это может быть, например, наличие или отсутствие лишь одной двойной связи, или смещение ее положения в цепи всего лишь на один атом), что предъявляет соответствующие требования и к методам для выявления различий в их свойствах. В частности, использование аналитических подходов для адекватного описания строения таких молекул и вычисления свойств едва ли целесообразно, поскольку известные модели, в рамках которых возможно получение аналитических решений, являются сравнительно простыми, т.е. учет конформационных особенностей молекул в них, как правило, сведен к минимуму. Более эффективными являются методы компьютерного моделирования. Однако, результаты компьютерного моделирования зависят от того, какая

модель, какие силовые (и иные) параметры при этом использованы. Осуществляя поиск соотношений “структура - свойства”, желательно выделить такие тенденции в этих соотношениях, которые являются устойчивыми, т.е. выявить изменения, *направленность* которых одинакова в разных моделях. Именно в этом случае можно утверждать, что полученные зависимости действительно отражают свойства, определяемые особенностями строения и внутренних вращений в данных молекулах. Таким образом, диссертационная работа Д.В. Журкина, одна из целей которой состояла в выявлении основных устойчивых тенденций в соотношениях “структура – свойства” для данных молекул, является **актуальной и практически значимой**. Важна также и вторая цель работы - восполнение пробелов в данных о свойствах таких молекул.

В диссертации Д.В. Журкина разработан алгоритм Монте-Карло (МК) для изучения конформационного поведения цепных молекул и с его помощью проведено моделирование около 70 отдельных олигомерных цепей, отличающихся друг от друга химическим строением (количеством двойных связей в разных положениях и количеством атомов углерода). Проведено систематическое сравнение результатов расчетов их свойств (в единообразных условиях) для разных молекул друг с другом, с доступными данными эксперимента, с результатами компьютерного моделирования других авторов. При этом основное внимание уделено не абсолютным значениям изучаемых характеристик, а различиям в свойствах, обусловленным различиями в химическом строении молекул, и расчеты проведены с использованием одного и того же набора численных значений параметров потенциальных функций. В этом состоит важное отличие данной работы от ряда других работ в литературе, посвященных, как правило, решению конкретных задач для одной или нескольких молекул.

Диссертация Д.В. Журкина состоит из введения, трех глав, заключения и девяти приложений. Работа содержит 235 страниц. Это 198 страниц в основной части, в том числе, 10 таблиц, 3 схемы, 76 рисунков и 248 цитированных источников в списке литературы, а также 37 страниц в приложениях, в том числе, 18 рисунков и 8 таблиц. Такой объем является необычно большим для кандидатских диссертаций по естественным наукам и свидетельствует о систематичности, полноте и тщательности выполненных исследований, что подтверждает **обоснованность** научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Во **введении** обоснована актуальность проблем, связанных с изучением

углеводородных олигомеров, содержащих двойные связи, затем сформулирована цель диссертационной работы, указаны задачи для ее достижения и методология; описаны структура работы и краткое содержание глав; приведена информация о новизне полученных результатов, их практической и теоретической ценности; перечислены положения, выносимые на защиту; приведена информация о публикациях и личном вкладе автора; обосновано утверждение о достоверности полученных результатов; перечислены конференции, на которых были представлены и обсуждены отдельные части работы.

**Глава 1** - это литературный обзор. В главе пять разделов. Вначале описана используемая в работе номенклатура цепных углеводородных молекул, содержащих двойные связи. Эта информация необходима для дальнейшего изложения. Кратко перечислен ряд биофизических и биохимических данных о степени распространенности в природе некоторых конкретных ненасыщенных углеводородных цепей, что позволяет оценить степень значимости проблем, связанных с изучением свойств таких молекул.

Далее описаны общие подходы, принятые при вычислении энергии цепных молекул (разделение на энергию ближних и дальних взаимодействий), при описании их состояния в растворителях разного термодинамического качества. При этом диссертант обсуждает ряд вопросов, с которыми приходится сталкиваться при использовании в расчетах общих теоретических концепций: технологию разделения энергии и поиска “правильных” параметров силового поля.

Кратко описаны имеющиеся в литературе данные, относящиеся к тем свойствам углеводородных цепных молекул, которые прямо или косвенно затрагивают тематику диссертационной работы. Рассмотрены экспериментальные данные о конформациях цепей разного строения в кристаллическом состоянии, поскольку они важны для интерпретации результатов исследований разных свойств и трактовки переходов в иные конформации при более высоких температурах. Рассмотрены экспериментальные данные о температурах плавления цепочек, поскольку их значения диссертант должен принимать во внимание при выборе температур, при которых проводится компьютерное моделирование избранных цепных молекул. Изучены доступные экспериментальные данные по теплоемкости таких молекул. Выяснилось, что они имеются лишь для ряда насыщенных молекул; полное их отсутствие для цепей с двойными связями свидетельствует об актуальности их оценки теоретическими методами. Проанализированы имеющиеся в литературе данные о

геометрических характеристиках цепей (таких как средние значения квадрата радиуса инерции  $\langle S^2 \rangle$  и квадрата расстояния между концевыми атомами  $\langle h^2 \rangle$  цепей), об их форме, о равновесной гибкости. С этими данными, а также с некоторыми литературными данными, приведенными в главе 3, диссертант проводит позже сравнение результатов своих расчетов. Кроме того, проанализированы экспериментальные значения температур фазового перехода “гель – жидкий кристалл” ряда молекул фосфатидилхолинов, в состав которых входят насыщенные и ненасыщенные углеводородные цепи. Эти данные представлены в литературе достаточно широко, и на их примере удастся продемонстрировать, каким образом количество и местоположение двойных связей в цепи оказывает влияние на эти характеристики. Кроме того, первая глава содержит раздел, в котором подведены итоги анализа всех данных, дана их общая характеристика, выявлены актуальные вопросы данной области, позволившие сформулировать в заключительном разделе главы 1 цели и задачи работы.

Оригинальные результаты работы диссертанта изложены во второй и третьей главах.

**Вторая глава** посвящена обоснованию того алгоритма МК, который разработан диссертантом. Глава содержит восемь разделов. Изложены принципы классического статистического описания системы частиц в разных переменных, приведены выражения для среднего значения любой макроскопической наблюдаемой величины и показаны взаимоотношения между ними. При этом использованы материалы, имеющиеся в литературе, в том числе и достижения последних лет. Подробно изложен разработанный автором универсальный подход для описания химического строения цепных молекул и алгоритм МК для моделирования их конформационного поведения, в условиях раствора и невозмущенного состояния. Используются полноатомное приближение, непрерывный спектр конформаций и схема взаимозависимости внутренних вращений в пределах каждых трех последовательных торсионных углов цепи.

На предварительном этапе (до проведения процедуры генерирования конформаций) численными методами автором производится разбиение “кубов” конфигурационного пространства каждых трех последовательных торсионных углов на 1000000 “параллелепипедов”, вероятности реализации которых одинаковы. В главе подробно изложено, каким образом это осуществляется. В последующем процессе генерирования конформаций данной цепи случайно выбирается любой из параллелепипедов, с согласованием этого выбора с выбором предыдущего параллелепипеда. Поскольку

параллелепипеды равновероятны, их количество в областях минимумов энергии больше, чем в областях максимумов, что и приводит к “существенной” выборке конформаций. Общую схему разработанного диссертантом алгоритма МК можно представить следующим образом: предлагается

- (I) генерировать конформации цепной молекулы в каноническом ансамбле методом МК с использованием выборки “по важности” с плотностью вероятностей, примерно пропорциональной больцмановскому множителю от энергии ближних взаимодействий (она рассчитывается на предварительном этапе тоже приблизительно);
- (II) после завершения процедуры генерирования каждой конформации рассчитать ее энергию, уже строго учитывая все компоненты энергии избранного силового поля;
- (III) рассчитать вероятность реализации этой конформации в каноническом ансамбле, вычислив больцмановский множитель от этой энергии;
- (IV) используя информацию о значениях генерированных торсионных углов и угловых размерах избранных параллелепипедов, строго рассчитать вероятность генерирования данной конформации. При реализации этапов (I) – (IV) оценка методом МК исходного выражения для любой средней величины является состоятельной.

Описание предложенного алгоритма МК доведено в главе 2 до необходимых методических подробностей, часть из которых вынесена в приложения. Диссертантом создано программное обеспечение, реализующее предложенный алгоритм. Разработка данного нового алгоритма и программного обеспечения обуславливает высокую **методическую важность** диссертационной работы Д.В.Журкина.

В **главе 3**, состоящей из 7 разделов, представлены результаты расчетов разных свойств совокупности линейных углеводородных цепных молекул с количеством атомов углерода 16, 18, 20 и 22, содержащих от 1 до 6 двойных связей цис или не содержащих таковых. Программное обеспечение позволяет рассчитывать свойства молекул в растворе и в невозмущенном состоянии, но в главе 3 представлены результаты только для невозмущенного состояния. Строение рассмотренных полиненасыщенных цепей таково, что сопряжения двойных связей нет, и, более того, между любой парой двойных связей расположена только одна метиленовая группа (именно такое строение цепей наиболее часто встречается в фосфолипидах биомембран).

Итоги расчетов сгруппированы автором по различным группам молекул и

представлены в виде трех наборов функциональных зависимостей: (1) от количества  $N$  атомов углерода в цепи в группах молекул с одинаковым количеством двойных связей  $d$  при различных расположениях  $\Delta$  первой из них, (2) от количества двойных связей  $d$  в группах молекул с одинаковым количеством  $N$  атомов углерода при разных вариантах расположения  $\Delta$  первой двойной связи, (3) в группах цепных молекул с одинаковым количеством двойных связей  $d$  и различными  $N$  от расположения в цепи "центра" двойных связей - параметра  $X$ . Последний представляет собой среднее арифметическое номеров атомов углерода, участвующих в образовании двойных связей. Такой подход позволил диссертанту проанализировать полученные данные с разных сторон и получить картину зависимостей между строением и каждым из исследованных свойств.

Рассчитаны средние значения следующих характеристик цепных молекул: радиусов и квадратов радиусов инерции; расстояний между концевыми атомами углерода и их квадратов; компонентов радиусов и квадратов радиусов инерции относительно главных осей инерции, их отношения; максимальных проекций цепей (определяемых по координатам центров всех атомов) на главные оси инерции; флуктуаций квадрата радиуса инерции и квадрата расстояния между концами; конформационной теплоемкости; равновесной гибкости. Сравнение однотипных данных в рядах сходных молекул дает основу для прогнозирования свойств тех олигомеров, для которых отсутствуют экспериментальные данные.

Важными представляются данные о конформационной теплоемкости и относительных флуктуациях геометрических характеристик указанной совокупности невозмущенных углеводородных цепных молекул; выявленная симбатность изменений гибкости молекул и относительных флуктуаций квадрата расстояния между концевыми атомами углерода от каждого из трех параметров строения ( $N$ ,  $d$ ,  $X$  или  $N$ ,  $d$ ,  $\Delta$ ) при фиксировании двух других; проведенная оценка степени влияния энергии дальних взаимодействий в цепи, взаимодействий с атомами соседних цепей и с атомами головных групп липидов в бислое на среднее расстояния между концами цепей, по сравнению с влиянием на эту величину только энергии ближних взаимодействий (в невозмущенной цепи).

Диссертант сравнил свои данные с доступными данными в литературе. При этом потребовалось пренебречь некоторыми деталями, частными соотношениями, для того чтобы выявить такие закономерности в изменении свойств молекул в зависимости от химического строения цепи, которые качественно согласуются в разных моделях, т.е. искомые устойчивые

тенденции. Они перечислены в разделе “Результаты”, который содержится в Заключение диссертационной работы. Кроме того, в Заключение представлен раздел “Выводы”. Все 9 приложений представлены в конце работы, они посвящены математическим деталям моделирования.

Диссертация Д.В.Журкина представляет собой законченное научное исследование, результаты которого способствуют углублению понимания на молекулярном уровне картины причинно-следственных связей между строением ряда молекул, важных для мембран, и их свойствами. Автором получены **новые** результаты, которые представляют высокую научную и практическую ценность, как с точки зрения фундаментального понимания функционирования клеточных мембран, так и с точки зрения перспектив разработки инновационных материалов для синтетических мембран. **Достоверность** полученных результатов обеспечивается использованием базовых подходов компьютерного моделирования, корректностью апробации разработанного программного обеспечения и проведения компьютерного моделирования, согласием с доступными экспериментальными и теоретическими литературными данными.

При общей положительной оценке работы необходимо сделать и некоторые замечания.

1) Возможно, следовало в некоторой степени ограничить объем материала, представленного в диссертации. Проведено много расчетов, и понятно желание диссертанта упомянуть максимум полученных результатов, но, возможно, следовало какими-то из них пожертвовать. Вместо этого можно было расширить обсуждение физического смысла результатов, представленных на некоторых графиках.

2) Процедура разбиения конфигурационного пространства на 1000000 “параллелепипедов” в Приложении 3 описана лишь для фрагментов с наборами торсионных углов  $\{\varphi_k, \varphi_{k+1}, \varphi_{k+2}\}$ , где  $k = 3 \cdot N - 2$ ,  $N = 1, 2, \dots$  (см. стр. 210), т.е. только для наборов  $\{\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3\}$ ,  $\{\varphi_4, \varphi_5, \varphi_6\}$ ,  $\{\varphi_7, \varphi_8, \varphi_9\}$  и т.д. Они соответствуют “непересекающимся” молекулярным фрагментам. Каким образом проводилось тогда разбиение для “пересекающихся” фрагментов, содержащих углы  $\{\varphi_2, \varphi_3, \varphi_4\}$ ,  $\{\varphi_3, \varphi_4, \varphi_5\}$ ,  $\{\varphi_5, \varphi_6, \varphi_7\}$ ,  $\{\varphi_6, \varphi_7, \varphi_8\}$  и т.д. ?

3) В этом же Приложении 3 ощущается недостаток комментариев: хотелось бы видеть более подробные комментарии к довольно громоздким формулам на стр.212 - 213.

4) На стр. 161 автор приводит результаты расчетов, согласно которым с увеличением

количества несопряженных (метилепрерывающихся) двойных связей цис в углеводородной олигомерной цепи уменьшается средняя величина конформационной теплоемкости, приходящейся на один угол внутреннего вращения вокруг простой связи С-С. Однако автор не приводит данных (или предположений) о том, в каких случаях или реальных молекулярных системах и каким образом мог бы проявиться этот эффект.

5) Название раздела 1.2.5 “Геометрические характеристики изолированных молекул” не совсем корректно, поскольку раздел содержит данные и по характеристикам другого типа (корреляционным функциям).

6) Нет единообразия в использованных единицах измерения торсионных углов: используется и радианная мера углов (от 0 до  $2\pi$ ), и их значения в градусах (0 -  $360^\circ$ ).

7) Встречаются неудачно согласованные части одного предложения, например “С применением метода Монте-Карло оценка интеграла в (Пб.4) сводится к усреднению по выборке конформаций, с применением метода генерирования цепи по параллелепипедам” (стр.226).

8) В качестве разделителя целой и дробной части чисел в таблице 1.1 (стр.35) используется символ “запятая”, а в сноске к этой таблице - символ “точка”. В таблицах 1.3, 1.4, 1.5 и 1.6 (стр.45 – 47) – тоже используется символ “точка”. Нет единообразия в этом смысле и в других частях текста (например, на стр.37).

9) В математике, физике или химии смысл обозначения зависит не только от используемого символа, но и от того, каким шрифтом он набран. Это диссертанту известно: раздел “Список сокращений и основных обозначений” (стр. 4-6) содержит обозначения, различающиеся только шрифтом или оформлением. Вместе с тем на страницах 15, 92 и 107 в формуле для общего вида исследуемых углеводородных цепных молекул параметры “*a*” и “*b*” набраны курсивом, а в той же самой формуле на странице 70 – прямым шрифтом (“*a*” и “*b*”). Аналогичные ситуации иногда встречаются и в других местах текста (например, для температуры “*T*” или “*T*”).

Приведенные замечания носят частный или методический характер и не влияют на общую высокую оценку диссертации, в которой решается ряд актуальных проблем физики конденсированного состояния. Содержание диссертации достаточно полно отражено в публикациях, в том числе 6 статьях, 4 из которых представлены в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК. Полученные результаты неоднократно



доклаживались на разных конференциях. Автореферат правильно отражает содержание диссертации и опубликованных работ. Диссертация и автореферат хорошо оформлены. Сделанные выводы убедительны, сомнений не вызывают.

Данная диссертационная работа является законченным научным исследованием и отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (согласно п.9 “Положения о присуждении ученых степеней” ВАК при Минобрнауки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а ее автор, Журкин Дмитрий Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния.

Доцент кафедры физики полимеров и кристаллов  
физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,  
д. ф.-м. н.

В. А. Иванов

Почтовый адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские Горы, д.1., стр.2,  
физический факультет МГУ

E-mail: [ivanov@polly.phys.msu.ru](mailto:ivanov@polly.phys.msu.ru)

Телефон: (495)9391013

*Полное В. А. Иванова заверю:*

Декан

физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

профессор



Н. Н. Сысоев