

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Измайлова Сергея Александровича на тему: «Разработка и приложение алгоритмов молекулярной динамики и спиновой динамики в исследованиях полипептидных цепей: от неупорядоченных пептидов к кристаллическим белкам», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2. Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Диссертационная работа Измайлова Сергея Александровича посвящена разработке методов МД моделирования и спиновой динамики для изучения пептидных и белковых молекул. Экспериментальные исследования не всегда могут дать однозначную информацию о строении и роли отдельных белков *in vivo*. Вычислительные методы в последнее время играют существенную роль в исследованиях белков. Они используются для предсказания структуры белков по их последовательностям, при определении структурных особенностей различных белков в процессе функционирования, для анализа механизмов сворачивания белковых молекул, при изучении взаимодействия белков в надмолекулярных структурах и др. Понимание молекулярных основ активности различных белков, причин и особенностей конформационных трансформаций макромолекул, индуцированных внешними факторами (например, вариацией ионного состава и кислотности окружающей среды) и межмолекулярными взаимодействиями при контактах белок - белок и белок - нуклеиновая кислота, лежит в основе построения общей картины функционирования биологических систем. Молекулярная динамика (МД) является одним из наиболее эффективных вычислительных методов при изучении биологических систем. Современное развитие вычислительной техники позволяет изучать системы, состоящие из огромного числа частиц. Появляются новые задачи, для решения которых успешно применяется моделирование с использованием методов МД. Это дает в ряде случаев уникальную возможность получить данные о укладке белка, которые недоступны современному эксперименту. Особенно продуктивным является подход, использующий совокупность возможностей экспериментальной техники и компьютерного моделирования. Диссертационная работа Измайлова Сергея Александровича относится к исследованиям, позволяющим осуществить проверку разрабатываемых моделей МД с помощью экспериментальных данных (она включает в себя описание экспериментальных результатов), что является ее несомненным достоинством.

Актуальность темы рассматриваемой диссертации следует как из подбора объектов исследования, так и из используемой в работе методологии. Относительно выбранных для анализа объектов исследования можно отметить, что все они вызывают большой интерес в связи с их важной биологической ролью. Разупорядоченные белки и белковые кристаллы являются новыми системами для использования МД, которые требуют большого объема вычислений. В диссертации с помощью МД моделирования и на основе анализа экспериментальных данных предлагается модель поведения N-концевого хвоста гистона H4, способствующая пониманию формирования и функционирования нуклеосомы. Изучение внутренней динамики белковой части нуклеосомы трудно проводить экспериментально, поэтому использование методов молекулярного

моделирования представляет значительный интерес. Казалось бы, частный вопрос о динамике фрагмента аминокислотной последовательности корового гистона может дать ценную информацию об особенностях ДНК-белкового взаимодействия и даже о причинах развития отдельных патологий, что важно для создания терапевтических препаратов нового поколения. Следует отметить и важность моделирования образования дисульфидных связей при использовании короткого пептида гуанилина, содержащего 4 аминокислотных остатка цистеина. Такие связи играют важную роль в стабилизации вторичной и третичной структуры белков. Понимание основ их формирования имеет важное значение для определения механизма сворачивания пептидных цепочек при формировании нативной структуры белков. Вместе с тем, образование межмолекулярных дисульфидных связей под воздействием окислительного стресса может привести к нарушению функций белков и их агрегации. В работе методы МД использованы для описания процесса окислительного сворачивания гуанилина, в том числе в составе прогормона прогуанилина. Анализ влияния движения спиновой метки MTSL в спин-меченых мутантах белка GB1 на форму ЭПР также представляет собой нетривиальную задачу, решение которой позволяет расширить представления о конформационной подвижности белков, связать внутреннюю динамику отдельных групп белков с влиянием среды и белкового окружения. Наконец, проведенное в диссертации исследование белковых кристаллов глобулярного белка убиквитина позволило не только заключить, что белковые молекулы в кристаллической решетке в определенной мере сохраняют внутреннюю динамику, наблюдаемую в растворе, но и обнаружить так называемые качательные движения белковых молекул с амплитудой в несколько градусов. Полученные данные представляют ценность не только для расширения представлений о строении и свойствах многофункционального белка убиквитина (он играет важную роль в деградации белков и во многих клеточных процессах, включая репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла, рост клеток и др.), но и в целом для понимания того, как соотносятся строение и динамика белков в кристаллах и в растворе. Сказанное выше свидетельствует о несомненной актуальности проведенных Измайловым С.А. исследований, а также о высокой научной ценности полученных в работе результатов.

Новизна представленной на рассмотрение диссертационной работы заключается в том, что автором использованы новые методы МД моделирования и расчетов спиновой динамики, использование которых позволяет получить более полные и точные сведения о динамике и структуре пептидных и белковых молекул. В частности, разработана методика, позволяющая при изучении динамики разупорядоченных белков и пептидов методом ЯМР проводить анализ данных спиновой релаксации с использованием метода МД. Кроме того, автор использует оригинальный алгоритм, позволяющий воспроизводить процесс окислительного фолдинга (свертывания) белков в рамках стандартного МД моделирования с минимальными модификациями. В диссертационной работе Измайлова С. А. представлен также новый подход к анализу спектров ЭПР спин-меченых белков на основе метода МД моделирования. В частности, предложен алгоритм, позволяющий предсказать форму ЭПР спектров. При выполнении работы автором было разработано несколько оригинальных вспомогательных библиотек и программ для запуска и анализа МД. Использование данных экспериментальных методов в сочетании с результатами МД моделирования позволило Измайлову С. А. получить ценный материал, который представляет несомненный интерес для развития метода МД в применении к сложным

биологическим системам, а также для расширения и уточнения представлений о структуре и функциях ряда белков, играющих важную роль в биологических системах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, определяется, в первую очередь, сочетанием МД моделирования с экспериментальным исследованием систем. Достоверность полученных результатов гарантирована использованием взаимодополняющих подходов к изучению рассматриваемых систем. Материалы диссертации были обсуждены на авторитетных конференциях и опубликованы в ведущих научных журналах. Опубликованные статьи полностью отражают все основные результаты диссертационной работы. Диссертация хорошо оформлена, результаты, их обсуждение и выводы изложены четко и доступно. Можно заключить, что диссертационная работа Измайлова С.А. вносит существенный вклад в развитие метода молекулярной динамики

Замечания, которые возникли при знакомстве с диссертацией, не носят принципиального характера и не снижает общего положительного впечатления от работы. В ряде случаев (стр. 196-199) очень мелкое изображение рисунков затрудняет восприятие представленного материала. На стр. 203 и 204 не читаются надписи на осях координат. При всей информативности заключения было бы не лишним выделить основные выводы работы или положения, выносимые на защиту.

Диссертация Измайлова Сергея Александровича на тему: «Разработка и приложение алгоритмов молекулярной динамики и спиновой динамики в исследованиях полипептидных цепей: от неупорядоченных пептидов к кристаллическим белкам» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а соискатель Измайлов Сергей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.2.2. Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

Член диссертационного совета,
Д.ф.-м.н., профессор, профессор
Касьяненко Нина Анатольевна
13 сентября 2021

Личную подпись
Касьяненко Н.А.
заверяю
И.О. начальника отдела кадров ИМЗ
И. Константинова
13.09.2021

