

ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета Маркелова Денис Анатольевича 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 соискателя посвящена развитию методов молекулярно-динамического (МД) моделирования для проведения компьютерного эксперимента полипептидных макромолекул. Диссертация состоит из 5 глав.

В первой главе представлены новые подходы для исследования ЯМР релаксации неупорядоченных белков с помощью МД моделирования на примере пептида рерNH₄, состоящего из 26 остатков. Для данного полипептида были протестированы большинство существующих моделей воды и установлено, что наиболее реалистично система моделируется с использованием модели TIP4P-D, которая была использована для представления основных результатов главы. Также было получено хорошее согласие с экспериментальными данными ЯМР релаксации, рассчитанными с помощью траекторий моделирования. Установлены временные интервалы процессов, дающих основные вклады в ЯМР релаксацию. Интересно отметить, что соискатель предложил двух экспоненциальный подход для аппроксимации автокорреляционных функций. Это позволило существенно сузить произвол в выборе подгоночных параметров. Также считаю, что наиболее важным результатом этой главы является установленный факт, что скачкообразные переходы между РРП и β геометриями могут проходить как быстро (от 10 пс), так и медленно (порядка 1 нс).

Во второй главе на примере гуанилина предложена МД модель сворачивания белков и пептидов, “работающая” с помощью классической механики (т.е. без использования квантово-химических методов). Предложен довольно простой для реализации метод проведения химической реакции с образованием двух дисульфидных сшивок в гуанилине, которые необходимы для сворачивания полипептида.

В третьей главе для моделирования спектров ЭПР в качестве модельной системы был выбран домен В1 стрептококкового белка G (GB1) с нитроксильной меткой MTSL. Моделирование спектров ЭПР. Был предложен алгоритм, позволяющий предсказать форму ЭПР спектров с помощью результатов МД моделирования. Полученные модельные спектры имеют хорошее согласие с экспериментальными данными. Анализ данных МД позволил установить, что форма спектра в основном определяется объемными эффектами, влияющими на спиновую метку со стороны белкового окружения.

В четвертой главе была детально исследована микросекундная динамика в двух кристаллических формах убиквитина.

В пятой главе описываются разработанные вычислительные методы и программное обеспечение, которые используются для получения результатов в главах 1-4.

Диссертационная работа Измайлова Сергея Александровича производит очень благоприятное впечатление. В ней представлен огромный материал по моделированию полипептидных систем и проведено сравнение с экспериментальными данными как имеющимися

в литературе, так и полученными в рамках диссертации. Однако, есть ряд вопросов и замечаний, которые необходимо прокомментировать и/или учесть:

Общие:

1) Главы диссертации слабо связаны между собой, т.е. выводы одной главы не используются в другой. Например, в первой главе делается вывод, что модель воды TIP4P-D наиболее подходит для моделирования пептидных систем, но в других главах используется стандартная модель TIP3P.

2) Почему использовался термостат Ланжевен и баростат Берендсена? Термостат Ланжевен медленно гасит флуктуации, а баростат Берендсена, наоборот, использует экспоненциальное гашение флуктуаций. Это был специальный выбор, который дает дополнительные преимущества для моделирования пептидных систем или просто так исторически сложилось?

По первой главе:

3) Учитывая, что фактически не рассматривается диапазон до 1 пс, то хотелось бы видеть оценку, что этого достаточно для расчета скорости релаксации на частоте прибора, т.е. $\omega \ll 1/\tau$.

4) Не раскрыты детали аппроксимации при различном числе экспонент. Чем больше экспонент, тем больше решений, которые будут удовлетворять полученным из моделирования точкам при разных соотношениях вес vs время. Уменьшение времени приведет к росту веса при практически той же точности.

По второй главе:

5) К Рис. 2.3.: В случае полимеров, радиус инерции один из самых первых выходит на равновесное значение. Поэтому, на всякий случай, достижения равновесия стоит оценить с помощью характерных времен вращательной и трансляционной подвижности.

6) К разделу 2.1.7: Как изменилось соотношение изомеров при замедлении скорости реакции? Лучше или хуже согласуется с экспериментом?

Также стоит отметить, что диссертация написана хорошим и понятным стилем, но встречаются американизмы. Например,

- для «радиуса гирации» обычно используют термин «радиус инерции»;

- Стр. 90, второй абзац: «Наши симуляции...». Лучше было использовать «Наше МД моделирование...»

Указанные выше мной замечания не ставят под сомнение достоверность представленных соискателем результатов и сделанных выводов. 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», соискатель Измайлов Сергей Александрович несомненно 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.

Председатель диссертационного совета
д.ф.-м.н, профессор кафедры ядерно-физических
методов исследования Санкт-Петербургского
государственного университета

/Маркелов Д.А./

14.09.2021



Личную подпись
Д.А. Маркелов
зав.ряю
И.О. начальника отдела кадров ИИ
И.И. Константинова
14.09.2021