

УТВЕРЖДАЮ

И.о. заместителя декана  
Физического факультета СПбГУ

(должность)

  
(подпись)

А. В. Титов

(инициалы, фамилия)

« 16 » октября 2024 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

По итогам рассмотрения и обсуждения Диссертации Лебеденко Ольги Олеговны  
(ф.и.о. соискателя ученой степени)

представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по теме: «Расчёты измеряемых параметров ЯМР на основе данных МД моделирования биомолекулярных систем: новые методы и приложения» по научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния  
*шифр и наименование научной специальности (научных специальностей)*

и выполненной в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра ядерно-физических методов исследования, год представления 2024  
*наименование организации и год представления*

а также представленных соискателем научных публикаций, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, приняты следующие решения, замечания и рекомендации:

---

**Актуальность исследования.** Биомолекулярные системы в целом и в особенности сложные многокомпонентные биомолекулярные системы характеризуются достаточно высоким уровнем подвижности. При этом конформационная динамика белков и других биомолекул зачастую оказывает определяющее влияние на их функциональные свойства. В этом отношении в качестве структурной модели для подобных систем предпочтительно использовать не статический набор координат, а траекторию Молекулярной Динамики (МД).

Однако на нынешнем уровне развития силовых полей невозможно гарантировать достоверность получаемых МД моделей. Отсюда вытекает необходимость в валидации моделей МД на основе экспериментальных данных и, в первую очередь, на основе данных, получаемых с помощью многомерной гетероядерной ЯМР спектроскопии. Такого рода валидация предполагает расчёт параметров ЯМР из траектории МД и последующее сравнение с результатами экспериментальных измерений. Именно этому посвящено диссертационное исследование О.О. Лебеденко.

---

**Научная новизна** работы состоит в следующем.

---

1. Показано, что расчёт диффузионных параметров разупорядоченного белка по данным МД моделирования и его сравнение с данными ЯМР эксперимента позволяет оценить достоверность моделируемого конформационного ансамбля в отношении его компактности. Также было установлено, что эмпирические методы для предсказания коэффициента диффузии разупорядоченного белка на основе данных МД дают неудовлетворительные результаты.
  2. Разработан новый метод для расчёта скоростей парамагнитной спиновой релаксации в разупорядоченных пептидных цепях (гистоновые хвосты в нуклеосомной частице) на высоком уровне строгости. Сопоставление с экспериментальными данными позволяет предположить, что гистоновые хвосты локализуются на поверхности нуклеосомы, взаимодействуя с нуклеосомной ДНК по механизму нечёткого взаимодействия (fuzzy interaction).
  3. Представлены результаты МД исследования ротамерных прыжков боковых цепей фенилаланина в белке убиквитин. Полученные результаты были сопоставлены с данными измерений методом твердотельного ЯМР с вращением под магическим углом, позволив частично дополнить и объяснить экспериментальные результаты (в частности, в отношении остатка, который не наблюдался в экспериментальных исследованиях ввиду обменного уширения сигнала).
- 

**Научная и практическая значимость.** Основное научное значение работы состоит в разработке и усовершенствовании методов для характеристики подвижных (и в особенности разупорядоченных) элементов биомолекулярных систем. Исследование трансляционной диффузии N-терминального сегмента гистона H4 показало, что МД данные критическим образом зависят от используемой модели воды. При этом было показано, что классическая модель TIP4P-Ew не подходит для моделирования разупорядоченных белков. Также было продемонстрировано, что различные эмпирические подходы, применяемые для расчёта коэффициентов диффузии на основе данных МД моделирования, ведут к некорректным результатам и неверным выводам. В своём исследовании эффекта парамагнитной релаксации в нуклеосомной частице автор впервые продемонстрировала строгий подход к расчёту скоростей парамагнитной релаксации на основе данных МД, принимающий во внимание эффект модуляции расстояния между спинами за счёт динамики разупорядоченного гистонового хвоста. При этом выяснилось, что расчёт предъявляет очень высокие требования к сходимости модели МД. Наиболее существенным результатом в исследованиях динамики боковых цепей фенилаланина в кристалле убиквитина стал вывод о том, что скорость ротамерных прыжков в значительной мере определяется факторами, которые в настоящий момент не поддаются идентификации ни с помощью экспериментальных данных, ни с помощью методов МД моделирования. С практической точки зрения следует упомянуть, что результаты данных исследований могут быть использованы при работе над усовершенствованием силовых полей МД.

---

**Обоснованность и достоверность.** Все расчёты, проведенные в данном исследовании, были выполнены в различных вариантах, включая специальные контрольные расчёты, подтверждающие самосогласованный характер полученных результатов. Например, расчёты трансляционной диффузии были выполнены с применением трёх различных моделей воды, двух термодинамических ансамблей,

ячеек для моделирования трёх различных размеров в приложении к трём объектам (вода, разупорядоченный концевой фрагмент гистона H4, убиквитин). Помимо этого были также задействованы четыре различных эмпирических алгоритма расчётов. Все результаты тщательно сравнивались с экспериментальными данными, как полученными в Лаборатории био-ЯМР СПбГУ, так и опубликованными в литературе.

---

**Личный вклад автора диссертации.** Автором диссертационного исследования были записаны МД траектории биомолекул совокупной длительностью в несколько сотен микросекунд, разработаны новые методы для расчёта измеряемых параметров ЯМР, реализованы специальные библиотеки и программные скрипты для обработки данных МД и расчёта искомых параметров, проведен сравнительный анализ расчётных и экспериментальных данных, а также проделана интерпретация полученных результатов и подготовлены рукописи статей для публикации в профильных журналах. В диссертации содержится отдельный раздел, где детализируется вклад автора в проведенные исследования.

---

**Апробация** результатов подтверждена выступлениями автора на четырёх международных и одной российской конференции.

**Публикации автора диссертации** насчитывают 16 работ. Из них 6 относятся к списку Web of Science. Автором опубликованы работы в журналах: *Journal of the American Chemical Society*, *Biophysical Journal*, *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics* и *Journal of Structural Biology X*.

---

### **Заключение**

Диссертационное исследование Лебеденко Ольги Олеговны «Расчёты измеряемых параметров ЯМР на основе данных МД моделирования биомолекулярных систем: новые методы и приложения» соответствует паспорту по научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния и рекомендуется к защите на соискание научной степени кандидата физико-математических наук.

Нарушения со стороны Лебеденко Ольги Олеговны п. 11 Приказа СПбГУ от «19» ноября 2021 г. №11181/1 и Приказа СПбГУ от 03.07.2023 № 9287/1 не выявлены.

Все основные выносимые на защиту научные материалы диссертации опубликованы в предложенных соискателем статьях.

**Коллектив сотрудников** кафедры ядерно-физических методов исследования Физического факультета СПбГУ рекомендует **диссертацию Лебеденко Ольги Олеговны по теме: «Расчёты измеряемых параметров ЯМР на основе данных МД моделирования биомолекулярных систем: новые методы и приложения» к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния.**

---

При проведении голосования коллектива сотрудников кафедры ядерно-физических методов исследования (протокол заседания № 44/12/8-02-4 от 27 сентября 2024 г.) в количестве 26 человек, участвовавших в заседании, из 36 человек штатного состава:

Проголосовали «за»: 26, «против»: 0, «воздержались»: 0.

Профессор, заместитель заведующего  
кафедрой ядерно-физических методов  
исследования

(должность)

Физический факультет СПбГУ

(наименование структурного подразделения)

доктор физ.-мат. наук

(ученая степень)

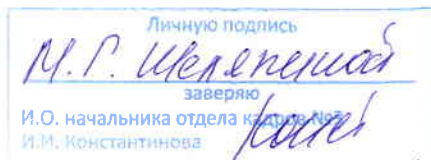
доцент

(ученое звание)

М.Г. Шеляпина

(подпись)

Расшифровка подписи, дата



М.Г. Шеляпина

заверяю

Константин

16.10.2024

