

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Маркелова Дениса Анатольевича на диссертацию Лебедеко Ольги Олеговны на тему «Расчёты измеряемых параметров ЯМР на основе данных МД моделирования биомолекулярных систем: новые методы и приложения», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по научной специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния

Диссертационная работа соискателя посвящена исследованию полипептидных макромолекул с помощью молекулярно-динамического (МД) моделирования и различных экспериментальных методов ЯМР. Диссертация состоит из 3 глав.

В первой главе представлены новые результаты исследования структурных и диффузионных свойств N-концевого фрагмента гистона H4 (N-H4), состоящего из 25 аминокислотных остатков, и белка убиквитина (Ub) при использовании различных моделей воды (TIP4P-Ew, TIP4P-D и OPC). Основным результатом данной главы, по моему мнению, является вывод о том, что использование модели воды TIP4P-Ew дает более компактную конформацию N-H4, чем в эксперименте. При использовании других моделей воды значение коэффициента диффузии N-H4 количественно согласуется с экспериментальными данными.

Во второй главе с помощью добавления парамагнитных меток проводится исследование хвоста гистона H4 в составе нуклеосомной частицы в водном растворе методами ЯМР спектроскопии. Полученные результаты сопоставляются с данными МД моделирования. С помощью данного сопоставления получена взаимосвязь между конформационными свойствами гистоновых хвостов и экспериментальными данными. Показано, что использование таких меток позволяет получить дополнительную информацию о локализации гистоновых хвостов. В данном случае наблюдается полуколичественное согласие результатов МД моделирования с экспериментом. Однако указывается, что в будущем возможно улучшение за счет удлинения длины траектории моделирования и параметров силового поля.

Третья глава посвящена исследованию конформационной подвижности ароматических колец в кристаллах убиквитина. В этой части работы также успешно использовался тандем ЯМР эксперимента и МД моделирования. Получены и объяснены характерные времена переворота ароматических колец аминокислотных остатков фенилаланина (Phe4 и Phe45). Показано замедление времени переворота в cubic-PEG-ub за счет межмолекулярного стэкинг-взаимодействия этих колец.

Диссертационная работа Лебедеко Ольги Олеговны производит очень благоприятное впечатление, особенно впечатляет скрупулезный подход при анализе полученных данных. Однако, есть несколько вопросов (скорее даже предложений), требующих дополнительных комментариев:

1) При сопоставлении коэффициентов диффузии (D_{tr}) N-H4 для различных моделей воды с экспериментальными данными, мне кажется, стоит также привести откалиброванные D_{tr} с помощью отношения коэффициентов самодиффузии растворителя в МД и в эксперименте (D_w^{exp}/D_w^{MD}). Тогда, отличие D_{tr} для модели воды TIP4P-Ew от экспериментальных

данных было бы более наглядно: ($1.87 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ vs $1.71 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$), в то время как для TIR4P-D и OPC фактически совпадают ($1.72 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$ и $1.73 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$, соответственно).

2) При моделировании U_b в NVE ансамбле указано, что наблюдается незначительный дрейф температуры для ячейки малого размера (до 0.5-1.2 К за всю длину траектории). Мне кажется, что этот артефакт моделирования может влиять на вязкость растворителя и соответственно на расчет D_{tr} . Согласно таблице 1 коэффициенты диффузии растворителя меняются на 10% при изменении на 5 К. Следовательно, ошибка в D_{tr} может достигать до 2%. Как видно из рис. 1.5 разница между NVE и NPT ансамблем почти для всех случаев меньше этого значения.

3) На стр. 61 сказано, что доля контактов N-H4 (т.е. сближение со своим образом на 0.5 нм или меньше) 0.06 – 0.36 % от всех кадров траектории. Наверное, имеется ввиду от траектории для наименьшей ячейки моделирования.

Диссертация Лебеденко Ольги Олеговны на тему «Расчёты измеряемых параметров ЯМР на основе данных МД моделирования биомолекулярных систем: новые методы и приложения» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Лебеденко Ольга Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета
д.ф.-м.н. профессор кафедры ядерно-физических методов исследования,
физический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет

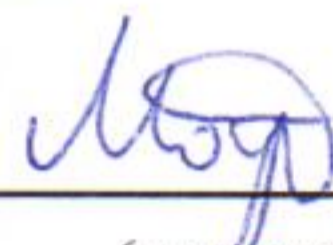
Маркелов Денис Анатольевич

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

198504 Санкт-Петербург, Старый Петергоф, ул. Ульяновская, д. 1

Телефон: +7 (951) 660 5835

Email: d.markelov@spbu.ru



(подпись)



27.12.2024