

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Шайтана Алексея Константиновича на диссертацию Лебеденко 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.

### **Актуальность темы диссертационной работы.**

Актуальность работы связана со сложностью изучения неупорядоченных белков большинством методов структурной биологии, в связи с чем моделирование методом молекулярной динамики в комбинации с экспериментальными методами, позволяющими изучать неупорядоченные белки (такими как ЯМР-спектроскопия в растворе) является перспективным подходом. При этом моделирование методом молекулярной динамики сталкивается с проблемами связанным с правильностью воспроизведения конформационных ансамблей структур неупорядоченных белков. Улучшения качества параметров силовых полей для корректного описания конформационной динамики неупорядоченных белков, включая использования специализированных моделей воды, является важно актуальной задачей. Изучение динамических характеристик неупорядоченных гистоновых хвостов и корректное описание этой динамики в ходе молекулярной динамики важно в контексте понимания механизмов регуляции активности генома путем внесения эпигенетических посттрансляционных модификаций в состав гистоновых хвостов и взаимодействия гистоновых хвостов с белками хроматина.

### **Структура и содержание диссертации.**

Текст диссертации состоит из 176 страниц, 37 рисунков и 9 таблиц. Список литературы содержит 310 ссылок. Текст состоит из общего введения и трех глав. Первая глава посвящена разработке протокола моделирования и алгоритма расчета для получения значений трансляционной диффузии из МД экспериментов. Большой акцент сделан на расчете параметров диффузии неупорядоченных полипептидов, на основе которого были сделаны важные выводы о применимости современных силовых полей к исследованию неупорядоченных белков. Вторая глава посвящена описанию алгоритма расчета скоростей парамагнитной релаксации на основе данных МД моделирования на примере исследования динамики неупорядоченного N-хвоста гистона H4 в составе нуклеосомы. Третья глава посвящена исследованию динамики аминокислотных остатков с ароматическими кольцами в составе убиквитина и исследованию влияния структуры кристалла убиквитина на динамические параметры. Во всех трех частях работы использовались данные из ЯМР-экспериментов для сравнения с рассчитанными в МД параметрами.

### **Научная новизна диссертационной работы**

Научная новизна данной работы заключается в разработке подходов для расчета динамических характеристик белков на основе молекулярно-динамических траекторий. Развитие данных подходов способствует оптимизации условий моделирования с целью

корректного описания конформационной динамики белков методами компьютерного моделирования. Это в свою очередь необходимо для расчёта из траекторий различных динамических параметров и их сравнения с такими же параметрами, но полученными из экспериментов. В данной работе были предложены новые, имеющие преимущества над используемыми ранее, алгоритмы для расчета коэффициентов трансляционной и вращательной диффузии, параметров релаксации и парамагнитного ускорения ядерной спиновой релаксации из молекулярно-динамической траектории, показана возможность их применения для оптимизации условий моделирования неупорядоченных белков. Методы апробированы на нуклеосомах, имеющих в своем составе неупорядоченные гистоновые хвосты.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе были сделаны важные для области молекулярного моделирования выводы о корректности воспроизведения динамики внутренне неупорядоченных белков в МД экспериментах, а также даны ценные рекомендации об использовании различных моделей воды. Была предложена схема эксперимента по моделированию трансляционной диффузии с наиболее оптимальным количеством потребляемых вычислительных ресурсов. Также разработаны программные и вычислительные подходы для расчета трансляционной и вращательной диффузии и скорости парамагнитной релаксации из МД траекторий.

Диссертационная работа обладает высокой **степенью обоснованности и достоверности выводов**, которая обеспечивается наличием математических выкладок описанных расчетов, сравнением вычислительных экспериментов с ЯМР экспериментами, проведением сравнения расчетов и экспериментов для нескольких объектов (в части исследования трансляционной диффузии), детальное сравнение с ранее опубликованными данными, полученными другими научными группами (в части расчета скоростей PRE).

Текст диссертации и представленные в нем данные полностью обосновывают сделанные в работе выводы и выносимые на защиту положения. Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

В то же время к работе можно выдвинуть ряд замечаний и пожеланий:

- 1) Для расчета трансляционной диффузии автором предложен протокол с моделированием системы в ячейках увеличивающегося объема с экстраполяцией рассчитанных значений на ячейку бесконечного объема. Чем обусловлена зависимость диффузии от размера расчетной ячейки? Как может измениться эта зависимость при выключении искусственного “зануления” импульса системы? Какую роль играют периодические граничные условия?
- 2) Динамика гистоновых хвостов сложна для изучения методом молекулярной динамики как из-за несовершенства силовых полей и моделей воды, так и из-за существования мод динамики на более крупном масштабе времен по сравнению с временами моделирования. Например, на Рисунке 2.6 показаны два варианта ориентации хвоста H4. Насколько полно расчеты, описанные в диссертации, воспроизводят такие моды динамики и конформационный ансамбль H4 хвоста?

Какие рекомендации может дать автор для полного семплирования конформационного пространства гистоновых хвостов (какие времена моделирования нужны и какие методы усовершенствованной МД могут быть полезны в этой задаче)?

- 3) В работе Winogradoff et al., 2015 [10.1021/jacs.5b00235] был использован метод REMD для сканирования конформационного пространства H4 пептида, а также показано влияние ацетилирования, в особенности H4 R16, на структурированность пептида. Было бы интересно сравнить и обсудить результаты, приведенные в диссертации, с такими ранними работами, в частности исследовать вероятность формирования элементов локальной вторичной структуры H4 хвоста, а также возможные эффекты ацетилирования на динамику хвоста в контексте нуклеосомы.
- 4) В разделе 2.2.3 проводилось сравнение PRE экспериментов с моделированием, в котором использовались две модели воды – OPC (Peng et al., 2021) и TIP4P-D (расчеты проводились автором). Однако, моделирование в воде TIP4P-D проводилось на нуклеосомных коровых частицах, а в OPC – на нуклеосомах (с линкерной ДНК), что наравне с моделью воды могло повлиять на конформационный ансамбль H4 хвоста (Рисунок 2.2, 2.6) и на откручивание ДНК (сравнение приведено на Рисунке 2.9). Могли ли эти различия повлиять на выводы о влиянии модели воды на динамику гистонового хвоста?
- 5) Стр 89, раздел 2.1. “Базовой повторяющейся единицей хроматина является нуклеосомная коровая частица (от англ. nucleosome core particle, NCP)”. Формулировка некорректна, так как повторяющейся единицей является нуклеосома, состоящая из NCP и линкерной ДНК.
- 6) Термин “Pioneer transcription factor” был переведен как “пионерский транскрипционный фактор”. В русскоязычной литературе встречается два варианта перевода (“пионерский” и “пионерный”). Какой из переводов автор считает корректным?
- 7) С учетом отличий от экспериментальных данных результатов моделирования с использованием как модели воды OPC, так и TIP4P-D, планируете ли Вы разработку новой модели воды, моделирование с использованием которой могло бы в большей степени согласовываться с экспериментальными данными?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация является высококлассной научно-квалификационной работой достойной всяческих похвал, выполнена на высоком научно-методическом уровне, вносит существенный вклад в развитие направления моделирования неупорядоченных белков и понимания их биологических функций.

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 научной

специальности 1.3.8. Физика конденсированного состояния. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

**Член диссертационного совета**

Шайтан Алексей Константинович  
доктор физико-математических наук  
(специальность — 03.01.09 — Математическая биология, биоинформатика),  
профессор РАН, член-корреспондент РАН,  
профессор кафедры биоинженерии биологического факультета  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Московский государственный университет  
имени М. В. Ломоносова»  
26.12.2024 г.

**Контактные данные**

Телефон: +7(495) 939-57-38; E-mail: shaytan\_ak@mail.bio.msu.ru;  
Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Федеральное  
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Московский государственный университет имени М. В.  
Ломоносова»

Подпись сотрудника биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова  
А.К. Шайтана заверяю:

Ученый секретарь биологического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова

Е.В. Петрова

