

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета Толстого Петра Михайловича 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.

Диссертационная работа Ольги Олеговны Лебеденко – это законченное научное исследование, три раздела которого посвящены изучению динамики неупорядоченных белков на трех уровнях организации (на трех масштабах расстояний): от трансляционного движения изолированного пептида (хвост гистона Н4), к его конформационной динамике в составе нуклеосомной частицы и до вращения боковых цепей отдельных аминокислот (на примере вращений боковых цепей фенилаланина в высокоупорядоченном белке убиквитине). Разделы объединены общим подходом – созданием «цифрового двойника» системы и подбором протокола расчета траекторий молекулярной динамики в водном растворе. Это новое и важное направление исследований, так как ранее существовавшие модели и протоколы «заточены» под другие задачи – прежде всего, под свертку высокоструктурированных белков. Качество результата тестируется в работе по совпадению рассчитанных и экспериментальных величин в спектрах ЯМР – коэффициентов самодиффузии (глава 1), коэффициентов парамагнитного ускорения ядерной спиновой релаксации (глава 2) или времен спин-решеточной релаксации (глава 3). Таким образом, работа, по сути, посвящена решению обратной спектральной задачи – определению свойств системы по ее спектрам. В случаях, когда наблюдаемая величина усреднена по ансамблю и по времени, всегда остается открытым вопрос об уникальности найденного решения, т.е. о возможном существовании альтернативной динамики, соответствующей таким же спектральным параметрам. С учетом этого обстоятельства, автор всесторонне и детально рассматривает и обсуждает полученные результаты (например, в разделе 2.2.4), так что в итоге вероятность случайного вырождения можно считать несущественной для данной работы, но в любом случае остается неизвестным, насколько предложенные протоколы будут применимы к другим белкам (например, к белкам с множественными сильными кислотными или основными боковыми цепями, к белкам в растворах с другими значениями рН или при другой ионной силе раствора) – здесь видна перспектива дальнейшего развития темы, расширения круга объектов, уточнения протоколов. Хочется отметить, что работа в целом потребовала от автора хорошего физико-химического чутья, в частности потому, что известные модели воды для МД расчетов создавались для одного (например, для описания теплоты испарения и зависимости плотности от температуры), «валидируются» на втором (на трансляционной диффузии белка) и используются для третьего (для описания конформационной динамики белка в составе нуклеосомной частицы) – для того, чтобы в таких условиях получить корректные результаты надо хорошо «чувствовать» описываемые процессы. Наконец, к достоинствам работы можно отнести тесную связь с экспериментом.

Результаты работы опубликованы в трех статьях в высокорейтинговых журналах и содержание глав диссертации в целом повторяет разбиение результатов на статьи. Диссертация написана хорошим языком и читается легко, несмотря на сложность темы. Например, хорошо описаны отличия между разными моделями воды (раздел 1.2.1). Удачно придумано вынесение многих рисунков в конец главы, при котором не теряется основная нить повествования. Диссертация содержит весьма обширную библиографию (310 ссылок). Текст тщательно вычитан, содержит очень мало опечаток.

При прочтении диссертации возник ряд вопросов и комментариев:

1. В главе 1, можно ли предложить какие-то проверки/тесты на уникальность решения? Например, можно ли предложить какой-либо дополнительный набор спектральных параметров, которые имеет смысл сравнивать с экспериментом, чтобы минимизировать вероятность случайного совпадения рассчитанных и экспериментальных значений коэффициентов диффузии? (типа набора дополнительных условий/constraints)
2. В главе 1 показано, что модель OPC по большинству сравниваемых показателей превосходит TIP4P-Ew и TIP4P-D, но наблюдается небольшое систематическое отклонение от эксперимента, всегда в сторону TIP4P-Ew. Имеет ли смысл скорректировать это отклонение, сделав пропорциональную линейную поправку в коэффициентах модели воды и предложить новую модель OPC-LS (LS = Linear Shifted или Lebedenko-Skrynnikov), валидированную именно на трансляционную/конформационную динамику неупорядоченных белков?
3. В Главе 2, чем предпочтительно уравнение (2.5) для расчета корреляционной функции $c(\tau)$ в сравнении с расчетом PRE для каждой копии хвоста гистона и для каждой траектории с последующим усреднением (см. стр. 110)? Есть ли тут логическое отличие от равенства средней суммы сумме средних?
4. В Главе 3, делались ли попытки использовать спектроскопию ЯМР на ядрах ^2H селективно CD-меченного белка для изучения динамики фенольных колец? В этом случае неполное усреднение константы квадрупольного взаимодействия или температурная зависимость времен релаксации могут дать информацию о динамике фенилов в широком диапазоне характерных времен. Аналогичные работы проводились для металл-органических каркасов, см., например, [*J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 27512], [*ibid.* **2015**, *119*, 28038] или для бензола [*ibid.* **2017**, *121*, 2844]. Какие сложности или преимущества этой методики можно ожидать для случая белков типа убиквитина?
5. В работе есть несколько жаргонизмов, типа «МД вода» (стр. 13), «программа Амбер» (стр. 75) или возможно неудачных выражений, типа «коровая частица» (стр. 14), которое хотя и используется в литературе, но в данном контексте кажется лучше заменить на просто «нуклеосомную частицу», как на стр. 36 и в других местах. Также можно придаться к использованию слова «валидация», которое не очень подходит к случаю «качественного совпадения» (стр. 16) или к случаю, когда она проводится не

на тех параметрах, которые потом будут изучаться (стр. 14). Кроме того, на стр. 67 приведено неверное выражение для диаметра сферы, вписанной в октаэдр. Наконец, хотя во введении четко прописано, что пробоподготовка и проведение ЯМР-экспериментов не выполнялись соискателем лично, по стилю изложения материала в главах и по обилию экспериментальных деталей в соответствующих разделах разделение своих и, по сути, не своих данных не всегда очевидно. Эти замечания, впрочем, никак не мешают прочтению работы и не снижают ее качества.

В целом работа производит прекрасное впечатление. Это важная, интересная и качественная работа, в ходе которой автор продемонстрировала высокую квалификацию и хорошее понимание рассматриваемой биофизической проблемы. Полученные результаты, я уверен, будут крайне востребованы профильным научным сообществом, так как проблема надежного теоретического описания конформационной динамики неупорядоченных белков безусловно назрела.

Диссертация Лебедеко 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 Лебедеко 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.

Председатель диссертационного совета

Доктор химических наук,
профессор кафедры физической органической химии
Санкт-Петербургского государственного университета

Дата 24.12.2024 Подпись



Толстой Петр Михайлович