

В диссертационный совет ПДС 0300.025  
при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса  
Лумумбы»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, академика РАН, заведующего лабораторией биохимии  
и химической патологии белков ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ)»

Лисицы Андрея Валерьевича

на диссертационную работу Неруха Дмитрия Александровича на тему **«Сложная  
динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах»**,  
представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по  
специальностям 1.5.4 — Биохимия и 1.5.8 — Математическая биология,  
биоинформатика

### **Актуальность темы исследования и ее фундаментальное значение**

Современный этап развития молекулярной биологии, структурной биохимии и биофизики характеризуется беспрецедентным ростом количества данных о пространственном строении биологических макромолекул. Благодаря успехам криоэлектронной микроскопии, рентгеноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии высокого разрешения, исследователи получили доступ к атомарным структурам сложнейших белковых комплексов, нуклеопротеинов и даже целых вирусных частиц. Однако статичная трехмерная структура — это лишь «фотография» сложной молекулярной машины, причем, выполненная, как правило, в условиях, далеких от биологических: крио-температуры, особенного водно-солевого состав и т.д. Реальное выполнение биологических функций (ферментативный катализ, аллостерическая регуляция, сборка вирусного капсида, транспорт ионов через мембранные каналы) определяется конформационной динамикой этих структур в водном окружении при физиологических условиях.

В этой области современная наука сталкивается с фундаментальным вычислительным барьером, известным как «проблема пространственно-временных масштабов» (spatiotemporal scale problem). Классический метод молекулярной динамики (МД), являющийся de facto стандартом исследований in silico, требует интегрирования уравнений движения Ньютона с шагом порядка 1–2 фемтосекунд ( $10^{-15}$  с) для корректного описания высокочастотных колебаний ковалентных связей. В то же время, биологически значимые процессы, такие как крупномасштабные

конформационные переходы или самосборка мультимолекулярных комплексов, происходят в масштабах микросекунд, миллисекунд и даже секунд. Моделирование систем, состоящих из десятков миллионов атомов (например, вирусной частицы в водном окружении), на таких временных интервалах выходит за пределы возможностей даже самых быстрых мировых суперкомпьютеров.

Различные методы уменьшения количества атомов в системе, такие как огрубление (coarse-graining) или броуновская динамика, позволяют увеличить временной шаг, но достигают этого ценой критической потери физико-химических деталей — в первую очередь, точного описания водородных связей, электростатического экранирования и локальной гидродинамики растворителя.

Диссертационная работа Неруха Дмитрия Александровича предлагает принципиально иное, элегантное и физически строгое решение этой проблемы. Автор разрабатывает гибридный многомасштабный (multiscale) подход, в котором часть системы (например, поверхность белка или интерфейс белок-лиганд) моделируется с полной атомистической детализацией, а окружающий объем растворителя описывается как континуальная среда с использованием уравнений флуктуационной гидродинамики. Это позволяет кардинально сократить число степеней свободы системы без потери локальной точности в зоне биохимической реакции. Таким образом, тема диссертационного исследования является исключительно актуальной, своевременной и имеющей критическое значение для дальнейшего прогресса математической биологии и биохимии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы Неруха Д.А. базируется на строгом синтезе фундаментальных законов статистической физики, термодинамики сплошных сред и современной молекулярной биологии.

Во-первых, автор не использует эмпирические функции для связывания двух сред. Гибридная модель строится на основе фундаментальных уравнений Навье-Стокса, дополненных случайным тензором напряжений Ландау-Лифшица, который учитывает тепловые флуктуации в макроскопической среде согласно флуктуационно-диссипативной теореме. Это гарантирует, что континуальная часть системы ведет себя максимально близко к эксперименту на масштабах, вплоть до мезо-молекулярных (с размером контрольного объема в несколько сот атомов).

Во-вторых, математическая реализация алгоритма обмена импульсом и массой в зоне взаимодействия «частицы – сетка сплошной среды» была верифицирована на серии калибровочных задач. Автор убедительно доказывает, что предложенный им алгоритм сохраняет полную энергию и импульс микростатистического ансамбля в замкнутой гибридной системе, что исключает появление нефизических артефактов (локальных перегревов, акустических ударных волн или некомпенсированных потоков плотности) в переходном слое.

В-третьих, вычислительные эксперименты проводились с использованием мощнейших мировых суперкомпьютерных ресурсов (таких как системы K-computer и Fugaku в Японии, а также специализированный кластер MDGRAPE-4). Наличие таких ресурсов позволило автору оперировать статистически значимыми выборками и анализировать наносекундные и микросекундные траектории систем, состоящих

из миллионов атомов, что практически исключает влияние эргодических проблем на финальные выводы.

Наконец, предложенные программные решения были интегрированы в один из самых распространенных в мире пакетов для молекулярного моделирования — GROMACS. Открытость кода и его проверка широким научным сообществом служит дополнительным, независимым критерием достоверности предложенных алгоритмов.

### **Научная новизна исследования**

Диссертация Неруха Д.А. содержит результаты, которые получены впервые в мировой практике и вносят существенный вклад в развитие как теоретической, так и прикладной науки. К наиболее значимым элементам научной новизны относятся:

1. **Создание физически строгой гибридной модели растворителя.** Впервые в биоинформатике и вычислительной биохимии реализован и программно закреплён метод пространственного сопряжения атомистической молекулярной динамики и трехмерной гидродинамики Ландау-Лифшица с выполнением фундаментальных законов сохранения: массы и импульса. Разработан уникальный оператор проецирования сил, который сопрягает дискретные межатомные взаимодействия с узлами гидродинамической сетки, обеспечивая гладкий переход между описаниями.
2. **Внедрение «вычислительной механики» (Computational Mechanics) в биофизику воды.** Автор впервые применил аппарат теории информации, а именно концепцию  $\epsilon$ -машин ( $\epsilon$ -machines) и скрытых марковских моделей, для анализа сложной динамики белков с учетом динамики водного окружения. Доказано, что вода в гидратной оболочке белков находится не в состоянии случайного белого шума, а формирует детерминированные динамические паттерны. Впервые рассчитана статистическая сложность (statistical complexity) молекулярных траекторий растворителя.
3. **Обнаружение электростатических механизмов стабилизации вирусных капсидов.** Впервые проведено объемное по масштабам полноатомное моделирование целых вирусных частиц — цирковируса свиней 2 типа (PCV2) и бактериофага MS2 — в явном водном растворителе с учетом физиологической концентрации ионов. Автором впервые описан феномен «ионного захвата», при котором специфическое распределение хлорид- и натрий-ионов во внутрикапсидном пространстве создает осмотический и электростатический баланс, критически необходимый для сохранения геометрии икосаэдрического капсида.
4. **Расчет параметров динамики связывания лигандов в полноатомной МД.** Впервые получена константа диссоциации малых лекарственных молекул с каталазой с количественным совпадением с экспериментальным значением. Расчет проводился в полноатомной модели системы, включая воду и ионы, при этом получены параметры диссоциации на временах в десятки секунд.

## Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в создании строгой математической и физической базы для объединения микро- и макроскопического описания биологической материи. Разработанный аппарат вычислительной механики для молекулярных траекторий обогащает арсенал методов математической биологии и дает исследователям новый язык для описания биомолекулярных процессов.

Разработанный и внедренный в GROMACS программный код уже сегодня может использоваться исследовательскими группами по всему миру для решения задач структурной биологии. Результаты, полученные при моделировании вирусных капсидов, предоставляют вирусологам новые мишени для атаки: дестабилизация вируса возможна не только через блокировку сборки белков, но и через нарушение внутрикапсидного ионного баланса с помощью специфических ионофоров. Методика ускоренного расчета энергии связывания имеет прямой прикладной потенциал для *in silico* дизайна лекарственных средств.

## Анализ содержания диссертации по главам

Работа выстроена в типичной для диссертации логике и состоит из введения, 4 глав с результатами собственных исследований, заключения и приложений.

**Глава 1. Гибридное атомистически-гидродинамическое представление жидкостей и растворов.** Для преодоления концептуального пробела в описании масштабов, где одновременно важны атомистические явления и гидродинамические флуктуации, автор разработал гибридную модель. Эта модель объединяет классическое представление МД с флуктуационной гидродинамикой Ландау-Лифшица (LL-FH), учитывающей тепловые флуктуации скорости и плотности. Вводится пространственно-временной параметр сопряжения  $s$ , где значение  $s=0$  соответствует атомистической фазе, а  $s=1$  — гидродинамической. В гибридной зоне между ними строго соблюдаются макроскопические законы сохранения массы и импульса. Численная реализация опирается на схему TARDIS для решения уравнений гидродинамики на многомасштабных сетках. Для тестирования использовалась 2D-модель воды «Mercedes Benz» (MB), для которой автором были выведены формулы термодинамических свойств в рамках микроканонического ансамбля, а также несколько простых систем, таких как жидкий аргон, вода, и растворы пептидов. Теория была интегрирована в пакет GROMACS с вычислениями, выполненными на суперкомпьютерах последних поколений.

**Глава 2. Сложность растворов биомолекул с точки зрения нелинейной динамики.** Вторая глава посвящена анализу поведения сложных биомолекулярных систем с использованием инструментов нелинейной динамики. В работе вводится методология для количественной оценки долговременной памяти в атомистических траекториях. Автор использует методы вычислительной механики для анализа характеристик движения молекул через определенное разбиение фазового пространства. Описанный подход позволяет математически отличить динамический хаос, характерный для реальных водных растворов, от простых стохастических

процессов. Также в главе формулируется и проверяется гипотеза о марковских свойствах поведения молекулярных систем в растворах.

**Глава 3. Структура и динамика вирусов в моделях с атомистическим разрешением.** Развитие криоэлектронной микроскопии открыло путь к полноатомному моделированию целых вирусных капсидов и даже вирусов во всей их полноте. В главе представлено изучение бактериофага MS2 с акцентом на распределение зарядов по поверхности капсида и влияние ионов. Также проведено моделирование свиного цирковируса типа 2 (PCV2) диаметром около 20 нм. Исследование показало, что правильное распределение ионов и поток воды через стенки капсида критически важны для его стабильности. Моделирование капсидного белка PCV2 при постоянном pH позволило раскрыть биохимический механизм самосборки вируса.

**Глава 4. Белки и взаимодействие белок-лиганд.** В четвертой главе изучается конформационная динамика пептидов в воде, демонстрирующая немарковский характер. Анализ конформационных переходов в диаланине доказывает, что именно динамика молекул растворителя управляет изменениями структуры белков. Рассматривается самосборка молекул трегалозы на поверхности лизоцима в рамках «гипотезы разбитого стекла» и диффузия лигандов по поверхности белка. Проведен расчет энергии связывания новых веществ с альбумином, результаты которого совпали с данными калориметрического титрования. Наконец, разработана методика получения константы скорости диссоциации комплекса белок-лиганд, дающая количественное совпадение с экспериментальными показателями.

В заключении обоснована теоретическая и практическая ценность гибридного подхода, объединяющего МД и гидродинамику. Данный метод признан эффективным для моделирования поведения белков, изучения механизмов связывания лигандов с мишенями и анализа процессов клеточного инфицирования на атомарном уровне.

### **Дискуссионные вопросы и замечания**

Диссертационная работа Неруха Д.А. выполнена на высоком научном уровне, однако, как любое крупное фундаментальное исследование, она открывает пространство для научной дискуссии. В связи с этим к работе имеются следующие вопросы и замечания.

1. **Проблема подвижности границы раздела.** В представленной гибридной модели граница между атомистической (МД) и гидродинамической зонами, как правило, фиксирована в пространстве (например, сфера заданного радиуса вокруг белка). Однако в ходе крупных конформационных переходов (например, раскрытие доменов фермента) белок может пересечь эту границу. Хотелось бы услышать мнение диссертанта о перспективах реализации адаптивной, динамически изменяющейся границы, которая бы «дышала» вместе с макромолекулой, и какие вычислительные затраты потребуются для перестроения гидродинамической сетки во времени.
2. **Учет электростатики в континуальной зоне.** При замене явных молекул воды на сплошную среду теряется дискретное распределение зарядов.

Несмотря на то что уравнения Навье-Стокса отлично справляются с передачей импульса, вопрос экранирования дальнедействующих кулоновских сил (например, по методу PME — Particle Mesh Ewald) на границе сред остается сложным. Какова погрешность в оценке электростатических взаимодействий между двумя макромолекулами, если пространство между ними заполнено континуальным растворителем предложенного типа?

3. **Эффекты макромолекулярного сгущивания (Macromolecular Crowding).** Диссертация сфокусирована на поведении одиночных макромолекул или изолированных капсидов в бесконечном объеме растворителя. Однако в реальной цитоплазме клетки концентрация белков достигает 300–400 мг/мл. Применим ли разработанный подход к моделированию систем с высокой степенью сгущенности, где расстояние между поверхностями белков составляет всего несколько слоев воды, и где гидратные оболочки постоянно перекрываются?
4. **Стилистические замечания.** В тексте автореферата и некоторых разделах диссертации встречается избыточное использование англоязычной терминологии, хотя в русском языке существуют устоявшиеся эквиваленты (крупнозернистое моделирование, потоки вычислений). Также ряд сложных графиков из третьей главы, иллюстрирующих эпсилон-машины, выиграл бы от более подробных подрисовочных подписей, расшифровывающих узлы графов состояний для читателей, не являющихся специалистами в теории информации.

Указанные замечания носят дискуссионный, уточняющий и рекомендательный характер. Они ни в коей мере не снижают высокую оценку проведенного исследования, а лишь подчеркивают масштабность решаемой проблемы и стимулируют дальнейшее развитие этого научного направления.

### **Общее заключение**

Диссертационная работа Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является фундаментальным, завершенным и самостоятельным научно-квалификационным трудом. В работе решена крупная научная проблема создания и обоснования многомасштабных вычислительных методов для адекватного описания молекулярной динамики сложных биологических систем на существенных временных интервалах. Совокупность сформулированных автором теоретических и практических положений квалифицируется как важное научное достижение, вносящее значительный вклад в развитие биохимии, математической биологии и биоинформатики.

Материалы диссертации полно и достоверно изложены в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus), включая журналы первого квартиля (Q1). Автореферат объективно отражает содержание диссертации.

Диссертация полностью удовлетворяет требованиям п. 2.1. раздела II Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (утвержден ученым

советом РУДН, протокол №УС-1 от 22.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор работы, Нерух Дмитрий Александрович, безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальностям: 1.5.4 — Биохимия; 1.5.8 — Математическая биология, биоинформатика.

**Официальный оппонент:**

доктор биологических наук (03.00.28 – Биоинформатика), академик РАН, заведующий лабораторией биохимии и химической патологии белков ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ)», г. Москва, ул. Погодинская, д. 10.

Электронный адрес: avl.ntspo@mail.ru

12.05.2026

Лисица А.В.

Подпись

заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

