

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Неруха Дмитрия Александровича

на тему «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах»,
представленную к защите в диссертационный совет ПДС 0300.025 на базе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание учёной
степени доктора биологических наук по специальностям

1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Актуальность. Качество и актуальность исследования определяются важнейшей фундаментальной и прикладной задачей современной биоорганической химии и фармакологии — точным количественным прогнозированием термодинамических и кинетических параметров взаимодействия глобулярных белков с малыми молекулами (лигандами). Классические методы вычислительного докинга пренебрегают детальной динамикой растворителя, а полноатомная молекулярная динамика требует огромных затрат машинного времени на расчет подвижности тысяч молекул воды, окружающих белок-мишень. Разработанный Д.А. Нерухом оригинальный мультимасштабный подход, сочетающий дискретное атомистическое описание структуры белка и связывающих карманов с экономичным непрерывным гидродинамическим описанием растворителя, позволяет эффективно преодолеть эти ограничения, открывая путь к направленному конструированию лекарственных препаратов.

Научная новизна. Научная новизна работы заключается в теоретическом обосновании и успешном компьютерном моделировании термодинамики связывания биомолекул в рамках разработанной автором единой континуально-дискретной физической модели. Ключевые новые результаты исследования включают:

- Создание математического аппарата сопряжения флуктуационной гидродинамики Ландау-Лифшица с полноатомной моделью белка, что обеспечило строгое выполнение законов сохранения массы и импульса на стыке атомистической и континуальной зон.
- Детальный теоретический расчет свободных энергий взаимодействия, констант ассоциации и кинетики диссоциации ряда биологически активных малых молекул (включая противотуберкулезный препарат изониазид и новые производные тиазолопиримидина) с целевыми белками-мишенями, такими как каталаза и сывороточный альбумин.
- Обнаружение и описание сложной нелинейной динамики связанных молекул воды в гидратной оболочке белков с использованием оригинального формализма вычислительной механики (Computational Mechanics), позволившего оценить локальную статистическую сложность и упорядоченность растворителя вблизи активных центров.
- Установление прямой корреляции между пространственным распределением противоионов в растворе и конформационной стабильностью белковых суперкомплексов в составе вирусных капсидов.

Достоверность полученных автором результатов основывается на применении фундаментальных уравнений статистической физики и подтверждается глубоким сравнительным анализом. Масштабное компьютерное моделирование белков и процессов связывания с лигандами реализовано на суперкомпьютерных комплексах Fugaku, K-computer, MDGRAPE-4 и Cirrus, что

обеспечило накопление репрезентативных траекторий для усреднения с получением измеряемых величин. Важнейшим критерием достоверности служит прямое количественное совпадение теоретически рассчитанных констант диссоциации белок-лигандных комплексов с независимыми экспериментальными физико-химическими данными, полученными методами изотермической калориметрии титрования.

Практическая ценность диссертационного исследования имеет непосредственное значение для индустрии разработки лекарств (drug discovery) и медицинской биохимии. Созданные расчетные алгоритмы интегрированы автором в код широко распространенного открытого программного пакета GROMACS, что позволяет применять разработанный гибридный метод для высокопроизводительного виртуального скрининга малых молекул *in silico*. Предложенная методология значительно снижает затраты суперкомпьютерных ресурсов при расчете свободной энергии связывания потенциальных ингибиторов ферментов, что ускоряет стадию оптимизации молекул-кандидатов в медицинской химии.

Диссертационная работа характеризуется концептуальной завершенностью, строгой методологией и высоким качеством представления материала. Автор продемонстрировал глубокие знания как в области биохимии белков, так и в сфере математического моделирования хаотических систем. Результаты исследования вносят крупный вклад в теоретическую биохимию и могут быть эффективно использованы в научно-исследовательской работе профильных институтов.

Замечания

1. В автореферате при описании процессов ассоциации малых молекул с каталазой и альбумином следовало бы подробнее охарактеризовать геометрию и стерические особенности переходного состояния лиганда непосредственно в момент его вхождения в глубокие гидрофобные карманы белков.

2. Желательно было бы расширить обсуждение степени влияния выбора силового поля (force field) атомистической части модели на точность сопряжения локальных флуктуаций белковой глобулы с макроскопическими параметрами гидродинамического термостата.

Указанные замечания имеют дискуссионный характер, не затрагивают основных достоинств работы и не снижают общую положительную оценку выполненного исследования.

Заключение. Диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Доктор биологических наук, профессор

И.о. декана факультета биоинженерии и биоинформатики

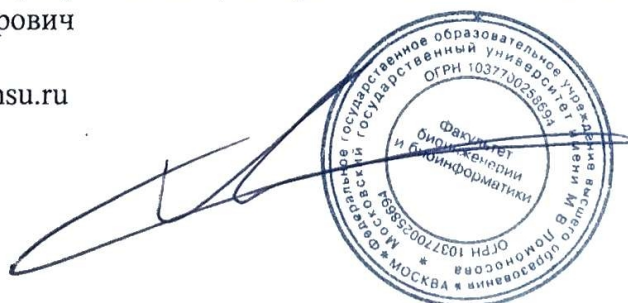
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Замятнин Андрей Александрович

Телефон: 84959394503

e-mail: zamyat@belozersky.msu.ru

18.05.2026 г.



А.А.Замятнин

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Неруха Дмитрия Александровича на тему «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах», представленную к защите на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Представленная диссертация посвящена решению актуальной научной проблемы, связанной с преодолением жестких вычислительных ограничений, которые накладывает классический атомистический подход при моделировании крупномасштабных макромолекулярных систем. Моделирование распределенных биологических структур на макроскопических временных интервалах в рамках подхода классической молекулярной динамики требует привлечения огромных суперкомпьютерных ресурсов, при этом времена моделирования не превышают микросекунд. В рассматриваемой работе разработан подход, успешно решающий эту задачу посредством использования новой мультимасштабной вычислительной методологии, где молекулярное моделирование на уровне подробного описания межатомных взаимодействий в биомолекулах сопряжено с континуально-механическим представлением окружающей водной среды. Научная новизна полученных результатов заключается в теоретическом обосновании и программном воплощении оригинальной гибридной схемы, которая корректно связывает дискретное описание вещества с его континуальным представлением в рамках уравнений флуктуационной гидродинамики Ландау-Лифшица.

Предложенный подход, в отличие от стандартных методов огрубленного, т.н. "крупнозернистого" описания динамики молекулярных систем, гарантирует строгое соблюдение законов сохранения импульса и массы во всех пространственных масштабах включая переходные, от атомических до континуальных. В частности, с помощью этого подхода автором впервые реализованы и верифицированы полноатомные модели структурно устойчивых оболочек вирусов MS2 и PCV2 с учетом окружающего водного раствора. С использованием математического аппарата теории нелинейных динамических систем проанализировано взаимодействие тестовой молекулярной системы и окружающих ее мезомасштабных структур воды. Основные научные положения и выводы диссертации обладают высокой степенью достоверности, что подтверждается применением строгого физико-математического аппарата с использованием современного инструментария математического моделирования. Теоретические выкладки в работе подкреплены значительным объемом результатов компьютерного моделирования, реализованного на современных вычислительных платформах мирового уровня, включая суперкомпьютеры Fugaku и K-computer. Достоверность результатов обеспечивается представленной валидацией результатов численных расчетов разработанных моделей путем их сравнения с результатами натуральных биохимических и структурно-биологических экспериментов.

Практическая ценность диссертационного исследования заключается в том, что весь разработанный алгоритмический комплекс интегрирован непосредственно в архитектуру широко применяемого открытого программного пакета GROMACS. В рамках реализованного подхода пользователи могут варьировать степень пространственного разрешения моделей, адаптируя метод к конкретным задачам, минимизируя временные затраты без существенных потерь точности. Следует также отдельно отметить, что разработанные автором полноатомные модели оболочек вирусов должны быть востребованы в экспериментах для дешифровки карт плотности криоэлектронной микроскопии. Кроме того, предложенный в работе подход к расчету свободных энергий связывания малых лигандов с белками может стать эффективным инструментом компьютерной разработки новых лекарств.

Вместе с тем, по автореферату диссертации можно высказать следующие два замечания, которые не носят принципиального характера:

(1) При изложении положений, выносимых на защиту, следовало бы более четко разграничить методологические результаты, относящиеся к разработке самой модели, где ее точность верифицируются на соответствующих эталонных решениях и собственно валидацию --

прикладные результаты, полученные при изучении конкретных вирусных систем, результаты которых сравниваются с результатами эксперимента, которые также содержат некоторую неопределенность.

(2) Как упомянуто в диссертации, главной мотивацией использования гибридного подхода моделирования, где полноатомные расчеты молекулярных систем сопрягаются с гидродинамическим моделированием окружающей воды, является преодоление проблемы микроскопически малого шага интегрирования по времени, свойственного классическим молекулярно-динамическим расчетам. Из автореферата понятно, что с помощью гидродинамического описания можно уменьшить количество атомов окружающей воды в расчете, т.о. уменьшив размер вычислительной модели по пространству, но как быть с шагом по времени, который все равно остается микроскопически малым из-за необходимости разрешения межатомных взаимодействий на масштабах бимолекулярной системы? Было бы полезно привести количественные показатели ускорения расчетов гибридного метода в сравнении со стандартной полноатомной молекулярной динамикой для какой-либо из рассмотренных систем.

Отмеченные недостатки носят дискуссионный характер, не затрагивают фундаментальных основ исследования и не умаляют его высокой научной ценности, а также общего положительного впечатления от работы.

Автореферат диссертации позволяет заключить, что исследование Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой высокого уровня, содержащей решение важной проблемы эффективного моделирования сложных биосистем, что имеет фундаментальное значение для биохимии и математической биологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а её автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Я, Карабасов Сергей Александрович, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник НИО-9, ФАУ «Центральный аэрогидродинамический институт имени профессора Н.Е. Жуковского», Тел.: +7 (495) 916-90-91; e-mail: aeroacoustics@tsagi.ru

Карабасов Сергей Александрович



30.05.2026

Наименование организации:

Федеральное автономное учреждение «Центральный аэрогидродинамический институт имени профессора Н.Е. Жуковского» (ФАУ «ЦАГИ»). Адрес организации: 140180 Россия, г. Жуковский, Московская область, ул. Жуковского, 1

Подпись Карабасова Сергея Александровича удостоверяю:

Начальник Московского комплекса ФАУ «ЦАГИ», кандидат экономических наук



Беляков Александр Владимирович

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Неруха Дмитрия Александровича
«Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» на соискание
ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и
1.5.8 Математическая биология, биоинформатика

Актуальность исследований, составляющих содержание диссертационной работы Д.А. Неруха, обуславливается развитием современных вычислительных средств и компьютерной техники, обладающих характеристиками, делающими доступным моделирование микро- и мезоскопических биологических систем на уровне их организации, приближенном к наблюдаемым в реальной природе, а не только на уровне модельных представлений. Вместе с тем, подобные системы, в особенности на уровне полноатомного разрешения, все еще слишком ресурсоемки для классических методов молекулярной динамики. Вследствие этого, в работах, составляющих данное исследование, предложена целая совокупность оригинальных методов, позволяющих преодолеть данную трудность, и показана их адекватность биологическим структурам и процессам.

Основные научные результаты, обладающие несомненной научной новизной, можно разбить на три основные направления.

Первое из них представляет собой оригинальный подход к объединению вычислительных методов молекулярной динамики водных сред и гидродинамики с переходом между ними в зависимости от масштабов приближения, что продемонстрировано на биологически-релевантном примере динамики пептида в водной среде. В силу того, что биологические процессы протекают именно в подобных условиях, такой новый вычислительный подход открывает широкие возможности численного моделирования больших биофизически и биохимических систем.

Второе направление связано именно с полноатомным моделированием больших систем и анализом численных решений в соотношении с реальными биологическими объектами, что рассмотрено на примере полноатомного моделирования капсидов двух вирусов — PCV2 и MS2. Впервые показано, что при помощи молекулярной динамики возможно не только промоделировать самосборку стольких крупных многоатомных молекул, но и выявить биохимические механизмы, обеспечивающие устойчивость процесса и сформированного объекта.

Третье направление связано с исследованиями особенностей динамики молекулярного взаимодействия белков с малыми молекулами. Полученные результаты обладают высокой общностью в силу рассмотрения достаточно широкого круга объектов и протекающих процессов, включая конформационные переходы белка, стабилизации белка в растворе, исследование кинетики ассоциации и диссоциации в системе «белок-лиганд», причем впервые был предложен метод, позволяющий оперировать с временами диссоциации, превышающими возможности классической молекулярной динамики на много порядков.

Результаты работ изложены в большом совокупности статей (59 публикаций, что более чем удовлетворяет требованиям, предъявляемых к докторским диссертациям), подавляющее большинство которых опубликовано в международных научных журналах самого высокого уровня.

Таким образом, данная диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, излагающей результаты комплексного исследования, в ходе которого получена совокупность результатов, являющихся решением важной научной

проблемы создания последовательного подхода к решению задач биохимии и математической биологии характеризации структурных и кинетических особенностей реалистичных многочастичных систем на основе высокопроизводительной вычислительной молекулярной динамики.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протоколом № УС-12 от 03.07.2023 г., а её автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика.

Я, Караваев Анатолий Сергеевич, даю согласие на включение и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя учёной степени.

Заведующий кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»,
д.ф.-м.п., профессор

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112А, VIII корпус СГУ, аудитория 111
Тел. +78452524689
E-mail: karavaevas@gmail.com

Караваев А.С.

18.05.2026

Подпись Караваева Анатолия Сергеевича, профессора, доктора физико-математических наук по специальности 05.13.18 - математическое моделирование, численные методы и комплексы программ, заведующего кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» заверяю.

Ученый секретарь
Учёного совета СГУ,
к.п.п.



Отзыв на автореферат диссертации

Неруха Дмитрия Александровича

«Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах»,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям

1.5.4 – Биохимия, 1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы. Современные методы математического моделирования биологических систем бурно развиваются, однако им присущи временные и пространственные ограничения, обусловленные разницей размеров молекул и скоростью биологических процессов, с одной стороны, и алгоритмами молекулярной динамики и принципами, на которых построены компьютеры, – с другой. Актуальность разработки нового подхода, позволяющего преодолеть подобные ограничения, не вызывает сомнений. Нетривиальное авторское решение позволяет рассматривать сложную биологическую систему одновременно на разных уровнях, сочетая атомистическое и гидродинамическое описание системы в рамках одной модели, с физически обоснованным сопряжением этих фундаментально разных описаний вещества. Создание подобных моделей представляет большой интерес для экспериментальной биологии и медицины.

Методологическая основа. Для достижения поставленной цели и решения соответствующих задач автором разработана оригинальная теория компьютерного моделирования больших молекулярных систем в жидких растворах. На основании глубоких теоретических подходов, объединяющих такие разные области физики жидкостей, как континуальная гидродинамика и дискретная молекулярная динамика, разработаны уравнения движения с выполнением фундаментальных законов сохранения (массы, импульса и энергии). Правомерность полученных уравнений была подтверждена практически посредством их встраивания в пакет GROMACS с использованием нетривиальных методов кодирования и методов параллельных вычислений, адаптированных для высокопроизводительных суперкомпьютеров. Результаты расчетов подтверждены экспериментальными биохимическими и биологическими методами.

Научная новизна. Необходимо выделить несколько новых научных решений, описанных в диссертационной работе. Во-первых, впервые разработана и реализована в программном пакете гибридная модель жидкости, связывающая атомистическое и гидродинамическое описания, с соблюдением физически обоснованных фундаментальных принципов. На основании нового подхода автором впервые построена полноатомная модель капсидов двух вирусов, позволяющая исследовать физико-химические и биохимические свойства системы, включая характеристики зарядов на капсиде и распределение и потоки ионов из раствора. Наконец, с позиций теории нелинейных динамических систем проанализирована динамика воды и водных растворов, причем сложность этой динамики оценена количественно.

Практическая значимость работы. Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Новый подход в моделировании жидкостей и растворов биологических макромолекул позволяет описывать моделируемую систему одновременно на масштабах, различающихся на несколько порядков, как по пространству, так и по времени. Следует подчеркнуть возможность произвольного определения необходимости более или менее подробного описания без ущерба для его качества. Подход реализован в общеупотребительном пакете Молекулярной Динамики GROMACS и доступен для свободного использования. Кроме того, полученные модели капсидов целого вируса с атомистическим разрешением особенно важны для обработки результатов современной криоэлектронной микроскопии. Трудно переоценить значение валидации полученной модели на протяжении существенного времени для биомолекулярных систем. Результаты работы чрезвычайно значимы для прикладной биохимии, медицинской химии и экспериментальной медицины: моделирования поведения и взаимодействия белковых и небелковых молекул в водных растворах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Основные положения диссертации изложены в автореферате полно и последовательно. Материал автореферата прекрасно иллюстрирован; следует отметить высокое качество рисунков и графиков, дополняющих текст и позволяющих получить целостное представление о диссертационной работе. Поставленная автором цель работы успешно достигнута, соответствующие задачи полностью решены.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования изложены в 61 печатных работах, включая 51 статью в научных журналах, индексируемых в Международных базах цитирования Scopus и Web of Science. Публикации полностью отражают основные идеи диссертации. Выводы обоснованы, соответствуют поставленным цели и задачам и адекватны полученным в работе экспериментальным данным. Результаты исследования последовательно изложены и широко апробированы.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний по сути работы и по ее оформлению нет.

Положительные стороны работы. Необходимо отметить глубокое и всестороннее понимание автором проблемы, решаемой в диссертационной работе, а также логичность и последовательность изложения материала. Автором не только предложен новый теоретический подход к теоретическому и компьютерному исследованию больших молекулярных систем в жидких растворах, но и разработана оригинальная методология, совмещающая атомистическое и гидродинамическое описание среды и позволяющая моделировать биологический объект с атомистическим разрешением, а окружающую его среду – в более крупном масштабе. Теоретические разработки тщательно обоснованы и подтверждены экспериментальными данными.

Заключение. Диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны и обоснованы новые важные теоретические положения, подтвержденные математическими расчетами и экспериментально. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 Биохимия 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика.

Насыбуллов Тимур Ринатович

Доктор физико-математических наук, доцент
Старший научный сотрудник Института математики им. С. Л. Соболева СО РАН
Заместитель декана по развитию Механико-математического факультета НГУ
Заместитель директора Международного научно-образовательного
математического центра НГУ



*Подпись Насыбуллова Т. Р.
завершено.*

Специально УМО ММФ

Мерашова П.С. В

09.06.2026

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Неруха Дмитрия Александровича на тему «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах», представленную к защите в диссертационный совет ПДС 0300.025 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Актуальность и значимость темы

Качество и актуальность исследования определяются необходимостью преодоления пространственно-временных ограничений классической молекулярной динамики при моделировании крупномасштабных биомолекулярных систем. Современные суперкомпьютерные мощности позволяют осуществлять полноатомный расчёт систем из сотен миллионов атомов, однако временные масштабы симуляций остаются ограниченными микросекундным диапазоном из-за принципиальной последовательности временных шагов. Поскольку преобладающую часть биологических систем занимают вода и водные растворы, разработка гибридных подходов, эффективно сочетающих дискретное атомистическое описание целевых макромолекул с экономичным непрерывным гидродинамическим описанием растворителя, является крайне своевременной и востребованной задачей для современной биохимии и математической биологии.

Научная новизна

Новизна работы заключается в создании и программной реализации физически обоснованного гибридного метода, гармонично объединяющего флуктуационную гидродинамику Ландау-Лифшица и классическую атомистическую молекулярную динамику в рамках единой мультимасштабной модели жидкостей. Ключевые результаты исследования включают:

- Разработку строгой теории сопряжения разнородных физических подходов (дискретного и континуального) с точным обеспечением выполнения фундаментальных законов сохранения массы, импульса и энергии на всех промежуточных масштабах.
- Создание полноатомных моделей и проведение молекулярно-динамического моделирования капсидов целых вирусов PCV2 и MS2 в реалистичном водном окружении с выявлением критической роли пространственного распределения

ионов растворителя в обеспечении стабильности капсида.

- Количественную оценку динамической и статистической сложности хаотических траекторий молекул воды с применением математического аппарата вычислительной механики (Computational Mechanics).
- Расчёт биохимических и термодинамических параметров сложных процессов ассоциации и диссоциации малых молекул (лекарственных кандидатов, включая изониазид и производные тиазолопиримидина) с целевыми белками-мишенями (каталазой, альбумином), продемонстрировавший прямое количественное совпадение с экспериментальными данными.

Достоверность и полнота

Выводы диссертационного исследования обоснованы применением взаимодополняющих теоретических методов физики жидкостей, стохастического анализа и нелинейной динамики. Теоретические выкладки автора подкреплены колоссальным объемом компьютерных экспериментов, выполненных на передовых мировых суперкомпьютерных комплексах (K-computer, Fugaku, MDGRAPE-4 и др.). Достоверность полученных результатов подтверждается как строгой внутренней верификацией разработанных алгоритмов относительно стандартных МД-моделей, так и многократным количественным сопоставлением расчетных биохимических параметров с независимыми экспериментальными данными (в частности, результатами калориметрического титрования и измерениями кинетики диссоциации).

Практическая значимость работы

Практическая ценность результатов обусловлена успешной интеграцией разработанных уравнений движения в открытый общеупотребительный программный пакет молекулярной динамики GROMACS, что делает предложенный инструментарий доступным для широкого сообщества исследователей. Созданные полноатомные модели вирусных капсидов обладают высокой ценностью для развития методов обработки экспериментальных данных современной криоэлектронной микроскопии неравномерного разрешения. Предложенная методология расчёта констант диссоциации и свободных энергий связывания лигандов открывает новые прикладные возможности для направленного компьютерного конструирования лекарственных средств в медицинской химии.

Оценка качества

Работа характеризуется детальной проработкой проблемы и завершенностью,

представляя собой весомый вклад в развитие вычислительных методов биохимии. Результаты диссертации имеют как фундаментальное значение для понимания физико-химических принципов функционирования макромолекулярных систем в растворе, так и прикладную ценность. Разработанные теоретические и алгоритмические подходы могут быть непосредственно интегрированы в лекционные курсы и практические программы подготовки специалистов по направлениям биоинформатики, математического моделирования и компьютерного дизайна лекарств.

Замечания

1. В тексте автореферата при описании сопряжения атомистической и гидродинамической областей следовало бы привести более подробные иллюстративные схемы распределения плотности и скорости на границе раздела фаз.

2. Описание реализации алгоритмов параллельных вычислений в коде пакета GROMACS выиграло бы от более детального представления графиков масштабируемости разработанных модулей на суперкомпьютерах Fugaku и Cirrus при максимальном числе задействованных вычислительных ядер.

Указанные замечания носят характер пожеланий, не снижают высокое научно-теоретическое и практическое значение полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой, в которой положено начало изучению нового важного научного направления — созданию универсального физически согласованного мультимасштабного метода моделирования биомолекул в жидкой среде. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Неруха Дмитрия Александровича на тему «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах», представленную к защите в диссертационный совет ПДС 0300.025 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Актуальность и значимость темы

Качество и актуальность исследования определяются критической необходимостью изучения трехмерной структуры и динамического поведения макромолекулярных надмолекулярных комплексов, в частности — вирусных капсидов в их нативном окружении. Полноатомное моделирование целых вирусов (состоящих из миллионов атомов) классическими методами молекулярной динамики наталкивается на непреодолимый барьер вычислительной сложности из-за избыточного явного описания растворителя. Разработка Д.А. Нерухом гибридного подхода, сочетающего атомистическое разрешение для вирусных структур с непрерывным гидродинамическим представлением водных растворов, имеет фундаментальное значение для структурной вирусологии, вычислительной биохимии и молекулярной биологии.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в создании теоретической платформы и численных алгоритмов для сквозного мультимасштабного моделирования сложных биосистем вирусной природы. В диссертации впервые решены следующие принципиальные задачи:

- Разработан метод сопряжения уравнений классической молекулярной динамики макромолекулы с уравнениями флуктуационной гидродинамики Ландау-Лифшица окружающей жидкой среды, обеспечивающий корректный баланс физических полей на границах раздела.
- Впервые осуществлено молекулярно-динамическое моделирование цельных оболочек (капсидов) вируса РСV2 (цирковирус свиней второго типа) и бактериофага MS2 в реалистичных условиях водного окружения с ионной силой.
- Вскрыт тонкий молекулярный механизм стабилизации капсида, определяемый специфическим пространственным упорядочением и динамической кластеризацией гидратных оболочек и противоионов на внутренней и внешней поверхностях вирусной частицы.
- Сформулированы новые подходы к характеристике хаотического движения связанных молекул растворителя на границе с белками капсида на основе формализма вычислительной механики (Computational Mechanics), измеряющего локальную статистическую сложность среды.

Достоверность и полнота

Достоверность сформулированных в работе положений и выводов подтверждается использованием строгих методов статистической физики и механики сплошных сред, а также колоссальным объемом верификационных расчетов. Вычислительные эксперименты по исследованию динамики и релаксации вирусных оболочек проводились на мировых суперкомпьютерных комплексах высшего класса производительности (включая Fugaku, K-computer, MDGRAPE-4 и Cirrus). Полученные расчетные траектории капсидов и термодинамические параметры связывания малых лигандов находятся в строгом качественном и количественном согласии с независимыми международными базами структурных данных и результатами физико-химических экспериментов.

Практическая значимость работы

Практическая значимость полученных результатов имеет ярко выраженный прикладной потенциал в области нанобиотехнологий, медицинской биохимии и вирусологии. Полноатомные динамические модели капсидов вирусов MS2 и PCV2 могут непосредственно применяться при разработке средств адресной доставки генетического материала и противоопухолевых препаратов на основе искусственных вирусных наноконтейнеров. Созданные вычислительные модули интегрированы в открытый программный пакет GROMACS, что дает исследователям по всему миру готовый инструмент для моделирования биологических объектов мезоскопического масштаба. Кроме того, модели вирусных частиц важны для интерпретации данных криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ).

Оценка качества

Работа выполнена на безупречном академическом уровне и представляет собой прорывное междисциплинарное исследование на стыке биологии, физики и высокопроизводительных вычислений. Представленные в автореферате данные свидетельствуют о высоком научно-методическом мастерстве автора. Предложенные концепции и модели функционирования вирусных систем в жидких средах могут быть положены в основу новых учебных программ по биоинформатике, молекулярному моделированию и наномедицине.

Замечания

1. В автореферате при описании моделей капсидов вирусов PCV2 и MS2 следовало бы подробнее осветить вопрос о том, как гибридный метод учитывает флуктуации объема внутренней полости капсида при наличии или отсутствии внутри нее вирусного генома (РНК/ДНК).
2. Автору следовало бы привести конкретные данные по выигрышу в процессорном времени при использовании разработанной гидродинамической схемы растворителя по сравнению со стандартным полноатомным моделированием вирусных капсидов в аналогичном объеме моделируемой ячейки.

Указанные замечания имеют характер конструктивного уточнения, не снижают научную

ценность результатов и не влияют на общую исключительно высокую оценку диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой, в которой положено начало новому научному направлению, имеющему важное значение для биохимии и математической биологии — созданию универсального физически согласованного мультимасштабного метода моделирования биомакромолекул в жидкой среде. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом биофизики, заведующий лабораторией физико-химических методов исследования и анализа ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

Панасенко Олег Михайлович



Адрес эл. почты: o-panas@mail.ru

Подпись Панасенко О.М. заверяю, ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, к.б.н.



Е.С. Кострюкова

02.06.2026 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика

Современные суперкомпьютеры уже позволяют моделировать молекулярные системы размером до миллиарда атомов, что открывает перспективы полноатомного описания целых вирусных капсидов и клеточных органелл. Однако принципиальное ограничение классической молекулярной динамики – невозможность параллельного ускорения временных шагов – приводит к тому, что даже на гипотетических компьютерах со 100 млн ядер расчёт одной секунды жизни клетки человека занял бы тысячи лет, а макроскопического объекта – миллионы лет. Следовательно, для моделирования биологических систем необходим переход к гибридным подходам, сочетающим атомистическое описание с гидродинамическим, что требует разработки физически обоснованных методов сопряжения этих разноуровневых моделей с корректным воспроизведением не только плотности и давления, но и коэффициентов переноса, динамических и биохимических характеристик. Этой теме и посвящено исследование Неруха Дмитрия Александровича.

В работе разработана и реализована в программном пакете гибридная модель жидкости, физически обоснованно связывающая атомистическое и гидродинамическое описания в одностороннем и двустороннем вариантах. Построены полноатомные модели капсидов вирусов PCV2 и MS2, изучены их физико-химические свойства, включая распределение ионов, и показана критическая роль этого распределения для стабильности капсида. Динамика воды и водных растворов проанализирована в рамках нелинейной динамики, количественно оценена сложность хаотического движения молекул. Получены количественные характеристики влияния воды на конформационную динамику белков; рассчитана константа диссоциации изониазида с каталазой и свободная энергия взаимодействия производных тиазолопиримидина с альбумином, что показало количественное совпадение с экспериментальными данными.

Результаты работы основаны на современных методах анализа. Теоретическая часть исследования включала разработку уравнений движения с использованием подходов из фундаментально разных областей физики жидкостей: континуальной гидродинамики и дискретной молекулярной динамики. Сопряжение этих двух разнородных подходов с выполнением фундаментальных законов сохранения (массы, импульса и энергии) составляло суть теоретической части работы. Практическое воплощение полученных уравнений движения было проведено путём встраивания новых уравнений в пакет GROMACS, что требовало нетривиальных методов кодирования на C++ и методов параллельных вычислений, адаптированных

для высокопроизводительных суперкомпьютеров. Расчёты проводились на самых быстрых суперкомпьютерах мира – универсальных K-computer и Fugaku (RIKEN, Япония) и специализированном MDGRAPE-4, а также на кластерах Athena, Cirrus, Sulis (Великобритания) и локальных кластерах в университете Астон и СПб НИИФ. Результаты расчётов валидировались экспериментальными биохимическими и биологическими методами и в большинстве случаев совпадали количественно. Работа базируется на современных методах исследования, теоретические данные подтверждены экспериментально, поэтому выводы и положения, выносимые на защиту, логически вытекают из представленных результатов, достоверны и не вызывают сомнений.

К оформлению и содержанию автореферата замечаний нет.

Таким образом, можно заключить, что диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» представляет собой интересное, тщательно выполненное на современном методическом уровне законченное исследование, результаты которого, несомненно, имеют фундаментальное значение и высокую практическую значимость.

Работа Неруха Д.А. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 Биохимия и 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие диссертационному совету ПДС 0300.025 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», на обработку моих персональных данных, включая сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение, использование, передачу (распространение, предоставление, доступ) персональных данных. Согласие дается свободно, своей волей, в целях включения персональных данных в аттестационное дело и защиты диссертации.

Директор Института биомедицинской инженерии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»

Доктор физико-математических наук

Сенатов Фёдор Святославович

Подпись Сенатова Ф.С. заверяю



И.В. Масленникова
05.05.2022г.

Александр Р. Р.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Неруха Дмитрия Александровича «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

В работе предложен метод компьютерного моделирования биологических систем над-молекулярного уровня. Автор справедливо отмечает невозможность моделирования систем, сопоставимых по размеру с клеточными структурами, широко известными методами классической молекулярной динамики из-за их высокой требовательности к вычислительным ресурсам. Предложен гибридный метод, сочетающий атомистическое описание биологических молекул и воды с флуктуационно-гидродинамическим представлением, предложенным Ландау и Лифшицем. Такое представление позволяет рассчитать основные термодинамические характеристики системы в микрообъёмах над-молекулярного уровня.

Новизна работы состоит в создании алгоритмов расчёта и программной реализации гибридной модели жидкости, связывающей на основе базовых физических законов дискретное молекулярно-атомистическое и континуальное гидродинамическое описания вещества. В отличие от стандартных крупнозернистых или гранулированных моделей, предложенный подход базируется на использовании уравнений флуктуационной гидродинамики Ландау-Лифшица и обеспечивает выполнение законов сохранения массы и импульса на всех промежуточных масштабах.

Разработанный метод применён для построения полноатомных моделей стабильных капсидов вирусов PCV2 и MS2 в физиологическом растворе; а также детально исследована динамика воды методами теории нелинейных динамических систем.

Выводы работы обоснованы с помощью современных физико-математических и статистических методов анализа. Автор имел доступ к мощным современным суперкомпьютерам, таким как K-computer, Fugaku, MDGRAPE-4, что дало ему дополнительную возможность проверить точность расчётов и предсказаний теории.

Разработанный подход позволяет гибко настраивать пространственное разрешение, оптимизируя затраты на вычисления при моделировании биологических систем. Полученные полноатомные модели вирусных капсидов имеют критическое значение для корректной интерпретации и обработки данных современной криоэлектронной микроскопии. Результаты определения констант сродства и свободных энергий взаимодействия лигандов с белками-мишенями открывают хорошие перспективы применения метода в медицинской химии для проектирования новых лекарственных препаратов.

Следует также отметить, что практическая значимость работы повышается тем, что предложенная методология была успешно встроена в широко известный программный пакет молекулярной динамики GROMACS и открыта для свободного использования научным сообществом.

Вопросы и замечания:

- На мой взгляд, в работе недостаточно подробно обсуждены эффекты электрических полей, присутствующих из-за наличия свободных ионов в растворах электролитов, физиологических жидкостях, а также полей фиксированных зарядов в белках и других макромолекулах живых систем. В частности, вопрос: как сказывается известный эффект «структурированной воды» в физиологическом растворе, за счёт

образования «шубы» из молекул воды вокруг свободных ионов? В физиологическом растворе концентрация ионов натрия около 150 мМ/л.

- Насколько возможно включение электрических полей, то есть дальнедействующих полей, при расширении предложенной гидродинамической модели, построенной, по сути, на подсчёте обмена веществом и импульсом между соседними микрообъёмами?
- При определении стохастических членов используется флуктуационно-диссипативная теорема. Вопрос: насколько эта теорема применима к существенно неоднородной среде, составляющей внутри- и вне-клеточную жидкость для живых систем?

Отмечу, что указанные замечания возникли из научного интереса к представленной работе, носят уточняющий характер, не снижают очевидную научную и практическую ценность полученных результатов, не влияют на общую однозначно положительную оценку диссертационной работы.

Автореферат диссертации даёт основание для вывода, что диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича на тему «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой доктора наук, в которой содержится решение серьёзной научной проблемы - создание физически обоснованного гибридного атомистически-гидродинамического подхода для мультимасштабного моделирования биомолекулярных растворов, имеющего важное значение для прогресса в биохимии, математической биологии, биоинформатики.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Нерух Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Рецензент:

Д.ф.-м.н., В.н.с. Федерального государственного бюджетного учреждения науки, Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН)



Р. Р. Алиев
03.06.2026



Подпись: Алиева Р.Р.

ДОСТОВЕРЯЮ-Зав. ОДОУ
О.В. СЕНОТОВА