

В диссертационный совет ПДС 0300.025
при Федеральном государственном автономном
образовательном учреждении высшего образования
«Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Павлова Александра Александровича, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника, руководителя центра цифрового материаловедения ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН на диссертационную работу Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4. биохимия и 1.5.8. математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования Неруха Дмитрия Александровича не вызывает сомнений и продиктована объективной необходимостью преодоления фундаментального «временного барьера» в области вычислительной биохимии и биофизики. Современная биохимия находится на этапе, когда вычислительные мощности позволяют моделировать системы, состоящие из миллиардов атомов, что теоретически открывает путь к моделированию целой живой клетки. Однако, как отмечает автор, в этой области существует фундаментальный «временной барьер». В то время как пространственные масштабы растут экспоненциально, временной шаг классической молекулярной динамики (МД) остается жестко ограниченным фемтосекундным диапазоном (10^{-15} с), необходимым для интеграции уравнений движения атомов.

Автор диссертации наглядно иллюстрирует эту проблему через расчеты производительности гипотетических суперкомпьютеров: моделирование одной секунды жизни простейшей клетки на атомарном уровне потребовало бы непрерывных вычислений в течение семи дней, а моделирование макроскопического объекта (например, кошки) заняло бы более 190 миллионов лет. Этот разрыв делает невозможным прямое изучение биологических процессов, протекающих в миллисекундных и секундных диапазонах, таких как сворачивание белков, сборка вирусов или транспорт через мембраны, исключительно методами МД.

Проблема «последовательного характера» МД шагов, когда каждый последующий расчет требует завершения предыдущего, делает невозможным простое ускорение вычислений за счет увеличения числа ядер процессора. В этой связи работа Неруха Д.А., предлагающая интеграцию атомистического описания с флуктуационной гидродинамикой Ландау-Лифшица, является стратегически важным направлением развития современной науки. Переход от полноатомного описания растворителя на микроскопическом уровне к его континуальному представлению на макроуровне и промежуточных масштабах позволяет существенно снизить вычислительную сложность при сохранении ключевых физико-химических свойств среды. Это открывает дорогу к моделированию систем принципиально иного уровня сложности, что критически важно для понимания механизмов патогенеза заболеваний, адресной доставки лекарств,

дизайна новых биоматериалов и т.д.

Физически обоснованным выходом является переход к многомасштабному (multiscale) моделированию. Актуальность работы заключается в разработке гибридного метода, который объединяет дискретное описание МД в зонах интереса (например, вблизи активного центра белка) с континуальным гидродинамическим описанием растворителя в остальном объеме. Такой подход позволяет значительно сократить количество степеней свободы системы без потери физической достоверности, сохраняя учет флуктуаций, критически важных на нано-масштабах. Кроме того, актуальность подтверждается необходимостью интерпретации данных современных экспериментальных методов, таких как криоэлектронная микроскопия. Получение полноатомных моделей по измеренной электронной плотности с неравномерным разрешением требует высокоэффективных алгоритмов валидации и генерирования структур, что является одной из задач, успешно решенных в диссертации.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Научная новизна результатов диссертации носит прорывной характер. К наиболее значимым элементам новизны следует отнести:

- **Разработка оригинальной гибридной теории:** впервые сформулирована и программно реализована самосогласованная модель, объединяющая уравнения Ньютона для атомов и уравнения Навье-Стокса с тепловыми флуктуациями (LL-FH) для континуальной среды. В отличие от многих существующих подходов, автору удалось обеспечить строгое выполнение законов сохранения массы и импульса на границе раздела фаз, что является сложнейшей теоретической задачей.
- **Полноатомное моделирование целых вирусов:** впервые построены и детально проанализированы модели капсидов бактериофага MS2 и цирковируса свиней PCV2. Получены уникальные данные о распределении и потоках ионов и растворителя через поры капсида, что недоступно для прямого экспериментального наблюдения.
- **Применение аппарата теории хаоса к динамике воды:** автор впервые применил методы "Computational Mechanics" и построение "epsilon-машин" для количественной оценки статистической сложности движения молекул воды в гидратных оболочках. Это позволило доказать наличие долговременных нетривиальных корреляций в хаотическом движении воды, что коренным образом меняет представления о роли растворителя в биохимических процессах.
- **Немарковские модели состояний (nMSM):** предложен новый подход к описанию конформационных переходов в белках и пептидах, который учитывает "память" системы. Это позволило повысить точность предсказания механизмов сворачивания и выявить активную роль воды как драйвера структурных изменений.
- **Количественный расчет кинетики связывания:** впервые продемонстрировано совпадение рассчитанной константы диссоциации изониазида из активного центра каталазы с экспериментальными данными (порядка 50 секунд), что является исключительным результатом для чисто вычислительных методов.

Научная и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в создании новой физической парадигмы многомасштабного моделирования (multiscale modelling), которая позволяет

самосогласовано и гладко соединять микроскопическое представление атомов с макроскопическим представлением жидкостей. Разработанные автором уравнения движения обогащают теорию жидкого состояния и статистическую механику сложных систем.

Практическая значимость исследования подтверждается следующими аспектами:

1. **Внедрение в ПО:** реализация методов в широко используемом пакете GROMACS делает результаты работы доступными для тысяч исследовательских групп по всему миру.
2. **Фармакология:** разработанная методология расчета свободной энергии связывания была успешно применена для оценки сродства новых производных тиазолопиримидина к сывороточному альбумину человека, что имеет прямое прикладное значение для предсказания фармакокинетики лекарственных кандидатов.
3. **Вирусология:** модели капсидов MS2 и PCV2 служат эталоном для структурных исследований и разработки методов ингибирования сборки вирионов.
4. **Биотехнология:** исследование стабилизирующего действия трегалозы на белки (лизоцим) дает ключ к оптимизации условий хранения и транспортировки биопрепаратов.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Обоснованность полученных результатов базируется на использовании фундаментальных законов физики и химии, применении современных численных методов и проведении расчетов на мощнейших суперкомпьютерах мирового уровня (K-computer, Fugaku, MDGRAPE-4). Валидация всех теоретических моделей проводилась путем прямого сравнения с результатами полноатомной молекулярной динамики и широким спектром экспериментальных данных (калориметрия, спектроскопия, кинетические методы).

Автор оперирует колоссальными объемами данных (траектории суммарной длительностью в десятки микросекунд для систем в миллионы атомов), что гарантирует статистическую устойчивость выводов. Список публикаций автора включает 59 работ, из которых 49 в ведущих журналах (Nature Communications, JCTC, JPCL и др.), что свидетельствует о международном признании результатов.

Структура и основное содержание диссертационной работы

Результаты исследований диссертационной работы представлены автором в четырех главах.

Глава 1. Гибридное атомистически-гидродинамическое представление жидкостей и растворов

В первой главе автор закладывает фундамент для сопряжения двух принципиально разных картин мира: Гамильтоновой динамики частиц и уравнений флуктуационной гидродинамики Ландау-Лифшица. Проблема сопряжения заключается в том, что макроскопические законы (уравнения Навье-Стокса) не переходят в атомистическую динамику автоматически при уменьшении масштаба, и наоборот: уравнения движения атомов не превращаются плавно в гидродинамические уравнения.

Концепция двусторонней связи и законы сохранения

Ключевым достижением главы является математический вывод уравнений движения для

гибридной системы, где информация передается в обе стороны: от атомов к гидродинамическому полю и обратно. В отличие от существующих «односторонних» моделей, где гидродинамика выступает лишь фоном, в модели Неруха соблюдаются законы сохранения массы и импульса на всех масштабах.

Для этого автор вводит специальную пространственную функцию связи $s(r)$, которая плавно меняет «степень атомистичности» среды. В зоне $s=0$ система подчиняется чистой МД, в зоне $s=1$ — уравнениям гидродинамики, а в переходной области силы, действующие на атомы, корректируются с учетом градиентов гидродинамического поля. Важным элементом является процедура «размытия» масс атомов (“blob”-фильтрация), что позволяет избежать искусственных флуктуаций при расчете локальной плотности и скорости на сетке.

Валидация на модельных жидкостях и биосистемах

Разработанный алгоритм был интегрирован в пакет GROMACS и протестирован на ряде систем. Первым этапом стала проверка на двумерной модели воды «Mercedes-Benz», которая воспроизводит аномалии реальной воды (максимум плотности, структуру водородных связей). Было доказано, что гибридная схема сохраняет структурные свойства жидкости и корректно передает тепловые флуктуации в соответствии с флуктуационно-диссипационной теоремой.

Дальнейшая валидация на 3D моделях (аргон, вода SPC/E) подтвердила, что метод успешно пропускает через границу разделения фаз акустические волны без внесения искусственных артефактов. Практическая ценность была продемонстрирована на примере стабилизации капсида свиного цирковируса (PCV2). В классической МД с периодическими граничными условиями капсид демонстрирует нестабильность. Гибридная модель позволила поместить вирус в неограниченный объем растворителя, обеспечив стабильное значение RMSD на уровне 0.25–0.4 нм, что соответствует экспериментальным данным.

Глава 2. Сложность растворов биомолекул с точки зрения нелинейной динамики

Вторая глава посвящена анализу траекторий МД с использованием аппарата теории хаоса и вычислительной механики. Автор ставит фундаментальный вопрос: является ли движение молекул воды вблизи биополимеров стохастическим шумом или оно обладает внутренней детерминированной структурой?

Символьная динамика и феномен «липкости»

Для анализа автор применяет метод символьной динамики, переводя непрерывные траектории атомов в последовательности символов. Было обнаружено, что динамика воды в молекулярном фазовом пространстве демонстрирует свойства хаоса. В частности, обнаружены «липкие» (sticky) области — участки фазового пространства, где траектория молекулы задерживается на аномально долгое время, коррелируя со своим прошлым на периодах до сотен пикосекунд.

Это открытие показывает связь детерминистической динамики молекул воды со стохастическим характером их траекторий. Автор показывает, что статистические характеристики воды занимают промежуточное положение между случайным шумом и полностью предсказуемым хаотическим отображением (модель Чирикова-Тейлора).

Вычислительная механика и epsilon-машины

Для количественной оценки сложности автор использует аппарат вычислительной механики, реконструируя так называемые epsilon-машины — графы причинно-следственных состояний системы. Статистическая сложность, определяемая как

энтропия распределения этих состояний, показала, что структура динамики воды вокруг белка становится более организованной непосредственно перед конформационным переходом самого белка. Это позволяет предположить, что биомолекулы используют внутреннюю «память» воды для облегчения своих функциональных движений.

Глава 3. Структура и динамика вирусов в моделях с атомистическим разрешением

Третья глава переносит разработанные методы в область прикладной вирусологии, представляя результаты моделирования двух различных вирусов: бактериофага MS2 и свиного цирковируса PCV2.

Бактериофаг MS2: электростатическая асимметрия

Моделирование капсида MS2 выявило резкую поляризацию заряда. Было показано, что внутренняя поверхность капсида заряжена положительно, а внешняя — отрицательно. Это создает мощный электростатический градиент, который управляет распределением ионов хлора и натрия. В частности, ионы хлора образуют плотный слой на внутренней стенке белковой оболочки, нейтрализуя избыточный заряд и подготавливая полость для упаковки геномной РНК.

Вирус PCV2: роль ионов и механизм pH-зависимой сборки

Для вируса PCV2 автор провел серию уникальных экспериментов по моделированию процесса самосборки. Было обнаружено, что стабильность капсида критически зависит от правильного распределения ионов: без компенсации положительного заряда аргининовых петель ионами хлора капсид быстро разрушается.

Особое внимание уделено влиянию кислотности среды. Экспериментально известно, что PCV2 собирается только при pH 5. Используя метод МД при постоянном pH (СрН-REMD), автор идентифицировал «молекулярный переключатель» — группу аминокислотных остатков Asp168/Asp172. При pH 5 эти остатки протонируются, что позволяет петле белка принять конформацию, необходимую для межбелкового контакта. При pH 7 депротонирование приводит к электростатическому отталкиванию и изменению формы петли, что блокирует процесс сборки вириона.

Глава 4. Белки и взаимодействие белок-лиганд

Заключительная глава посвящена исследованию конформационных переходов в белках и разработке методов для предсказания эффективности лекарственных препаратов.

Немарковская динамика и роль воды в сворачивании белка

На примере диаланина автор демонстрирует, что традиционные марковские модели состояний (MSM) неадекватны на малых временах. Построенная немарковская модель показала, что вероятность перехода белка из одного состояния в другое существенно зависит от того, в каком состоянии он находился за 10–20 пс до этого.

Более того, использование метода линейной стохастической оценки позволило обнаружить, что за несколько пикосекунд до структурного перехода пептида происходит коллективная перестройка окружающей воды. Вода выступает не просто как пассивный растворитель, а как активный «драйвер» перехода, формируя энергетически выгодную конфигурацию для новой формы белка.

Механизм защиты трегалозой

Исследование взаимодействия лизоцима с трегалозой подтвердило гипотезу «разбитого стекла». Автор показал, что молекулы трегалозы самособираются на поверхности белка, создавая вязкую защитную оболочку. Эта оболочка подавляет крупномасштабные флуктуации белка, предотвращая его денатурацию, но сохраняет микроскопическую

подвижность, необходимую для сохранения ферментативной активности.

Вычислительная фармакология: энергия связывания и кинетика диссоциации

В практическом аспекте работа предлагает прорывные методы оценки связи лиганд-мишень.

Свободная энергия связывания: Для серии новых производных тиазолопиримидина были рассчитаны энергии взаимодействия с альбумином. Результаты показали количественное совпадение с данными калориметрического титрования (точность ~ 1 ккал/моль).

Кинетика диссоциации (tau-RAMD): Одной из сложнейших задач МД является расчет времени выхода лекарства из активного центра, которое может составлять секунды. Автор применил метод RAMD (моделирование с ускоренным выходом) и разработал математическую схему экстраполяции к нулевой силе. Это позволило предсказать время диссоциации изониазида из комплекса с каталазой, которое составило десятки секунд, что полностью согласуется с экспериментом и является редким достижением для компьютерного моделирования.

Основные итоги работы:

1. **Создан новый класс моделей.** Гибридный MD/LL-FH подход, реализованный в GROMACS, позволяет моделировать биологические системы в неограниченном объеме растворителя с учетом гидродинамических эффектов и флуктуаций.
2. **Пересмотрена роль растворителя.** Доказано, что вода обладает динамической памятью и активно управляет конформационными переходами биомолекул.
3. **Раскрыты механизмы жизни вирусов.** Впервые детально описана роль ионного баланса и pH в процессах стабилизации и самосборки вирусных капсидов.
4. **Разработаны прикладные инструменты для медицины.** Предложены верифицированные протоколы расчета термодинамических и кинетических параметров лекарственных соединений, существенно повышающие точность компьютерного дизайна препаратов.

Теоретическая значимость работы заключается в преодолении концептуального разрыва между микро- и макро-описанием жидкостей, а практическая — в создании программных инструментов, доступных широкому кругу исследователей. Результаты работы закладывают фундамент для создания «цифровых двойников» вирусных частиц и клеточных структур, способных функционировать в биологически значимых временных масштабах.

Отдельные замечания

1. Во введении автор утверждает, что гидродинамическое описание является более предпочтительным на больших масштабах по сравнению с методами coarse-graining. Однако методы coarse-graining успешно применяются для широкого класса систем (например, полимерные материалы). В представленной формулировке данный тезис представляется недостаточно обоснованным и вызывает возражения своей категоричностью.
2. Несмотря на детальное описание гибридной модели, в тексте автореферата не вполне ясно, как учитывается влияние ионной силы раствора в гидродинамической части модели при больших концентрациях солей.
3. При анализе динамики воды методами "Computational Mechanics" автор использует

- фиксированные пространственные ячейки. Было бы интересно узнать, как изменение размера ячейки влияет на вычисляемую статистическую сложность и структуру epsilon-машины.
4. Для ряда систем (например, капсид PCV2) автор указывает на критическую роль протонирования остатков при pH 5.0. Было бы полезно увидеть более детальное обсуждение того, насколько предложенная модель МД при постоянном pH (CrHMD) чувствительна к выбору параметров силового поля.

Данные замечания не затрагивают фундаментальную ценность работы и ее основные выводы.

Заключение

Диссертационное исследование Неруха Дмитрия Александровича на тему «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы согласования атомистического и гидродинамического описаний жидкостей в рамках единой гибридной модели, позволяющей количественно воспроизводить структурные, динамические и термодинамические свойства биомолекулярных систем при сохранении фундаментальных законов сохранения на всех пространственно-временных масштабах, имеющей важное значение для вычислительной биохимии, биофизики и медицинской химии. Работа 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 протокол № УС-1 от 22.01.2024 года, 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.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник, руководитель центра цифрового материаловедения, ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН,

доктор химических наук (1.4.4. Физическая химия)

Павлов Александр Александрович

Подпись Павлова А.А. заверяю:

ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН,

119071, Москва, Ленинский просп., 31

Контактный телефон 7-495-9520787

Адрес электронной почты info@igic.ras.ru

" 08 " июня 2026 г.