

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 Соколова Алексея Викторовича, заведующего лабораторией анализа межмолекулярных взаимодействий отдела молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины Института экспериментальной медицины

на диссертацию 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

Актуальность темы исследования

Фундаментальной и не теряющей актуальности задачей биохимии является установление связи между структурой и функцией молекул, участвующих в биологических процессах. На современном этапе развития биохимии и молекулярной биологии понимание фундаментальных процессов жизнедеятельности невозможно без детального изучения динамического поведения макромолекул в их естественной среде, а именно в водном окружении. Автор диссертационной работы, Дмитрий Александрович Нерух, справедливо отмечает, что несмотря на впечатляющие успехи современных суперкомпьютеров, позволяющих моделировать системы из сотен миллионов и даже миллиардов атомов, при этом полноценное атомистическое моделирование простейших объектов на биологически значимых временных интервалах остается практически недостижимой задачей из-за принципиальных алгоритмических ограничений метода молекулярной динамики (MD). Действительно, проблема «временного барьера» в MD-моделировании является одной из наиболее острых в современной биохимии *in silico*. Если пространственные масштабы позволяют моделировать вирусные капсиды и органеллы, то временные шаги ограничены фемтосекундами, поэтому расчет даже одной секунды жизни клетки занимает сотни и тысячи лет машинного времени. В связи со сказанным выше разработка гибридных методов, которые сочетают высокую детализацию в критически важных зонах (например, вблизи активных центров ферментов или поверхностей белков) с более экономным гидродинамическим описанием растворителя, представляется весьма актуальной и своевременной задачей.

Диссертация Дмитрия Александровича Неруха посвящена решению этой фундаментальной проблемы путем создания оригинальной теории и программной реализации гибридной модели «Молекулярная Динамика – Гидродинамика». Актуальность диссертационной работы также обусловлена необходимостью получения точных значений биохимических характеристик, в том числе констант ассоциации и диссоциации лигандов, свободной энергии взаимодействия потенциальных лекарственных веществ с белками-мишенями. Последнее безусловно имеет значение для прикладных задач фармакологии и медицинской химии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, полученных Дмитрием Александровичем Нерухом, не вызывает сомнений и основывается на:

- Использовании фундаментальных физических принципов и уравнений (Навье-Стокса, Ландау-Лифшица, Ньютона).
- Применении самых мощных суперкомпьютерных систем в мире (K-computer, Fugaku, MDGRAPE-4) для проведения расчетов, что обеспечило необходимую статистическую значимость данных.
- Многократной валидации теоретических результатов путем их прямого сравнения с экспериментальными биохимическими и биологическими данными.
- Публикации основных результатов в высокорейтинговых международных журналах, таких как *Nature Communications*, *Journal of Chemical Theory and Computation*, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, *Chaos*.

Всего по теме диссертации опубликовано 59 печатных работ, из которых 49 — в изданиях, рекомендованных ВАК, что свидетельствует о всесторонней апробации и широком признании научным сообществом результатов работы.

Важным достоинством результатов диссертационной работы является совпадение расчетных данных с экспериментальными: так, расчет константы диссоциации изониазида из активного центра каталазы и свободной энергии взаимодействия производных тиазолопиримидина с альбумином произведен с точностью, количественно совпадающей с экспериментальными данными. Достижение такой точности в компьютерном моделировании является редким и выдающимся результатом для современной биохимии. Выводы находятся в соответствии с задачи диссертационной работы и основываются на корректной интерпретации результатов исследования. По мнению официального оппонента непривычным образом сформулированы положения, выносимые на защиту, однако, по сути, они представляют собой концептуальные формулировки наиболее ярких достижений соискателя ученой степени, и их нестандартная форма ни коим образом не умаляет высокой оценки работы, представленной к защите Дмитрием Александровичем Нерухом.

Научная новизна исследования

Научная новизна представленного исследования подтверждается рядом приоритетных результатов, полученных впервые в мировой практике.

Впервые предложена и реализована физически обоснованная модель, связывающая атомистическое описание (MD) и континуальное описание (флуктуационная гидродинамика Ландау-Лифшица – FH). Ключевым достижением является обеспечение плавного перехода между описаниями при строгом соблюдении законов сохранения массы и импульса на всех промежуточных масштабах.

В работе впервые построены и исследованы полноатомные модели капсидов бактериофага MS2 и вируса PCV2 в реалистичном водном окружении, что позволило детально проанализировать потоки ионов и воды через поры капсида, а также выявить критическую роль распределения зарядов в обеспечении стабильности вирусных частиц.

Впервые для анализа траекторий молекул воды и биомолекул были применены методы теории нелинейных динамических систем и «вычислительной механики» (Computational Mechanics). Автор показал детерминированный хаотический характер

движения молекул воды и обнаружил аномально длительные временные корреляции, которые могут играть ключевую роль в процессах пространственной организации биомолекул.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в создании нового методологического аппарата для изучения биомолекулярных систем на нескольких пространственно-временных масштабах одновременно. Разработанная автором концепция сопряжения FH с атомистической динамикой в приложении к микромасштабам расширяет границы применимости классической физики жидкостей и дает инструменты для изучения биохимических процессов, ранее недоступные для прямого моделирования.

Практическая значимость работы подтверждается тем, что:

- Разработанный программный код интегрирован в широко используемый пакет молекулярной динамики GROMACS, а, следовательно, он доступен мировому научному сообществу и позволяет использовать гибридный подход для решения широкого спектра задач;
- Полученные модели вирусных капсидов могут быть использованы в качестве практических примеров для обработки данных криоэлектронной микроскопии, особенно в областях с низким разрешением или с неоднозначной электронной плотностью;
- Результаты моделирования взаимодействия противотуберкулезного препарата изониазида с каталазой и лигандов с альбумином создают надежную базу для рационального дизайна новых лекарственных средств с заданными свойствами.

Содержание диссертации

Введение: Актуальность и масштаб проблемы

Формулируется проблема столкновения современной биохимии и биофизики с «временным барьером» при использовании методов классической MD. Так, если суперкомпьютеры позволяют моделировать системы, состоящие из миллиардов атомов, то по времени эти расчеты ограничены микросекундным диапазоном. Тот факт, что расчет временных шагов в MD принципиально последователен: каждый последующий шаг требует завершения предыдущего, является основной проблемой биохимии *in silico*. По оценкам автора диссертационной работы: расчет всего одной секунды жизни клетки человека на идеализированном суперкомпьютере занял бы более 6000 лет. Следовательно, прямое атомистическое моделирование макроскопических биологических объектов на физиологически значимых временах невозможно. Решением, предлагаемым в работе, является создание гибридных методов, где критически важные части системы описываются атомистически, а окружающий растворитель — в рамках FH.

Глава 1. Гибридное атомистически-гидродинамическое представление жидкостей

Первая глава посвящена теоретической разработке и программной реализации модели, связывающей дискретные атомы с континуальной средой. Автор опирается на модель FH, которая учитывает тепловые флуктуации в микрообъемах жидкости. Ключевой задачей явилось физически обоснованное сопряжение двух представлений одной и той же жидкости через «буферную зону», где реализована двусторонняя связь: атомы и континуум обмениваются массой и импульсом в реальном времени через специфические «функции связи». Для отладки методов в 2D-пространстве использовалась модель воды,

имитирующая водородные связи и воспроизводящая аномалии воды при низких вычислительных затратах. Разработанный гибридный подход был интегрирован в пакет GROMACS и адаптирован для высокопроизводительных систем, таких как, например, MDGRAPE-4.

Глава 2. Сложность растворов биомолекул с точки зрения нелинейной динамики

Во второй главе исследованы фундаментальные динамические свойства траекторий молекул и вопрос наличия «памяти» в системе. С помощью методов теории нелинейной динамики проведена оценка «долговременной памяти» в траекториях биомолекул, что позволило выявить нетривиальные корреляции в движении молекул воды, влияющие на поведение растворенных белков. Используя подход Computational Mechanics (вычислительная механика), автор анализирует разбиение фазового пространства систем. Это позволило количественно оценить «молекулярную сложность» траекторий и эффективно отделить динамический хаос от случайного шума, что критически важно для понимания механизмов функционирования биологических макромолекул.

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

Третья глава содержит практическое применение методов MD к сложным вирусным капсидам. В работе проведено полноатомное моделирование капсида бактериофага MS2, в ходе которого изучено распределение электрических зарядов внутри капсида и на его поверхности. Для капсида цирковируса свиней (PCV2) обнаружена критическая роль правильного распределения ионов для обеспечения стабильности структуры. Автор детально исследовал механизмы прохождения ионов и молекул воды через стенки капсида, а также применил метод MD при постоянном pH. Это позволило раскрыть механизм самосборки капсида, который напрямую зависит от состояния протонирования остатков ключевых аминокислот.

Глава 4. Белки и взаимодействие белок-лиганд

Четвертая (заключительная) глава фокусируется на биохимических характеристиках взаимодействий белков с малыми молекулами (лигандами). Автор использует гипотезу о том, что вода «управляет» движением белков: флуктуации растворителя способны инициировать конформационные переходы в полипептидах. Важным прикладным результатом явился точный расчет свободной энергии связывания лекарственных молекул с альбумином и получение значения константы скорости диссоциации комплекса каталазы с изониазидом, которые количественно совпали с экспериментальными данными.

Заключение

Работа Дмитрия Александровича Неруха вносит значительный вклад в преодоление временных ограничений молекулярного моделирования. Созданная гибридная модель MD-FH и её реализация в открытом программном обеспечении открывают новые возможности для анализа стабильности вирусов, разработки биосенсоров и моделирования сложных внутриклеточных процессов, фактически подготавливая почву для симуляции целых органелл.

Замечания по работе

Несмотря на высокую оценку работы, к ней можно предъявить ряд замечаний и вопросов:

1. В автореферате не вполне подробно обсуждается вопрос о том, насколько универсальными являются параметры гибридной модели MD-FH при переходе от чистой воды к сложным многокомпонентным растворам, содержащим липиды или полисахариды. Возможно ли с помощью такого подхода имитировать условия высаливания белков или их кристаллизации?
2. При моделировании вирусных капсидов основное внимание уделено белковой оболочке, в то время как влияние упакованного генома на внутреннюю динамику воды и ионов рассмотрено лишь в общих чертах. Будет ли иметь значение при этом принципиальное значение сложность организации генома, например, насколько сложнее провести расчеты для вируса гриппа и для SARS-CoV-2, геномы которых состоят из 7-8 сегментов РНК и одной молекулы одноцепочечной РНК, соответственно?
3. Автор исследовал самосборку молекул трегалозы на поверхности лизоцима, что подтверждает модель формирования специфических защитных структур, объясняющую защитные свойства углеводов при криоконсервации. Возможно ли моделировать процесс гликирования белка при замене молекул трегалозы на молекулы глюкозы в растворе?
4. Автор демонстрирует количественное совпадение с экспериментом для ряда систем, но было бы интересно узнать его мнение о пределах применимости разработанного им подхода для лигандов со значительно более высокими барьерами связывания.

Замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общую высокую научную ценность диссертационного исследования Дмитрия Александровича Неруха.

Общее заключение и соответствие диссертации критериям ВАК

Диссертационная работа Неруха Дмитрия Александровича «Сложная динамика больших биомолекулярных систем в водных растворах» является завершенным научно-исследовательским трудом, в котором решена крупная научная проблема — разработка эффективных методов многомасштабного моделирования сложных биомолекулярных систем. По уровню новизны, теоретической и практической значимости, а также объему выполненных исследований работа 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. Автор работы, 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

Соколов Алексей Викторович, доктор биологических наук (03.01.04 – Биохимия), профессор РАН, заведующий лабораторией анализа межмолекулярных взаимодействий отдела молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Подпись:  Дата: 04.06.2026

Подпись Соколова А.В. заверяю

Начальник управления
по работе с персоналом
ФГБНУ «ИЭМ»
А.А.НОВ

