

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу *Май Бить Зунг*

«Изучение методами ИК-спектроскопии, квантовой химии и молекулярной динамики строения и спектральных особенностей сильных Н-связей в водных растворах аминокислот и комплекса гуанидин-ацетат», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Актуальность темы.

Диссертационная работа Май Бить Зунг посвящена чрезвычайно важной для моделирования биологических систем проблеме – моделированию водородных связей между аминокислотами в растворе, а также моделированию ионных пар, или, как их ещё называют, солевых мостиков. Актуальность изучения этих взаимодействий, несмотря на обилие работ по этой теме, не вызывает никаких сомнений.

В данной работе применялись три подхода – инфракрасная спектроскопия, молекулярная динамика с классическими силовыми полями и расчеты методами теории функционала плотности. В настоящее время все три подхода активно применяются для экспериментального и теоретического определения параметров взаимодействий между молекулами, и в данной работе они очень хорошо сочетаются друг с другом.

Выбранная для моделирования ионная пара гуанидин-ацетат может быть достаточно хорошим объектом для исследования, расчета и определения параметров взаимодействий в белках, а именно – пар аргинин-аспартат и аргинин-глутамат. При этом следует принять во внимание то, что логарифмы константы кислотности аспартата, глутамата и уксусной кислоты немного различаются, однако, для гуанидина и боковой группы аргинина они практически совпадают. Следовательно, выбранную модельную ионную пару

можно считать удачным приближением для моделирования ионных пар, присутствующих в белках.

Всё вышеперечисленное делает работу актуальной, современной и ставит её на один уровень со многими современными и передовыми исследованиями, проводимыми в России и за рубежом.

Научная новизна работы также выглядит обоснованной и доказанной. Автор уделил внимание частотному диапазону в $1900\text{-}2800\text{ см}^{-1}$, который обычно не привлекает внимание исследователей, занимающихся инфракрасной спектроскопией белков и аминокислот. Исследование этого диапазона заполнило некую брешь, существовавшую в спектроскопии и в отнесении определённого рода колебаний характерным частотам, что придало большую полноту современным знаниям о колебательной природе взаимодействий в растворах аминокислот.

Практическая значимость данной диссертационной работы заключается в возможности применения полученных результатов в моделировании более сложных систем, например, комплексов рецепторов с фармацевтическими агентами – такими, как производные аргинина, бигуаниды, а также в конструировании супрамолекулярных комплексов аминокислот и производных гуанидина.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов сомнений не вызывают.

Работа изложена на 115 страницах, содержит 10 таблиц и 37 рисунков. Обзор литературы демонстрирует широкое и глубокое понимание автором структуры растворов аминокислот, современных вычислительных методов и экспериментального метода спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения. Разделы обзора литературы, в которых описаны теория функционала плотности и метод молекулярной динамики, можно рекомендовать в качестве учебного пособия для практикума по вычислительным методам в химии и биологии. Возможно также применение

раздела по спектроскопии в качестве пособия для спецкурсов и практикумов по спектроскопии.

Глава 2, «Материалы и методика исследования», написана достаточно подробно и при этом не выглядит перегруженной. Детализация изложения достаточна для понимания проведённой автором работы.

Глава 3 излагает основные результаты исследования растворов аминокислот (глицина, пролина и фенилаланина) в воде методом молекулярной динамики, а также исследование гидратной оболочки глицина методом теории функционала плотности и соотнесение результатов расчётов и экспериментально показанных спектров нарушенного полного внутреннего отражения. Данный раздел написан достаточно хорошо, то же касается и **главы 4**, посвящённой исследованию ионной пары гуанидин-ацетат.

Разделы «Заключение» и «Выводы» завершают работу, придавая ей связность и логичность. Стоит отметить, что выводы написаны намного лучше, нежели задачи, и являются, на мой взгляд, практически безупречными.

Список литературы содержит 154 источника, этого вполне достаточно для кандидатской диссертации.

Вместе с тем, к работе имеется ряд замечаний.

1. В задаче 2 затрагивалось описание структуры гидратной оболочки цвиттер-ионов на атомном уровне. В то же самое время, решалась она посредством расчетов модельных комплексов глицин-6H₂O и глицин-7H₂O, то есть, комплексов глицина и молекул воды, взаимодействующих с заряженными группами. С формальной точки зрения, на мой взгляд, молекулы воды в гидратной оболочке – это не только молекулы, взаимодействующие с заряженными группами, но и вообще все молекулы, входящие в первый слой растворителя вокруг цвиттер-иона. Таким образом, описание структуры гидратной оболочки могло быть неполным. Возможно, в формулировке решённой диссертантом вычислительной задачи уже заложена неполнота её решения, поскольку б

или 7 молекул воды будет недостаточно для моделирования ближнего слоя растворителя вокруг цвиттер-иона. Стоило конкретизировать задачу – если бы она звучала как «описать на атомном уровне взаимодействие заряженных групп цвиттер-иона глицина с молекулами воды», то подобных вопросов бы не возникло, и задача была бы решена практически безупречно.

2. Положение, выносимое на защиту под номером 4, в той формулировке, в которой оно представлено в диссертационной работе – «Показано, что идентификация сильных межмолекулярных N-H⁺...O-связей в белках и пептидах требует проведения спектральных исследований в области 1900-2800 см⁻¹» звучит несколько спорно. На мой взгляд, достаточно было сказать об интерпретации спектра ацетата гуанидина, полученного методом спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения, поскольку в белках и пептидах границы этого диапазона волновых чисел могут изменяться по причине влияния микроокружения на колебательные спектры. Тем не менее, в целом это положение отражает возможное направление дальнейших исследований, а также свидетельствует о важности моделирования простых систем для определения направления исследований более сложных систем.
3. На траекториях молекулярной динамики (рисунок 11, страница 53; рисунок 12, страница 54) система находится в равновесии, что следует из приведённых амплитуд колебаний полной энергии системы. В тексте (страница 54, верхний абзац) сказано, что система «вышла на равновесие». При этом сам момент выхода на равновесие не отражён на траекториях молекулярной динамики, что вызывает вопросы о том, зачем было выбрано именно такое время расчёта.
4. На рисунке 12 (страница 54) можно заметить, что помимо шума на траекториях также присутствуют осцилляции с периодом около 200 пикосекунд. Этот момент не раскрыт в диссертации, хотя в тексте упоминается наличие медленных конформационных переходов в системе

глицин-вода, вызванных большим дипольным моментом цвиттер-иона глицина. На мой взгляд, анализ природы этих конформационных переходов и их периодичности был бы вполне уместен в диссертации.

5. В таблице 6 для сравнения с результатами расчётов количества сильных и средних водородных связей глицина приводятся литературные данные RISM-расчётов для аланина, и возникает вопрос, почему авторы выбрали именно аланин.
6. В таблице 7 данные приводятся в ангстремах, а в других таблицах – в нанометрах. На мой взгляд, несмотря на то, что разное программное обеспечение оперирует разными единицами измерения длины, при написании диссертации их стоит приводить к единообразию.
7. В таблице 8 на странице 78 присутствует фраза «интегральные интенсивности». Не совсем понятно, что означает это словосочетание.
8. Также стоит отметить, что многие рисунки содержат подписи на английском языке. Полагаю, что использование таких подписей немного неуместно, и по возможности их стоит переводить на русский язык. Например, инфракрасные спектры приведены с подписью “Wavenumber” – это слово лучше заменить на «Волновое число».

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

Заключение.

Принимая во внимание актуальность решаемых соискателем задач, новизну полученных данных и их практическую и теоретическую значимость, можно с уверенностью сказать, что диссертационная работа Май Бить Зунг «Изучение методами ИК-спектроскопии, квантовой химии и молекулярной динамики строения и спектральных особенностей сильных Н-связей в водных растворах аминокислот и комплекса гуанидин-ацетат» полностью

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

26 октября 2016 г.

Кандидат биологических наук

Абдуллатыпов Азат Вадимович

Абдуллатыпов Азат Вадимович:

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт фундаментальных проблем биологии Российской Академии Наук
web-сайт организации: <http://www.ibbp.psn.ru/>

Должность: младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии и физиологии фототрофных организмов

Адрес: 142290 Пущино, ул. Институтская, д.2

e-mail: azatik888@yandex.ru

тел.: +7 (4967) 732791

