



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва,
ГСП-1, 119991
Телефон: 939-10-00
Факс: 939-01-26

25 октября 2016 № 157-16/203-03
На № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор - начальник Управления научной
политики и организации научных исследований
МГУ имени М.В. Ломоносова



д. ф.-м. н. профессор Федянин А.А.

« 25 » октября 2016 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Диссертационная работа Май Бить Зунг посвящена изучению строения и спектральных особенностей сильных межмолекулярных Н-связей в водных растворах аминокислот и комплекса гуанидин-ацетат комбинированным использованием методов ИК-спектроскопии, квантовой химии и молекулярной динамики.

Актуальность темы исследования.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнений. С одной стороны, это обусловлено назревшей необходимостью выяснения основных

свойств и особенностей межмолекулярных Н-связей в растворах и структурированных средах в соответствии с возрастающей потребностью в указанных данных у исследователей, работающих в смежных областях науки: ферментативном катализе, нековалентном (супрамолекулярном) синтезе наноструктур и поиске хорошо растворимых многокомпонентных кристаллов лекарственного назначения. Образование сильной межмолекулярной Н-связи является необходимой стадией большинства реакций переноса протона, играющих ключевую роль во многих физических, химических и биологических процессах. В частности, выяснение специфики водородной связи для растворов аминокислот и биомиметиков дает возможность серьезно дополнить существующие представления о природе межмолекулярных взаимодействий в белках и пептидах, и в биологических организмах в целом. С другой стороны, одними из надежных методов исследований характеристик Н-связей в биологических объектах являются физические методы, такие как методы квантовой химии, молекулярной динамики при сравнении с экспериментальными данными. Указанные методы взаимно дополняют друг друга. Идея о совместном использовании таких методов представляет большой интерес.

Структура и содержание работы изложены ясно, подробно и последовательно в соответствии с поставленными диссертантом задачами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка использованной литературы (154 источника). Общий объем составляет 116 страниц машинописного текста, 37 рисунков и 10 таблиц.

В первой главе приводится обзор литературы. В данной главе представлены диссертантом существующие в литературе исследования характеристик коротких Н-связей и теоретические основы методов квантовой

химии и молекулярной динамики. Проведенный анализ показал отсутствие характерной для систем коротких Н-связей области $1900 - 2800 \text{ см}^{-1}$, и преимущества и недостатки для каждого метода исследований. Это следует сделать вывод о том, что совместное использование методов квантовой химии и молекулярной динамики при сравнении полученных результатов с экспериментальными данными, полученными методом ИК-спектроскопии может являться новым шагом.

Во второй главе кратко описаны характеристики объектов исследований, методики измерений ИК-спектров методом спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения и расчетов с помощью программных пакетов Gromacs и Gaussian.

Третья глава посвящена изучению строения первой сольватной оболочки и спектральные особенности водных растворов аминокислот с неполярными радикалами. Показано, что число молекул воды, которое необходимо явно учитывать в дискретно-континуальных моделях цвиттер-ион-вода, составляет 6 или 7. Полярная среда слабо влияет на структуру кластера глицин-6H₂O и сильно искажает структуру гидратной оболочки кластера глицин-7H₂O и полоса в диапазоне $2500 - 2900 \text{ см}^{-1}$ обусловлена валентными колебаниями N-H группы цвиттер-иона, взаимодействующей с молекулой воды посредством короткой (сильной) Н-связи. Кроме того, совместное использование расчетных методов с явным (молекулярная динамика) и неявным (приближение поляризуемого континуума) учетом растворителя позволило выявить спектральную особенность водных растворов глицина и фенилаланина, а именно: ИК-активную полосу в области $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$, обусловленную сильной межмолекулярной N-H...O связью.

В четвертой главе представлены результаты исследований строения, конформационной подвижности и спектральных особенностей комплекса

гуанидин-ацетат. Установлено, что контактная ионная пара гуанидин-ацетат в водном растворе образует водородосвязанные бидентатные, монодентатные структуры, также реализуются структуры с бифуркатными Н-связями. Относительная устойчивость этих структур зависит от силового поля и модели воды, использованных в расчетах. Экспериментальные ИК-спектры комплекса гуанидин-ацетат были интерпретированы при сравнении с результатами, полученными методами кватерно-химических расчетов и молекулярной динамики. Показано, что наблюдаемые ИК-интенсивные полосы водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат в области 1670, 1550 и 1410 см^{-1} обусловлены валентными и деформационными колебаниями групп, формирующих восьмичленное кольцо бидентатной структуры гуанидин-ацетата. Малоинтенсивная и широкая полоса в области 2100 – 2300 см^{-1} обусловлена колебаниями +N-H групп, образующих сильные межмолекулярные N-H⁺...O связи в комплексе гуанидин-ацетат.

Научная новизна исследования.

В работе основное внимание уделяется частотному диапазону 1900 – 2800 см^{-1} , который обычно не изучается при спектральных исследованиях белков и пептидов. Строение и спектральные свойства сильных межмолекулярных N-H⁺...O связей в водной среде исследованы с помощью подхода, развитого в работе Май Бить Зунг. Этот подход заключается в совместном использовании методов ИК-спектроскопии, теории функционала плотности с учетом растворителя и молекулярной динамики с классическими силовыми полями.

Практическая значимость

Данная работа имеет как фундаментальное, так и прикладное значения. Практическое значение данных, изложенные в работе определяется необходимостью систематизации данных по строению и спектральным свойствам сильных межмолекулярных N-H⁺...O связей в конденсированных

средах для их использования в направленном нековалентном (супрамолекулярном) синтезе наноструктур и двухкомпонентных кристаллов лекарственного назначения, а также для тестирования поляризуемых моделей классических силовых полей, необходимых для МД расчетов строения и спектральных свойств систем с сильными Н-связями в водных и структурированных средах.

В заключении приводятся обоснованные выводы по всем результатам работы.

Выводы, сформулированные автором, достоверны и следуют из полученных результатов.

Достоверность результатов обеспечена применением надежных методов расчетов и экспериментального оборудования.

Представленный автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации.

Замечания по диссертации.

У нас нет принципиальных замечаний к диссертации. Однако после ознакомления с работой остается несколько вопросов и замечаний.

1. В качестве объектов исследования в данной работе были выбраны 3 раствора аминокислот – глицина, фенилаланина и пролина. Все указанные аминокислоты принадлежат к группе аминокислот с неполярной (нейтральной) боковой цепью. Возникает вопрос, почему не выбрали аминокислоты с полярной боковой цепью.
2. В диссертации для выражения значений расстояния между атомами были использованы разные единицы, например, в таблице 5 и также на рисунках 13, 14, 15, 16, 17 значений расстояния между атомами приведены в нанометрах, а в таблице 7 они были приведены в ангстремах.

3. Задача № 4 в автореферате сформулирована неудачно, поскольку ИК-спектр водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат уже был опубликован в литературе, однако, не было произведено отнесения полос в области $1400 - 1700 \text{ см}^{-1}$, а полоса в области 2300 см^{-1} вообще не обсуждалась.
4. Отнесение ИК-активной полосы в области $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$ водного гуанидин-ацетата можно было сделать посредством Фурье-преобразования автокорреляционной функции скоростей атомов водорода, рассчитанных методом молекулярной динамики, то есть рассмотреть так называемый "the power spectrum".

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научной значимости работы. Мы считаем, что соискателем выполнено современное законченное научное исследование, результаты содержат новую для науки информацию. Основные результаты диссертации изложены в 6 работах, из них – 3 в научных изданиях, включенных в перечень ВАК РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По актуальности проблемы, методическому уровню, достоверности и новизне полученных результатов, их научно-практической значимости, по обоснованности сделанных выводов рассматриваемая диссертация является законченной научно-квалификационной работой. Таким образом, Диссертационная работа Май Бить Зунг имеет все необходимые элементы, позволяющие считать ее отвечающей требованиям ВАК (П.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Май Бить Зунг заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании отдела молекулярной энергетики микроорганизмов Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Протокол № 1 от 24 октября 2016 г.

Заместитель директора по научной работе
Академик РАН, д.х.н., профессор

Богданов Алексей Алексеевич



Заведующий лабораторией молекулярной биологии дрожжей НИИ физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

д. б. н., профессор

A handwritten signature in blue ink.

Северин Федор Федорович

119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 40

Тел. +74959395359

E-mail: fxb@genebee.msu.su

