

О Т З Ы В

на автореферат диссертации

ЖУРКИНА ДМИТРИЯ ВИКТОРОВИЧА

«Свойства цепных молекул –

компонентов мембранных систем.

Компьютерное моделирование»,

представленной на соискание ученой степени

кандидата физико – математических наук

по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния

В настоящее время существует насущная необходимость исследования соотношений “структура – свойства” разных молекул, образующих липидные мембраны. Если вести речь о фосфолипидах, то характерной особенностью является их чрезвычайное разнообразие: десятки вариантов строения полярных головных групп и сотни вариантов строения углеводородных цепей, поэтому любое исследование этого многообразия, в том числе проведенное Журкиным Д.В., весьма актуально и своевременно.

Можно отметить и второй аспект: некоторые из этих цепных молекул, например, так называемые “ ω -3” полиненасыщенные жирные кислоты, имеют значение не только как компоненты мембранных систем, но применяются в качестве разных пищевых добавок, т.е. имеют фармакологическое применение. Возможно, они могут быть использованы и для создания новых препаратов в нанотехнологии. Преимущество теоретического подхода к исследованию свойств веществ, образуемых подобными молекулами, заключается в том, что реальный синтез каждого из этих веществ или экспериментальное их выделение из природных объектов, их идентификация и сохранение для последующих анализов, затем выбор между ними с целью поиска веществ с надлежащими свойствами занял бы многие годы исследований. Предварительное же численное моделирование и исследование свойств позволяет, оценив общую картину зависимости “структура – свойства”, сузить совокупность молекул-претендентов для решения какой-то целевой задачи буквально в тысячи раз и только после этого переходить к реальным экспериментам.

Оценим исследование Журкина Д.В. с точки зрения выбранных моделей, методов и новизны полученных результатов, насколько это возможно по такому краткому источнику как автореферат. Не претендуя при этом на полноту обсуждения всего содержания автореферата, остановимся на тех его моментах и следующих из них выводах, которые автору отзыва показались наиболее значимыми.

Набор углеводородных цепей, моделирующих структуру фосфолипидных молекул, исключая их гидрофильность, это несколько гомологических рядов углеводородных цепочек, отличающихся количеством (насыщенные - моноены - гексаены) и расположением двойной цис-связи – достаточно представителен. Выбранный набор цепей математически кратко описан с помощью трех индексов: a и b – длины ненасыщенных углеводородных радикалов по разные стороны центрального фрагмента, содержащего цис-двойную связь и повторяющегося d раз. Сканирование по этим трем параметрам позволило рассмотреть большое число комбинаций длин углеводородных радикалов, количества и положения в цепи двойных цис-связей, изучить конформационное поведение этих молекул и рассчитать ряд их средних характеристик.

В качестве характеристик, позволяющих сравнивать результаты численных экспериментов с имеющимися в литературе экспериментальными данными, были взяты гибкость цепи (отношение межконцевого расстояния к контурной длине), её среднеквадратичный размер и форма (взаимоотношения главных моментов инерции). Использование этих характеристик вполне правомерно, например, гибкость цепи может быть проверена экспериментально путем измерения остаточного диполь-дипольного взаимодействия как в протонных, так и дейтеронных спектрах поглощения или релаксационных характеристиках ЯМР [см., напр., 1) Halle B. The physical basis of model-free analysis of NMR relaxation data from proteins and complex fluids / Halle B. // *J. Chem. Phys.* 2009. V. 131. № 22. P. 224507(22); 2) Meirovich E. Structural Dynamics of Bio-Macromolecules by NMR: The Slowly relaxing Local structure Approach / Meirovich E., Shapiro Yu.E., Polimeno A., and Freed J.H. // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.* 2010. V. 56. № 4. P. 360-405; 3) Polley A. Bilayer registry in multicomponent asymmetric membrane: Dependence on lipid composition and chain length / Polley A. Mayor S., and Rao M. // *J. Chem. Phys.* 2014. V. 141. № 6. P. 4903(8)].

Использованное Журкиным Д.В. для моделирования эмпирическое силовое поле CHARMM было создано именно для моделирования цепных молекул более тридцати лет назад [4) Brooks B.R. CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations / B.R. Brooks, Bruccoleri R.E., B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, and M.Karplus // *J. Comput. Chem.* 1983. V. 4. № 2. P. 187-217]; позже были предложены параметры для изучения молекул фосфолипидов и углеводородных цепей, одно из полей этой серии получило название CHARMM27 [5) Schlenkrich, M. An empirical potential energy function for phospholipids: Criteria for Parameter Optimization and Applications / M. Schlenkrich, J. Brickmann, A.D. MacKerell Jr., M. Karplus // "Biological Membranes: A Molecular Perspective from Computation and Experiment" / Eds. K.M. Merz, B. Roux. – Boston: Birkhauser, 1996. P. 31-81; 6) Feller, S. E. Molecular dynamics simulation of unsaturated lipids at low hydration: parametrization and comparison with diffraction studies / S.E. Feller, D. Yin, R.W. Pastor, A.D. MacKerell Jr. // *Biophys. J.* 1997. V. 73. P. 2269–2279; 7) Yin, D. Combined Ab initio/Empirical Approach for the Optimization of Lennard-Jones Parameters / D. Yin, A.D. MacKerell Jr. // *J. Comput. Chem.* 1998.

V. 19. P. 334-338; 8) Feller, S. E. An improved empirical potential energy function for molecular simulations of phospholipids / S.E. Feller, A.D. MacKerell Jr. // J.Phys. Chem. B. 2000. V. 104. P. 7510–7515; 9) Feller, S.E. Polyunsaturated Fatty Acids in Lipid Bilayers: Intrinsic and Environmental Contributions to Their Unique Physical Properties / S.E. Feller, G. Gawrisch, A.D. MacKerell Jr. // J. Amer. Chem. Soc. 2002. V. 124, №2. P. 318-326; 10) Klauda, J.B. An ab initio study on the torsional surface of alkanes and its effect on molecular simulations of alkanes and DPPC bilayer / J. B. Klauda, B. R. Brooks, A. D. MacKerell Jr., R. M. Venable, R. W. Pastor // J. Phys. Chem. B. 2005. V. 109. P. 5300–5311].

Диссертант использовал этот вариант поля CHARMM27 с учетом поправок к параметрам, которые были опубликованы в 2008 году [11) Högberg, C.-J. Modification of the CHARMM force field for DMPC lipid bilayer / C.-J. Högberg, A.M. Nikitin, A.P. Lyubartsev // J. Comput. Chem. 2008. V. 29. P. 2359–2369].


В связи с этим возникает двойное впечатление от образа действий автора. А именно: он взял хорошо апробированное силовое поле, но использовал его не в рамках молекулярной динамики с помощью также апробированных для этого алгоритмов, а разработал алгоритм для использования этого поля в методе Монте-Карло. С одной стороны, всякое расширение возможностей существующих методов должно приветствоваться, с другой – обоснованность такого расширения в автореферате не просматривается. В качестве таковой могла бы быть приведена количественная оценка производительности, энергоэффективности или применимости созданного программного обеспечения к вычислительным комплексам, на которых автор проводил численные эксперименты – обычно разработчики выпячивают эти свойства, тем более, что разработанный алгоритм выносится на защиту.

В противовес отмеченному недочету содержания автореферата необходимо упомянуть, что в отличие от большинства современных электронных документов, созданных методом компьютерной верстки и часто содержащих опечатки даже в математических выражениях, не говоря уже о тексте, автореферат Журкина Д.В. опечаток не содержит. Изложение идет строгим научным языком, исключая двойное толкование описываемых действий и результатов, за одним исключением. На стр. 8 в последней строке читаем: «В разделе 2.5 *указан* метод атом-атомных потенциальных функций как способ расчета потенциальной энергии...». Либо слово «указан» означает как наиболее приемлемый способ с недосказанностью этой мысли, либо произошла подмена смысла.

Указанные формальные недостатки изложения не умаляют новизны и качества результатов проделанных численных экспериментов. Согласно содержанию автореферата, работа является законченным научным исследованием и отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК при Минобрнауки РФ,

утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, включая обширный перечень публикаций, а ее автор – Журкин Дмитрий Викторович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния.

*Доцент кафедры физики ФГБОУ ВПО
«Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
кандидат физико-математических наук*

 *Евгений Михайлович ПЕСТРЯЕВ*

15.04.2015

Адрес: 450062 Уфа, ул. Космонавтов, д.1, УГНТУ, каф. физики;

E-mail: physics_usptu@mail.ru;

Тел: 8-(347)-2420718

Подпись доц. Пестряева Е.М. удостоверяю.

*Проректор по научной и инновационной работе
ФГБОУ ВПО УГНТУ, профессор*





Р.А. ИСМАКОВ