

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу БУБОН Тетяни Леонідівни
«Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки
подвійної спіралі ДНК», представлену на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 10 «Природничі науки»
за спеціальністю 104 «Фізика та астрономія»

Біологічні макромолекули, такі як ДНК, РНК та білки, у фізіологічних умовах знаходяться у водних розчинах іонів металів та інших речовин, які утворюють навколо них неоднорідну іон-гідратну оболонку, що стабілізує їхню структуру, зокрема, визначає двоспіральний характер структури ДНК. Вирішальним для повноти розуміння фізичних механізмів функціонування подвійної спіралі ДНК у живій клітині є вивчення в рамках моделей молекулярної динаміки особливостей структурної організації іон-гідратної оболонки ДНК, а саме, властивостей взаємодії як молекул води та іонів лужних металів із подвійною спіраллю ДНК, так і взаємодії безпосередньо між елементами розчину. Дослідження динаміки субодиниць такої складної системи зазвичай проводяться в рамках вивчення часів осідлого життя, стрибків, переорієнтацій та коливань. Незважаючи на те, що динаміка подвійної спіралі ДНК активно вивчається як експериментальними, так і теоретичними методами, саме коливальна динаміка молекул води та протийонів металів в різних локаціях спіралі ДНК наразі вивчена недостатньо і потребує розробки нових теоретичних підходів та проведення спеціальних комп'ютерних симуляцій. Дисертаційна робота Т.Л. Бубон відноситься саме до цього напрямку і присвячена теоретичному дослідженню властивостей та особливостей динамічної структури іон-гідратної оболонки в різних частинах подвійної спіралі ДНК, зокрема, визначенню коливальних характеристик молекул води та протийонів, що проявляються в експериментальних спектрах. Тому, робота є, без сумніву, *актуальною* і має суттєву *наукову цінність* як у фундаментальному, так і практичному аспектах. Додатковим підтвердженням цьому є зв'язок рецензованої роботи з науково-дослідною темою НАН України та двома грантовими підтримками.

Дисертаційна робота оформлена згідно з вимогами МОН України і складається з анотації, вступу, чотирьох основних розділів, висновків, списку використаних джерел та чотирьох додатків, зокрема, списку публікацій дисертанта за темою дисертації та відомостей про апробацію результатів. Загальний обсяг рукопису становить 171 сторінку друкованого тексту.

У *вступній частині* дисертації надано загальну характеристику роботи згідно з атестаційними вимогами, зокрема, обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету, основні задачі, об'єкт, предмет і методи дослідження, описано новизну одержаних результатів. Враховуючи специфіку задач та методів, розділи дисертації мають власний вступ, що позитивно впливає на сприйняття матеріалу.

У *першому розділі* наведено необхідні для розуміння матеріалу дисертації відомі дані за темою роботи, зокрема, подано особливості структури макромолекули ДНК, визначено роль іон-гідратного оточення у формуванні подвійної спіралі ДНК, надано основи методу молекулярної динаміки, проаналізовано специфіку коливальної динаміки ДНК, що проявляються в експериментальних спектрах.

У *другому розділі* розвинуто нову теоретичну модель для розрахунку частот та амплітуд трансляційних коливань молекул води в мінорному жолобі ДНК, що базується на моделі конформаційних коливань Волкова-Косевича. В рамках запропонованого дисертантом підходу було отримано аналітичні вирази для частот та амплітуд коливань структурних елементів ДНК та молекул води, проведено чисельні розрахунки та детальний аналіз результатів. Зокрема, показано, що частота таких коливань лежить у низькочастотному діапазоні спектра та залежить від нуклеотидної послідовності. Для виокремлення трансляційних мод коливань молекул води в мінорному жолобі ДНК серед інших мод, спостережних в експериментальних низькочастотних спектрах, дисертантом запропоновано два незалежні підходи: порівняльний аналіз коливальної динаміки ДНК з різним вмістом нуклеотидних пар та частотного зсуву у спектрі системи ДНК з важкою водою. Останній демонструє найменший зсув частоти коливань на 10 см^{-1} в низькочастотну область спектра в порівнянні з легкою водою, що кількісно узгоджується з відповідними експериментальними даними.

У *третьому розділі* в рамках методу атомістичної молекулярної динаміки, в результаті проведеного дисертантом комп'ютерного моделювання, отримано спектри густини коливальних станів для молекул води гідратної оболонки ДНК, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі, а саме, у зовнішній гідратній оболонці, у фосфатних групах, у головному та мінорному жолобах. Для фізичної інтерпретації мод коливань молекул води, виділених в діапазоні спектра $<400\text{ см}^{-1}$, дисертантом запропоновано ефективний підхід, що полягає в обмеженні рухів атомів гідрогену молекул води. Наочно продемонстровано, що колективна коливальна динаміка молекул води гідратної оболонки ДНК суттєво відрізняється від випадку молекул води в об'ємі, що пов'язано з

уповільненням молекул внаслідок їх взаємодії з поверхнею ДНК, як наслідок, низькочастотна мода коливань природньо зсувається у високочастотну область спектра.

Четвертий розділ присвячено вивченню динаміки коливань протийонів, ДНК та молекул води в рамках методу молекулярної динаміки. Для розрахунку відповідних коливальних спектрів дисертантом було запропоновано два незалежні підходи: на основі врахування автокореляцій швидкостей та автокореляцій дипольних моментів, окремо для атомів кожного з компонентів системи (ДНК, вода та іони). Аналіз розрахованих інфрачервоних спектрів систем ДНК з різними протийонами лужних металів, зокрема Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ та Cs^+ , показав, що вплив іонів на коливальну динаміку ДНК є несуттєвим, за винятком іонів Li^+ , що є проявом іон-фосфатних коливань та спостерігається в інфрачервоному спектрі у вигляді окремої смуги в околі 820 cm^{-1} . Важливим досягненням цього розділу є знайдена суттєва відмінність спектрів позитивно гідратованих іонів (Li^+ та Na^+) та негативно гідратованих іонів (K^+ , Rb^+ та Cs^+) в залежності від їх розташування відносно атомних груп подвійної спіралі ДНК, а також поява ізобестичної точки у коливальних спектрах молекул води гідратної оболонки протийонів, що обумовлена обмеженнями рухливості молекул води спричиненими впливом спіралі ДНК та протийонами.

Результати дисертації є новими та детально проаналізованими, а висновки достатньо обґрунтованими, що обумовлюється аналітичними оцінками та результатами комп'ютерних симуляцій (поданих на графіках та у таблицях), а також фізичним тлумаченням виявлених властивостей та закономірностей.

Основні результати дисертаційної роботи викладено у трьох публікаціях у фахових наукових журналах *Journal of Physical Chemistry B* (Q1), *European Biophysics Journal* (Q2), *European Physical Journal E* (Q3), які індексуються в базах даних Scopus та Web of Science, опробовано на шести наукових конференціях та на наукових семінарах Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України.

Достовірність роботи забезпечено коректним використанням у комплексі методів теорії твердого тіла, теорії конформаційних коливань ДНК, молекулярної динаміки, статистичної механіки, сучасних та добре апробованих програмних пакетів NAMD, GROMACS та AMBER, а також підтвердженням правильності отриманих результатів шляхом їх послідовного порівняння з даними експериментів та результатами інших авторів.

Водночас, є ряд зауважень та побажань до дисертаційної роботи:

1. У різних частинах тексту дисертації дисертантом вживаються тотожні терміни як «мінорний жолоб» та «малий жолоб», так і «головний жолоб» та «великий жолоб», які, відповідно, визначають одні і ті самі об'єкти досліджень та у свою чергу ускладнюють сприйняття матеріалу широким загалом читачів.
2. Беручи до уваги той факт, що значна частина дисертаційної роботи (розділи 3 та 4) пов'язана з комп'ютерними симуляціями в рамках методу молекулярної динаміки, дисертанту було б доцільно більш детально аргументувати вибір відповідних програмних пакетів та параметризацій силових полів для вирішення конкретних задач та застосування до певних об'єктів дослідження, додавши, наприклад, порівняльний аналіз з іншими відомими пакетами та параметризаціями, зазначивши їх переваги та недоліки. Так, не зовсім зрозуміло, чому у підрозділі 3.1 дисертації моделювання проводилося за допомогою пакету NAMD з силовим полем CHARMM36, а у підрозділі 4.1 – у пакеті GROMACS з параметризацією AMBER.
3. У роботі бажано було б подати більш детальний якісний аналіз вибору початкових та граничних умов, а також впливу макроскопічних параметрів системи, зокрема, температури, тиску, об'єму, кількості (концентрації) частинок на результати моделювання, наприклад, розглянути умови термостабільності подвійної спіралі ДНК при варіюванні температури та концентрації солей.
4. При вивченні ефектів гідратації протийонів, що взаємодіють з ДНК (розділ 4), цікаво було б порівняти результати, отримані дисертантом для моделі води TIP3P, з відповідними результатами для інших моделей, зокрема, таких, що здатні враховувати релаксацію геометрії молекул води в гідратній оболонці катіона внаслідок сильної кулонівської взаємодії.
5. У розділі 4 дисертації коливальна динаміка іон-гідратної оболонки досліджувалась на прикладі одновалентних іонів Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ та Cs^+ , хоча відомо, що іони багатовалентних металів, таких як Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$, Tb^{3+} , можуть впливати на структуру ДНК та розглядатися в ролі потенційних модуляторів біологічних функцій ДНК. Тому, цікаво було б також провести відповідні симуляції щодо з'ясування точок зв'язування таких багатозарядових іонів металу з ДНК з метою визначення їх впливу на властивості вторинної та третинної структури.

Наведені зауваження носять скоріше характер побажань для подальшої роботи і ні в якому разі не впливають на загальну високу позитивну оцінку рецензованої роботи.

Підсумовуючи, дисертаційна робота Т.Л. Бубон на тему «Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 104 «Фізика та астрономія» є завершеним науковим дослідженням, результати якого мають як фундаментальне значення для поглибленого розуміння ролі іон-гідратної оболонки у взаємодії ДНК з біологічно активними молекулами, так і практичне для інтерпретації експериментальних спектрів. У роботі та наукових публікаціях немає порушень академічної доброчесності. Вважаю, що за актуальністю, практичним значенням, обсягом досліджень та новизною результатів дисертаційна робота відповідає всім вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року, а її автор, Бубон Тетяна Леонідівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 104 «Фізика та астрономія».

Рецензент:

старший науковий співробітник
відділу теорії квантових процесів у наносистемах
Інституту теоретичної фізики
ім. М.М. Боголюбова НАН України,
кандидат фізико-математичних наук,
старший дослідник

Олексій КАПТАНЧУК