

РЕЦЕНЗІЯ
на дисертаційну роботу Бубон Тетяни Леонідівни
"МОДЕЛЮВАННЯ КОЛИВАЛЬНОЇ ДИНАМІКИ ІОН-ГІДРАТНОЇ
ОБОЛОНКИ ПОДВІЙНОЇ СПІРАЛІ ДНК",
представлену до захисту на здобуття наукового ступеня
доктора філософії за спеціальністю 01.04.02
"Теоретична фізика" (104 - Фізика та астрономія)

Дисертаційна робота Бубон Тетяни Леонідівни присвячена **актуальній** задачі вивчення особливостей іон-гідратної оболонки подвійної спіралі макромолекули дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), зокрема, дослідженню коливальної динаміки молекул води та протиіонів біля місць зв'язування з атомними групами ДНК. Для встановлення механізмів білково-нуклеїнового розпізнавання та взаємодії ДНК з біологічно активними сполуками визначальним є знання динаміки подвійної спіралі ДНК та її іон-гідратного оточення. Вирішальна роль іон-гідратної оболонки ДНК робить її дослідження ключовим для розуміння фізичних механізмів функціонування самої макромолекули, що і зумовлює актуальність даної роботи. В цих задачах особливо корисними є методи комп'ютерного моделювання, які і були використані автором для досягнення поставленої мети. Проведено великий об'єм комп'ютерних обчислень, результати яких систематизовано, проаналізовано і порівняно з наявними експериментальними даними.

Дисертаційна робота складається зі Вступу, чотирьох розділів, списку використаних джерел та чотирьох додатків. На початку роботи наведено список публікацій автора за темою дисертації, а також відомості про апробацію результатів.

У Вступі дається загальна характеристика дисертації та обґрунтовується актуальність теми, а також робиться огляд літератури з досліджуваних питань. Тут обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету, об'єкт, предмет та головні задачі дослідження. Описано методи, новизну та практичне значення дослідження, а також зв'язок роботи з тематикою досліджень Інституту, в якому виконана ця робота.

У першому Розділі описано особливості структури подвійної спіралі ДНК та роль води і протиіонів у формуванні подвійної спіралі ДНК в розчині, а також структура та динаміка іон-гідратної оболонки ДНК. В другій половині 1-го Розділу описано особливості коливальної динаміки ДНК, що проявляються в експериментальних спектрах, та метод класичної молекулярної динаміки в застосуванні для дослідження динаміки іон-гідратної оболонки.

У другому Розділі досліджено динаміку молекул води поблизу ДНК у термінах часу осідлого життя, часу переорієнтацій та періоду коливань. Детально описана модель, обґрунтовано вибір параметрів та розраховано низькочастотні коливання молекул води в мінорному жолобі ДНК. Важливою частиною цього розділу є порівняння отриманих результатів з відомими експериментальними даними. Зокрема, показано, що частоти трансляційних коливань молекул води в мінорному жолобі подвійної спіралі залежать від нуклеотидної послідовності і знаходяться в діапазоні від 160 до 220 см^{-1} , що узгоджується з наявними експериментальними даними. На завершення розділу вивчено вплив важкої води на коливальну динаміку молекул води у мінорному жолобі ДНК.

У третьому Розділі досліджено колективні коливання молекул води в іон-гідратній оболонці ДНК та води у віддалених від ДНК областях (так званої об'ємної води). На основі проведеного молекулярно-динамічного дослідження низькочастотних спектрів молекул води показано, що коливальна динаміка молекул води біля поверхні ДНК якісно відрізняється від води в об'ємній фазі. Автор показала, що низькочастотні коливальні спектри об'ємної води в області $<300\text{ см}^{-1}$ можна описати п'ятьма коливальними модами, порівняно з водою біля поверхні ДНК, коли одна з мод, а саме та, яка характеризує симетричні розтяги водневих зв'язків ($\sim 150\text{ см}^{-1}$), відсутня. В завершення Розділу зроблено узагальнений огляд особливостей коливальної динаміки води.

В четвертому Розділі, присвяченому вивченню ефектів іонів лужних металів в динаміці коливань іон-гідратної оболонки ДНК, описано особливості числового методу молекулярно-динамічних розрахунків для відповідних симуляцій та обґрунтовано вибір параметрів систем сольових розчинів, а також методи аналізу числових результатів. Розраховано інфрачервоні спектри систем ДНК у різних розчинах солей хлоридів та інфрачервоний спектр власне ДНК та розчину. Розділ завершується наведенням результатів моделювання динаміки протиіонів лужних металів, локалізованих у різних областях ДНК, та динаміки молекул води в гідратній оболонці протиіонів лужних металів. На основі цих результатів виділено особливості динаміки протиіонів лужних металів та молекул води гідратної оболонки ДНК. Показано, що вплив протиіонів на коливання атомних груп ДНК є незначним, за винятком протиіони Li^+ , які мають істотний вплив на коливання атомних груп ДНК. Автор пояснює таку різницю тим, що протиіони Li^+ активно взаємодіють з фосфатними групами остова подвійної спіралі. Проведені методом молекулярної динаміки розрахунки показали наявність моди іон-фосфатних коливань Li -ДНК, що спостерігається в інфрачервоному спектрі у вигляді окремої смуги біля 820 см^{-1} . Розраховані спектри порівняно з експериментальними даними та продемонстровано якісне узгодження цих результатів.

Отримані в дисертаційній роботі результати підсумовано у вигляді висновків у заключному Розділі «Висновки», які згруповано у вигляді шести основних результатів.

Список використаних джерел містить 202 одиниці. За темою дисертації опубліковано три роботи в міжнародних журналах кварталів Q1, Q2 та Q3. Матеріали дисертації доповідалися на шести конференціях в Україні та за кордоном, а також на семінарах Інституту.

Серед отриманих в роботі результатів найбільш важливими вважаю такі:

1. Розраховано частоти трансляційних коливань молекул води в мінорному жолобі подвійної спіралі ДНК. Встановлено, що вони знаходяться в діапазоні від 160 до 220 см^{-1} , що узгоджується з наявними експериментальними даними. Встановлено їх залежність від нуклеотидної послідовності.

2. Отриманий результат, який показує, що частоти коливань протиіонів, розташованих біля ДНК, зміщуються в високочастотну область спектра порівняно з тими іонами, що знаходяться в об'ємі. Зокрема, це має місце для негативно гідратованих протиіонів, серед яких іони K^+ , Rb^+ та Cs^+ у мінорному та головному жолобах ДНК.

3. Вважаю також особливо важливим результат зі встановлення моди іон-фосфатних коливань Li -ДНК в інфрачервоному спектрі у вигляді окремої смуги біля 820 см^{-1} .

4. Дисертація містить велику кількість літературної і довідкової інформації стосовно досліджуваних об'єктів. Ця інформація доповнена власними даними, чітко

систематизована і може бути використана ще як і довідник, що теж є важливим результатом дисертанта.

В той же час робота викликає низку зауважень. Серед них найбільш важливими вважаю наступні.

1. Проведені дослідження виконано для системи зі скінченною довжиною ділянки молекули ДНК та скінченного числа молекул води і іонів одного конкретного типу. Для уникнення так званих ефектів граничного розміру системи використано періодичні граничні умови, що наближено відтворюють властивості об'єму. Це зумовлює той факт, що отримані результати стосуються виключно відповідних розчинів. При цьому зовсім незрозуміло, яке це має відношення до властивостей відповідних явищ у біологічній клітині, в якій об'ємної води взагалі немає, а сама молекула ДНК має глобулярну структуру.

2. Як впливатиме наявність іонів іншого типу на отримані результати? Адже в біологічній клітині завжди присутні різні іони. Крім того, характер гідратації іонів має суттєвий вплив на впорядкування та динаміку молекул води гідратної оболонки подвійної спіралі, що, своєю чергою, впливає на функціонування ДНК, а тому ці процеси залежать і від наявності та розташування різних типів іонів.

3. В той час, як коливання остова ДНК мають несуттєвий вплив на коливання молекул води, незрозуміло, чи можна нехтувати коливаннями нуклеозидів при вивченні динаміки води, бо в роботі нуклеозиди моделювалися як маятники, що здійснюють коливання як єдина маса навколо остова.

4. В роботі молекули води в гідратному хребті мінорного жолоба ДНК представлені у вигляді точкових мас, тому орієнтація атомів водню (автор вживає термін гідроген) не враховувалась. Але можна очікувати, що у жолобах основну роль відіграє енергія електричної взаємодії і тому хотілося б мати обґрунтування вибраної моделі.

В той же час зауважу, що зроблені зауваження ніякою мірою не впливають на достовірність результатів та не зменшують їх вагомість. Дисертація написана чіткою мовою, в неї включені якісні ілюстрації та дані пояснення до них, кожен розділ містить підсумки, що значно полегшує її читання та сприйняття результатів.

На основі вище викладеного вважаю, що дана робота виконана на високому теоретичному рівні і являє собою цілісну й завершену наукову працю, в якій отримано низку нових важливих результатів, що стосуються актуальних задач фізики ДНК, які мають як теоретичне, так і прикладне значення. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів засвідчуються вибором відповідних сучасних методів, фізичним аналізом результатів та узгодженням з результатами експериментів. Обсяг проведених досліджень та особистий внесок автора не викликають сумніву. Стиль та оформлення дисертації відповідають нормам наукової літератури.

В завершення відзначу, що актуальність та достатньо високий рівень проведених досліджень, а також значення та достовірність отриманих результатів свідчать про те, що дисертація «Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК» відповідає всім вимогам нормативних документів Міністерства освіти і науки України та Кабінету Міністрів України щодо дисертацій, поданих на здобуття ступеня доктора філософії, в тому числі наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог щодо 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», затвердженої постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2012 р., а її автор Бубон Тетяна Леонідівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 104 – фізика та астрономія.

Рецензент:

Завідувач відділу теорії нелінійних
процесів в конденсованих середовищах
Інституту теоретичної фізики
ім. М.М. Боголюбова НАН України,
доктор фіз.-мат. наук,
старший науковий співробітник

Лариса БРИЖИК