

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертаційну роботу **Бубон Тетяни Леонідівни**
“Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки
подвійної спіралі ДНК”
представлену до захисту на здобуття ступеня доктора філософії
за спеціальністю 104-фізика та астрономія

Розуміння процесів взаємодії біологічно важливих макромолекул з навколишніми молекулами, зокрема - води та іонами, є ключовим для пояснення механізмів функціонування ДНК у клітині, що робить дослідження іон-гідратної оболонки надзвичайно важливим. На ранніх етапах вивчення структури подвійної спіралі було встановлено, що молекули води та катіони лужних металів відіграють вирішальну роль не лише у формуванні та стабілізації структури ДНК, але й у регуляції її взаємодії з біологічно активними молекулами. Водночас дослідження фізичних властивостей, динаміки та структури іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК на сьогодні лишається актуальним, про що свідчить велика кількість нових теоретичних та експериментальних результатів, які з'являються щороку в цій галузі.

Одним із підходів для вивчення властивостей систем з біологічними макромолекулами, зокрема з ДНК, є спектроскопічні методи дослідження, в спектрах яких проявляються характерні коливальні моди досліджуваної системи. Однак, детальний опис і аналіз характеру спостережуваних мод, зокрема тих, які пов'язані з колективними коливаннями ДНК та зв'язаних молекул води та іонів системи, все ще залишається розвинутим недостатньо. Однією з причин цього є багатокomпонентність, притаманна цим системам, яка ускладнює виокремлення внеску міжмолекулярних інтерфейсів у їхніх експериментально спостережуваних спектрах. Тому для розуміння специфічних властивостей іон-гідратної оболонки ДНК є необхідною розробка нових фізичних моделей та проведення комп'ютерних симуляцій.

В дисертації Бубон Тетяни Леонідівни детально досліджується коливальна динаміка іон-гідратної оболонки ДНК. Зокрема, за допомогою підходів теоретичної фізики, комп'ютерного моделювання методом молекулярної динаміки та спеціалізованих методик аналізу одержаних траєкторій, вивчається динаміка молекул води та катіонів лужних металів, локалізованих у різних областях подвійної спіралі (фосфатні групи, мінорний та головний жолоби). Одержані дані порівнюються з

результатами, отриманими для об'ємного розчину. Результати цієї роботи мають важливе практичне значення для інтерпретації спектроскопічних експериментів, пов'язаних із дослідженням макромолекули, а також для розширення розуміння коливальної динаміки таких багатокомпонентних системи як ДНК-вода-іони.

Подана до захисту дисертаційна робота представлена вперше і складається зі вступу, чотирьох розділів, основних висновків та чотирьох додатків.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, показано зв'язок з науковими планами та темами Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова, сформульовано мету та задачі дослідження, визначено основні отримані результати, вказано методи, апробацію результатів та особистий внесок здобувача.

У першому розділі роботи надано огляд літератури, пов'язаної із темою дисертації. Описані відомі дані щодо структури та динаміки іон-гідратної оболонки, а також її роль у формуванні подвійної спіралі ДНК. У четвертому підрозділі розділу коротко описано підхід, специфічний для опису конформаційної динаміки ДНК. На його базі якого в оригінальній частині дисертації здобувачем розвинуто модель для розрахунку частот коливань води.

У другому розділі дисертації автором було запропоновано модель трансляційних коливань молекул води, локалізованих в мінорному жолобі подвійної спіралі ДНК. У рамках запропонованого підходу було аналітично розраховано частоти та амплітуди коливань структурних елементів ДНК та молекул води. Із отриманих результатів було показано, що частота трансляційних коливань молекул води в жолобі ДНК моделюється її нуклеотидною послідовністю.

У третьому розділі за допомогою методу молекулярної динаміки було досліджено коливальну динаміку молекул води, які знаходяться в різних областях іон-гідратної оболонки ДНК. Були розраховані та проаналізовані спектри густини коливальних станів молекул води, які знаходяться біля поверхні ДНК, а також у об'ємі водного розчину без домішок. Як висновок із проведеного аналізу було показано, що коливальна динаміка молекул води у гідратній оболонці ДНК та в розчині без домішок суттєво відрізняються, що проявляється у формі розрахованих спектрів та у затуханні моди симетричних розтягів міжмолекулярних водневих зв'язків.

У заключному, четвертому розділі роботи на базі різних підходів, а саме - аналізу кореляційних функцій швидкостей та дипольних моментів за молекулярно-динамічними траєкторіями досліджено коливальну динаміку ДНК та молекул води за присутності різних іонів лужних металів (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ та Cs^+) у змодельованих системах. Було вивчено вплив характеру гідратації іонів та ділянки подвійної спіралі ДНК на коливальну динаміку іонів. Додатково було розглянуто динаміку молекул води в гідратній оболонці досліджених протійонів, де було виявлено вплив як іонів, так і ДНК на коливання води, що проявляється у вигляді ізобестичної точки в розрахованих спектрах.

У висновках узагальнюються основні результати, отримані в дисертації. Зокрема, у дисертації новими результатами є такі:

1. Одержання коливальних спектрів та визначення коливальної динаміки молекул води у різних областях іон-гідратної оболонки ДНК. Виявлено особливу роль мінорного жолоба ДНК у коливальній динаміці іон-гідратної оболонки ДНК.

2. Докладно проаналізовано вплив різних іонів на коливальну динаміку атомних груп ДНК у інфрачервоних спектрах ДНК, солей іонів лужних металів та молекул води в рамках методу молекулярної динаміки. Визначено зміни у коливальних модах фосфатних груп, спричинені йонами літію.

3. Зафіксовано відмінності у формі коливальних спектрів густини коливальних станів йонів лужних металів навколо ДНК та у водному розчині, зумовлені для іонів різним характером їх гідратації. Показано залежність їх коливальної динаміки від розташування навколо подвійної спіралі.

4. На основі аналізу отриманих спектрів густини коливальних станів для молекул води гідратної оболонки іонів лужних металів виявлено існування ізобестичної точки в околі частоти 70 см^{-1} у спектрах для першої гідратної оболонки різних іонів лужних металів, яка вказує на обмеження коливань молекул води поверхнею ДНК та іонів.

Науковий рівень і якість отриманих результатів дисертації та належний обсяг проведених досліджень *не викликають* сумніву. Однак, на мою думку, можна висловити наступні **зауваження** до роботи:

1. Розглянута у другому розділі теоретична модель розглядає коливання частинок як гармонічні, причому силові сталі визначаються із потенціалу

середньої сили (наприклад, в формулі (2.32)), одержаного у результаті моделювання системи методом молекулярної динаміки. У зв'язку з цим, не зрозуміло, по-перше, чи підтверджують траєкторії, одержані в такому моделюванні, припущення про те, що коливання можна вважати гармонічними, а також - чи можна вважати, що характерний час описуваного коливального руху є значно більшим за інші характерні часи, по яких відбувалося усереднення при знаходженні потенціалу середньої сили.

2. Оскільки частоти коливань, що аналізувалися в розділах 3 та 4 роботи, були знайдені на основі автокореляційних функцій, які, своєю чергою, обчислювалися як результат усереднення по вибірці зі скінченої кількості траєкторій, то чи можливо в рамках такого підходу визначити довірчі інтервали або інші статистичні характеристики, які вказували б, яка величина різниці для частот, знайдених для двох різних систем, вже вказує на існування певного ефекту, а яка є лише проявом стохастичного характеру теплового руху частинок?

3. Чи зміниться розглянута в моделі, проілюстрованій на рис. 3.6, класифікація або інтерпретація коливальних мод, якщо врахувати, що в реальній системі такі тетраерди не є ізольованими системами, а взаємодіють з іншими частинками системи? Чи коректно було б застосувати для деяких із розглянутих в цій моделі тетраедричних структур квантово-хімічні обчислення для отримання їх рівноважної структури та подальшого визначення нормальних коливань задля їх подальшої класифікації та безпосереднього співставлення з запропонованими модельними уявленнями? Чи розглядалися такі задачі в існуючій літературі?

4. Хоча в роботі підкреслюється важливість отриманих даних щодо коливальної динаміки досліджених систем для розуміння особливостей перебігу біологічних процесів на молекулярному рівні, в роботі відсутні приклади таких процесів та тих їхніх аспектів, опис яких передбачає залучення отриманих в роботі даних про коливальну динаміку.

5. У тексті роботи присутні деякі неточності або незначні одруківки, зокрема: у формулі (1.5) використано " $\partial^2 t$ " замість " ∂t^2 "; результат у формулі (2.27) може бути комплексно-значним, що не відповідає фізичному змісту потенціальної енергії; у формулі (3.2) результат підсумовування має індекс " i " попри те, що підсумовування проводилося по цьому ж індексуються; у формулі (2.15) " n " використано як номер

розв'язку та як множник біля проекції хвильового вектора, проте не біля частоти коливань.

Проте висловлені зауваження не впливають на мою загальну позитивну оцінку дисертації. Результати, представлені в дисертації, опубліковані в трьох статтях у провідних реферованих наукових журналах (European Physical Journal E, European Biophysics Journal, Journal of Physical Chemistry B), які індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science. Результати роботи та їх апробація на наукових конференціях відповідають умовам пункту 8 “Порядку присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою № 44 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року. Вважаю, що дисертація Бубон Тетяни Леонідівни *“Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК”* відповідає спеціальності “104-фізика та астрономія” та вимогам “Порядку присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою № 44 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року. Порухень академічної доброчесності в дисертації та в наукових працях, у яких було представлено результати дисертації, мною не виявлено. Надана робота заслуговує на позитивну оцінку, а її автор, Бубон Тетяна Леонідівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю “104-фізика та астрономія”.

Доктор фізико-математичних наук,
доцент кафедри молекулярної фізики
фізичного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
НІКОЛАЄНКО Тимофій Юрійович