

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени доктора физико-математических наук
Кручинина Никиты Юрьевича
на тему «Формирование структуры и конформационная динамика полимерных цепей на поверхности адсорбентов, включая поверхности нанотел»
по специальности 1.3.8 - Физика конденсированного состояния**

Диссертационная работа Кручинина Н.Ю. посвящена исследованию конформаций макромолекулярных цепей, адсорбированных на поверхности нанообъектов различной формы, а также воздействию на конформации макромолекул пептидной природы электрических зарядов, распределенных на поверхности нанообъекта, в том числе, индуцированных под воздействием внешнего электромагнитного поля.

Данные исследования являются актуальными, так как развивают методы молекулярного моделирования на новый тип гибридных наносистем. В диссертации рассмотрены наносистемы, состоящие из наночастиц различной формы с адсорбированными на их поверхности макромолекулярными цепями, конформацией которых можно управлять воздействием электромагнитного поля. Такие гибридные системы, в принципе, могут быть использованы для проектирования разнообразных сенсоров, например, датчиков на основе эффекта поверхностного плазмонного резонанса или эффекта гигантского комбинационного рассеяния (в случае использования золотых или серебряных НЧ), в сенсорах, основанных на использовании переноса энергии между нанообъектами и др.

Научная новизна. В диссертации развит методический подход к моделированию оригинального класса нанобиосистем и проведено моделирование ряда новых гибридных систем, которые до настоящего времени не были подробно изучены методами молекулярной динамики. Исследована конформационная релаксация и получены распределения плотности атомов полипептидов на поверхности наночастиц различной формы. Исследованы конформационные изменения полиамфолитных и однородно заряженных макромолекул пептидной природы на заряженных поверхностях плоской, цилиндрической, сферической и сфероидальной формы. Исследована перестройка конформационной структуры полиэлектролитов на поверхности наночастиц, поляризованных во внешнем однородном электрическом поле, а также во внешнем переменном электрическом поле. Получены распределения плотности атомов адсорбированных макроцепей с разными распределениями заряженных звеньев. Исследовано изменение формы макромолекулярной опушки в зависимости от напряженности внешнего электрического поля. Исследована перестройка конформационной структуры полиамфолитных и однородно заряженных полипептидов на поверхности цилиндрической наноструктуры при вращении вокруг оси вектора поляризующего электрического поля в зависимости от распределения заряженных звеньев в макроцепи.

Научная и практическая значимость работы. Полученные результаты могут быть, в принципе, использованы при проектировании сенсоров на основе эффектов поверхностного плазмонного резонанса, в нанозондах с регулируемыми или переключаемыми под воздействием электрического поля параметрами, при разработке специализированных датчиков и иных наноустройств.

Краткая характеристика основного содержания диссертации. Результаты диссертационного исследования в полной мере представлены на 28 научных международных и Всероссийских конференциях. По теме диссертации опубликовано 32 статьи, из них 26 в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science и Scopus.

Диссертация состоит из 7 глав.

В первой главе представлен литературный обзор по тематике исследования. Описан метод молекулярно-динамического моделирования, статистический подход описания конформационной структуры макромолекул на адсорбирующей поверхности, кинетика диффузионно-контролируемых бимолекулярных фотореакций в приповерхностном слое наночастицы с адсорбированной макромолекулой.

Во второй главе представлены результаты исследования адсорбции макромолекулярных цепей, адсорбированных на плоской поверхности кристалла. Произведено молекулярно-динамическое моделирование полиамфолитов на заряженной поверхности золота, в том числе при наличии атомарных металлических кластеров в структуре макроцепи.

Третья глава посвящена исследованию перестройки конформационной структуры на поверхности сферической наночастицы. Были исследованы изменения конформационной структуры полиэлектролитов на поверхности сферической золотой наночастицы однородно заряженной, а также поляризованной в однородном электрическом поле. Также описана математическая модель перестройки конформаций гауссовой цепи на поверхности поляризованной сферической наночастицы.

Четвертая глава посвящена исследованию конформационных изменений макромолекул на поверхности цилиндрической наноструктуры. Были рассмотрены случаи однородного распределения заряда по поверхности цилиндра и поперечной поляризации во внешнем однородном электрическом поле. Также представлена математическая модель формирования макромолекулярной опушки на поверхности цилиндрической структуры.

Пятая глава посвящена исследованию конформационных изменений полиэлектролитов, адсорбированных на поверхности вытянутого или сплюснутого металлического наносфероида, в том числе несущих избыточный электрический заряд. Также рассмотрен случай адсорбции полиамфолитных и однородно заряженных полипептидов на поверхности вытянутой и сплюснутой сфероидальной наночастицы, поляризованных во внешнем однородном электрическом поле. Представлена математическая модель конформаций полиэлектролитной макроцепи на поверхности заряженного или поляризованного вдоль оси вращения металлического наносфероида.

В шестой главе было проведено исследование изменений конформационной структуры полиамфолитных полипептидов на поверхности наночастиц различной формы при периодическом изменении во времени их полярности. Также представлены результаты исследования изменений конформаций полиэлектролитных макромолекул на поверхности цилиндрической наноструктуры при вращении вокруг оси вектора поляризующего электрического поля.

Седьмая глава посвящена исследованию перестройки конформационной структуры однородно заряженных полипептидов на поверхности противоположно заряженной наночастицы в переменном электрическом поле. Были рассмотрены случаи сферической, вытянутой и сплюснутой сфероидальной формы. Исследован характер изменения конформаций полипептида в зависимости от доли заряженных звеньев макроцепи при различных зарядах наночастицы и различных значениях амплитуды вектора напряженности электрического поля.

По диссертации можно сделать целый ряд замечаний.

1. При обсуждении методических вопросов расчета молекулярно-динамических траекторий автор, на наш взгляд, в ряде мест допускает не совсем точные и (или) устаревшие трактовки отдельных вопросов, связанных с термостатами. Так, при обсуждении термостата Андерсена (это один из худших вариантов термостата и в настоящее время практически не применяется) упущен принципиальный момент, связанный с особенностями обмена энергией и импульса с виртуальными частицами. В результате, этот термостат по смыслу становится у автора мало отличимым от столкновительного термостата Балабаева и Лемака, который по физическому содержанию является одним из лучших термостатов и на который ссылка отсутствует.

2. Автор, на наш взгляд, неверно трактует особенности применения термостата Нозе-Гувера. Этот термостат не дает канонического распределения молекул по энергиям, а приводит (как было показано Phys.Rev. E. 2004. V.70. 046130. DOI:10.1103/PhysRevE.70.046130) к осцилляциям кинетической энергии частиц. Кроме того, при обсуждении качества термостатов нужно иметь ввиду не только воспроизводство распределения Максвелла по скоростям, но и возникновение нефизических эффектов в динамике.

3. Автор не приводит в тексте диссертации всех значимых параметров протоколов моделирования. Длины траекторий по непонятной причине указаны только для некоторых систем.

4. Автор, на наш взгляд, не должен был трактовать используемые наночастицы как металлические. Дело в том, что в используемых силовых полях отсутствуют специальные термы, которые возникают при взаимодействии молекул с металлами. Например, кулоновские взаимодействия зарядов на атомах с их зеркальными отражениями в металле. Возможно, об этом не сказано явно в диссертации.

5. Автор трактует полученные распределения атомной плотности над поверхностью наночастиц как равновесные. Однако, для такого утверждения, исходя из текста работы, нет достаточных оснований. Утверждения такого рода должны проверяться путем постановки специальных численных экспериментов. Автор, по-видимому, считает, что используемая в ряде расчетов стартовая

температура 900К гарантирует достижение равновесия. Длины траекторий при этом не всегда указываются, но по косвенным признакам это обычно порядка 10нс. Достаточно просто можно показать, что за 10 нс пептид длиной 100 остатков явно не успевает просканировать все конфигурационное пространство достаточное число раз, чтобы можно было говорить о равновесии. Поэтому мы полагаем, что полученные распределения можно использовать как оценочные, но при их трактовке нужно соблюдать осторожность.

Кроме того, автор в качестве стартовых конформаций полипептида использует три варианта случайных конформаций. Нам представляется, что в данном случае было бы методически более правильно рассматривать в качестве начальных конфигураций несколько определенных типов структуры (развернутая, альфа спираль и т.д.), когда можно было бы контролировать результат деформации структуры вследствие динамических эффектов у поверхности и под действием ЭМИ.

6. На зависимостях плотности атомных групп от расстояния до поверхности виден четкий максимум, который соответствует плотности примерно 60 аем/нм^3 . Мы бы полагали, что такой результат должен был бы в работе получить более четкие трактовки и обсуждение. Так как процесс происходит в жидкой воде, плотность которой составляет примерно 600 аем/нм^3 (это в 10 раз больше), то мы имеем дело с раствором (локально порядка 10М). Было бы интересно и полезно вытащить из траекторий локальные кинетические свойства такого раствора. В целом, имеются и другие ситуации, когда возможности, которые дает молекулярная динамика не используются.

7. При моделировании автор использует термостат Берендсена, хотя во введении отмечает его известные недостатки. В качестве поддержки выбора выдвинута мысль о том, что при этом быстрее происходит релаксация системы в более глубокие минимумы энергии. Нам этот тезис кажется весьма спорным. Релаксация в физически некорректную область конфигураций это явно не то, что нужно. В последние годы при моделировании такого рода систем предпочтение отдается обычно ланжевенковскому термостату. Методически было бы полезным и правильным сравнение результатов для различных термостатов.

8. Автор, на наш взгляд, не совсем точно ассоциирует моделируемые системы с конкретными физическими и химическими объектами. Так, используя НЧ, полученные из атомов золота с соответствующей кристаллической решеткой автор считает эти частицы металлическими (золотыми). Вместе с тем, описываемые силовые поля не отражают металлический характер этих частиц. При проведении аналитических расчетов и выводе формул в данной работе было бы необходимо принять во внимание наличие проводимости у металлических НЧ и комплексный характер значений их диэлектрической проницаемости. В явном виде мы этого в тексте не находим.

9. При изложении динамики системы во вращающемся ЭМ поле автор не приводит данных о напряженности электрического поля и состоянии (составе) среды, в которой наблюдаются описываемые динамические эффекты. По нашим оценкам, при реальных напряженностях электрического поля от лабораторного источника СВЧ излучения, реальных зарядах на атомах полипептида и использовании, например, водной среды эффекты, описанные в выводе 9 в полном объеме вряд ли возможны. Во всяком случае, эта часть исследования

должна была бы быть описана более аккуратно с указанием всех параметров и протоколов моделирования.

10. Есть ряд неудачных выражений типа "кубическая коробка", "высотные зависимости" и пр.

Сделанные замечания не означают отрицательного отношения оппонента к данной докторской диссертации в целом. Большое число наших замечаний связано со сложностью и новизной моделируемых систем. Диссертант, фактически, создал новое направление в моделировании нанобиосистем - моделирование гибридных объектов в адсорбционном силовом поле наночастиц. Мы также весьма положительно относимся к той части диссертации, где автор развивает аналитические подходы к описанию свойств такого рода систем и демонстрирует высокую квалификацию при использовании сферических и цилиндрических спецфункций. Использование аналитических результатов для интерпретации численных экспериментов является сильной стороной данной работы.

Принимая во внимание как достоинства диссертации, так и отмеченные выше недостатки считаю, что диссертация Н.Ю. Кручинина отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.3.8 - Физика конденсированного состояния (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно п. 3.1 этого Положения.

Таким образом, соискатель Кручинин Никита Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.3.8 - Физика конденсированного состояния.

Официальный оппонент: доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова Шайтан Константин Вольдемарович.

Контактные данные: тел.: +7 495-939-27-76, e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена докторская диссертация: 03.01.02 - Биофизика.

Адрес места работы: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Биологический факультет МГУ.

07 ноября 2023 года

К.В. Шайтан

Подпись сотрудника биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Шайтана К.В. заверяю

Ученый секретарь биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Е.В. Петрова