

Заключение диссертационного совета МГУ.015.5

по диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

Решение диссертационного совета от «13» марта 2025 г. №4

О присуждении Ивонцину Леониду Андреевичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Молекулярно-динамическое моделирование протонных полуканалов бактериальной F_0F_1 -АТФсинтазы» по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите диссертационным советом 19 декабря 2024 г., протокол № 10.

Соискатель – Ивонцин Леонид Андреевич 1994 года рождения, в 2018 году соискатель окончил магистратуру Инженерно-физического института биомедицины Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ» по специальности 03.04.02 «Физика».

В настоящее время соискатель работает научным сотрудником в Секторе математического моделирования и статистической обработки результатов «НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии».

Диссертация выполнена в Секторе математического моделирования и статистической обработки результатов «НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии».

Научный руководитель – кандидат физико-математических наук, доцент, Нарциссов Ярослав Рюрикович, заведующий Сектором математического моделирования и статистической обработки результатов «НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии».

Официальные оппоненты:

Коваленко Илья Борисович, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

Фенюк Борис Александрович, доктор биологических наук, заместитель директора Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

Толстой Петр Михайлович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой физической органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высоким уровнем компетентности в области диссертационного исследования и наличием соответствующих публикаций в ведущих российских и международных журналах.

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» (в скобках приведен импакт-фактор журнала; объём публикации в печатных листах/вклад автора в печатных листах):

1. **Ivontsin L.A.**, Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Simulation of proton movement in F_0F_1 -ATP synthase by quantum-mechanical approach // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2017. – Vol. 784. – P. 012021. – DOI: 10.1088/1742-6596/784/1/012021 (IF SJR: 0,18; 0,58/0,41 п. л.).
2. **Ivontsin L.A.**, Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Quantum-mechanical analysis of amino acid residues function in the proton transport during F_0F_1 -ATP synthase catalytic cycle // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2017. – Vol. 917. – P. 042004. – DOI: 10.1088/1742-6596/917/4/042004 (IF SJR: 0,18; 0,55/0,39 п. л.).
3. **Ивонцин Л.А.**, Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Оценка чувствительности процесса протонного транспорта через полуканал АТФ-синтазы к изменениям трансмембранного потенциала // *Молекулярная медицина*. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 20-26. – DOI: 10.29296/24999490-2019-03-04 (ИФ РИНЦ: 0,44; 0,89/0,63 п. л.).
4. **Ivontsin L.A.**, Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Insights on the proton translocation pathways in F_0F_1 -ATP synthase using molecular dynamics simulations // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2022. – Vol. 717. – P. 109135. – DOI: 10.1016/j.abb.2022.109135 (IF WoS: 3,8; 1,20/0,84 п. л.).
5. **Ivontsin L.A.**, Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Membrane lipid composition influences the hydration of proton half-channels in F_0F_1 -ATP synthase // *Life*. – 2023. – Vol. 13, № 9. – P. 1816. – DOI: 10.3390/life13091816 (IF WoS: 3,2; 1,38/0,97 п. л.).
6. **Ivontsin L.A.**, Mashkovtseva E.V., Nartsissov Y.R. Molecular dynamics simulations of the mutated proton-transferring α -subunit of *E. coli* F_0F_1 -ATP synthase // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 10. – P. 5143. – DOI: 10.3390/ijms25105143 (IF WoS: 4,9; 1,60/1,12 п. л.).

На автореферат диссертации поступило 5 дополнительных отзывов, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований:

1. Установлена последовательность полярных аминокислотных остатков и молекул воды, формирующих путь переноса протона в полуканалах бактериальной F₀F₁-АТФсинтазы.
2. Показано, что входной полуканал имеет комбинированную структуру, включающую в себя полость в белковой α -субъединице, ограниченную трансмембранными α -спиралями TMC1-4, и последовательность консервативных аминокислотных остатков (aGlu219, aAsp119, aHis245, aAsn214, aGln252) со структурными кластерами молекул воды около cAsp61. При этом выходной полуканал представляет собой ограниченное пространство, экспонированное в цитоплазму, расположенное между TMC5-6 α -субъединицы и TMC2 ϵ -субъединицы.
3. Определены области локализации трех консервативных структурных кластеров молекул воды (W1-W3), необходимых для замыкания цепи переноса протона. Обнаружены устойчивые пространственные положения (SP) боковых групп существенных аминокислот (aAsn214, aGln252) α -субъединицы, переключение между которыми обеспечивает непрерывность протонного транспорта.
4. С помощью мутационного анализа выявлено, что замены некоторых полярных остатков входного полуканала приводят к значительным изменениям гидратации, вплоть до полного исчезновения кластеров молекул воды W1-W3, и как следствие, разрыву цепи переноса протона.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. При молекулярно-динамическом моделировании белка в составе гомогенной мембраны, состоящей из фосфотидилхолина (PC), во входном полуканале определены области локализации трех структурных кластеров молекул воды (W1-W3), необходимых для замыкания цепи переноса протона. Кластер W1 наблюдается около cAsp61, W2 расположен между aAsp119 и aHis245, а кластер W3 обнаруживается вблизи aGlu219.
2. Наличие кардиолипина в мембране увеличивает гидратацию полуканалов и оказывает влияние на функциональные элементы белковой структуры АТФсинтазы *E. coli*. Наблюдается уменьшение расстояний между aGlu219 и aAsp119/aHis245, а также aGln252 и cAsp61 менее 3 Å.
3. Во всех рассмотренных составах модельных мембран наблюдаются устойчивые пространственные положения боковых групп существенных аминокислотных остатков

(aAsn214, aGln252) α -субъединицы, обозначенные как SP1, SP2, SP3. Изменение локализации положения боковой группы aAsn214 в SP1 или SP3 является необходимым условием для обеспечения протонного транспорта.

4. Мутации существенных полярных остатков входного полуканала приводят к изменениям гидратации. При замене консервативного aArg210 на Ala, Lys наблюдается формирование непрерывного пространства трансмембранного канала, заполненного мобильными молекулами воды. Остатки aHis245 и aAsn214 являются критическими для процесса протонного транспорта, их замены на неполярные аминокислоты приводят к разрыву предполагаемого пути переноса, а молекулы воды или боковые группы соседних полярных остатков не могут заменить их.

На заседании 13 марта 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Ивонцину Л.А. ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика», участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 16, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета
д.б.н., проф., академик РАН

Рубин Андрей Борисович

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.ф.-м.н.

Фурсова Полина Викторовна

13.03.2025