

ОТЗЫВ

официального оппонента Неелова Игоря Михайловича на диссертацию Клинова Артема Павловича «Моделирование одномерных наноструктур: ксенонуклеиновые кислоты и графеновые наноленты», представленной на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения.

Работа Клинова А. П. посвящена изучению низкоразмерных наноструктур: двойных спиралей ксенонуклеиновых кислот (ксеноНК) и графеновых нанолент на подложке. Особый интерес к ксеноНК – синтетическим полинуклеотидам с отличным от природных ДНК и РНК остовом, связан с их применением в терапии в качестве антисмысловых олигонуклеотидов. Такие олигомеры при попадании в клетку связываются с комплементарной последовательностью молекулы-мишени РНК, что позволяет регулировать работу генов. Хотя различные варианты ксеноНК разрабатываются многими научными группами в течение последних десятилетий, лишь в последнее время стали появляться успешные попытки применения олигомеров ксеноНК в качестве лекарств в терапии. В связи с этим, поиск новых остовов ксеноНК, исследование их структуры и физических свойств является актуальной научной задачей.

Не меньшую важность представляет изучение структуры уже синтезированных ксеноНК. Если строение дуплекса ДНК, а также возможные конформационные переходы в нём при изменении внешних условий исследованы достаточно подробно, то нельзя то же самое сказать о дуплексах ксеноНК. Так процессы изменения хиральности дуплекса пептидной нуклеиновой кислоты (ПНК) под действием концевой аминокислоты ранее рассматривались в эксперименте, но не были детально объяснены с помощью моделей.

Одно из новых направлений в области практических применений материалов на основе графена связано с созданием гетероструктур, в которых комбинируются отдельные слои графена, гексагонального нитрида бора (h-BN) или дисульфида молибдена и вольфрама. В частности, большой интерес представляет сочетание нанолент графена с подложкой из h-BN, которая имеет чрезвычайно плоскую поверхность и обладает диэлектрическими свойствами. Подобного рода гетероструктуры обладают большим потенциалом при создании нанотранзисторов из графена. При этом изучение новых физических явлений, которые возникают при контакте двух слоистых материалов, имеет важное теоретическое значение.

Научная новизна работы обусловлена в первую очередь новыми объектами исследования, которые ранее не рассматривались в теоретических работах: это ксеноНК с углеводородным остовом, а также ПНК с лизином на конце. В работе также применяются оригинальные подходы к моделированию указанных систем: была разработана крупнозернистая (КЗ) модель взаимодействия с подложкой h-BN.

Работа Клинова А. П. изложена на 125 страницах, включает 53 рисунка и 5 таблиц. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, а также списка используемых сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 148 наименований. Первая глава посвящена обзору литературы, который включает в себя два раздела. В первом разделе излагаются основные сведения о ксеноНК с модифицированным остовом, а во втором – о наноструктурах графена и h-BN.

Главы 2—4 составляют фрагмент диссертации о двойных спиральях ксеноНК, причём каждая из этих глав посвящена отдельной задаче. Так в главе 2 рассматривается вопрос об условиях стабильности двойных спиралей ксеноНК с новым углеводородным остовом. С помощью расчётов методом молекулярной динамики (в ПА силовом поле с явным растворителем) автор показал, что действительно в таких дуплексах не разрушаются водородные связи между основаниями при комнатной температуре, а стабильность спиралей определяется растворителем и длиной связующего фрагмента остова. Наиболее интересный и несколько неожиданный результат состоит в том, что полученные двойные спирали имеют конформацию, отличную от канонической В-формы ДНК. Новые ксеноНК могут быть полезны при создании наноконструкций наподобие ДНК-оригами.

В главе 3 было проведено моделирование ксеноНК с пептидным остовом (ПНК), в том числе с концевыми аминокислотами (D- или L-лизином). В остове ПНК нет стереоцентров, поэтому хиральность дуплекса должна зависеть от хиральности присоединённой аминокислоты. В данной главе эта зависимость исследовалась с помощью моделирования в рамках ПА силовых полей. Было показано, что в отличие от L-варианта D-лизин на конце дуплекса вызывает дестабилизацию двойной спирали. Хотя авторы не наблюдали полного перехода левозакрученного дуплекса ПНК с D-лизином в правозакрученную спираль, который имеет место в эксперименте, найденные различные пути разрушения дуплекса на конце могут указывать на возможный начальный этап процесса изменения хиральности дуплекса под действием аминокислоты. Завершая описание третьей главы, следует отметить интересные методологические приёмы, которые использовались автором. Например, моделирование дуплексов ПНК проводилось в

различных силовых полях: AMBER и CHARMM, а отличие полученных результатов далее анализировалось автором. Такой подход позволяет улучшить достоверность исследования и выявить неточности силовых полей.

В главе 4 рассматривается несколько обобщённых механических моделей двойных спиралей ксеноНК. В этих моделях дуплекс ксеноНК представлен в виде цепочки частиц (дисков) с одной или двумя степенями свободы. Частицы соединены пружинами, которые описывают взаимодействия в остове, стекинг, а также водородные связи между основаниями. Была поставлена цель изучить влияние этих особенностей взаимодействия в дуплексах ксеноНК на эффективность передачи энергии через цепочку. Для этого в каждой из моделей определяется зависимость коэффициента теплопроводности от температуры и параметров системы. Наиболее интересный результат был получен для набора параметров, при котором реализуется режим акустического вакуума. Было показано, что в этом режиме теплопроводность системы ротаторов убывает до нуля при уменьшении температуры.

Оставшаяся часть работы (главы 5—7) представляет единый фрагмент, посвященный моделированию графеновых нанолент на подложке гексагонального нитрида бора (h-BN). При моделировании таких систем в рамках ПА приближения возникает необходимость упростить взаимодействия графена с подложкой, с одной стороны, для более удобного описания подложки, с другой – для ускорения вычислений на компьютере. С этой целью автором в главе 5 была построена КЗ модель взаимодействия наноленты с подложкой h-BN. В этой модели опускаются детали атомарного строения подложки, а взаимодействие атома углерода с подложкой учитывается с помощью параметров, характеризующих среднее расстояние и энергию адгезии. Интересной особенностью построенной модели является энергетически более выгодное связывание атома углерода с подложкой h-BN, чем с листом графена. Как следствие, многослойная нанолента графена на подложке h-BN является метастабильной и должна разделяться на слои в результате энергетической активации. Так в главах 6 и 7 исследуется расслоение графеновой наноленты при скручивании и нагреве, соответственно. При скручивании многослойной наноленты графена на подложке h-BN со свободным краем в ней при определённых условиях возникают твистоны (скрученные участки наноленты, которые могут перемещаться вдоль наноленты подобно квазичастицам), которые приводят к расслоению наноленты. В главе 7 изучается кинетика расслоения двухслойной наноленты графена на подложке h-BN в зависимости от температуры и геометрических параметров наноленты. Здесь практическую

важность представляют полученные оценки времени расслоения наноленты при комнатной температуре, которые было бы интересно сравнить с экспериментальными значениями.

При безусловной положительной оценке работы необходимо сделать ряд замечаний:

- 1) Работа носит преимущественно теоретический характер и довольно слабо обсуждается связь полученных результатов с экспериментальными данными. Это не является существенным недостатком, однако хотелось бы пожелать автору в будущем более внимательно относиться к этому вопросу.
- 2) В главе 3 показано, что полученные результаты зависят от используемого силового поля. Остаётся неясным, как выбор силового поля может повлиять на выводы главы 2. Авторами данный вопрос не исследовался.
- 3) В главе 2 не обсуждаются критерии достижения равновесия в системах с двойными спиралями ксеноНК. Обычно с этой целью приводят графики функций RMSD от времени.
- 4) В главе 2 парциальные заряды на остове ксеноНК определены, исходя из устаревшего силового поля PCFF. Следует заметить, что с этой целью обычно используются квантово-механические пакеты и программа RESP.
- 5) В литературном обзоре раздел 1.1.4 о методах моделирования ксеноНК написан общими мазками и не включает множество работ. Например, ПНК моделировалась в десятках экспериментах, а не только в работах Ясинского и соавторов.
- 6) На большинстве графиков отсутствуют доверительные интервалы для измеренных величин.

К мелким недостаткам можно отнести отсутствие шкалы значений на Рисунке 21 (с. 54).

Однако сделанные замечания не затрагивают существа работы и не влияют на её общую оценку. Диссертационная работа Клинова А.П. представляет собой законченное исследование, имеющее научную и практическую значимость. По объектам и методам исследования данная диссертационная работа, несомненно, удовлетворяет критериям актуальности и новизны.

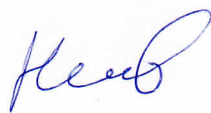
Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 4 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, а также в 7 трудах конференций.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.7-Высокомолекулярные соединения и требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым ВАК России к кандидатским диссертациям, а её автор, Клинов Артем Павлович, заслуживает присвоения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения.

Официальный оппонент

Руководитель Международной лаборатории моделирования биополимеров и биосистем, профессор Центра химической инженерии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»

Доктор физико-математических наук (1.4.7 – Высокомолекулярные соединения)



Неелов Игорь Михайлович

Дата составления отзыва:

«26» 10 2023 г.

197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А.

Тел.: +7 (962) 720-79-77, e-mail: i.neelov@mail.ru

Подпись д. ф.-м. н. Неелова Игоря Михайловича заверяю

Подпись
удостоверяю
Менеджер ОПС
Дьячук Ю.А.

