

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Нематова Дилшоода Давлатшоевича на тему: «**Молекулярная ориентация ДНК на биосовместимых металлооксидных пленках**», представленную в диссертационный совет 6D.KOA-009 при Таджикском техническом университете имени академика М.С. Осими представленной на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 05.16.09 – Материаловедение (в нанотехнологии).

Актуальность избранной темы диссертации.

Сочетания биомолекул (ДНК, РНК, белки) с твердыми поверхностями (наночастицами, пленками и подложками из металлических и металлооксидных соединений) способны создать новый класс материалов для перспективного развития молекулярной электроники, в первую очередь, для синтеза новых электронных сенсорных и оптических систем, биочипов, массивов памяти в компьютерных архитектурах будущего и т.д. В настоящее время нано- и био-электроника стремительно развиваются. Следовательно, междисциплинарные исследования в области нано-био-технологий имеют огромный прорывной потенциал и основные надежды здесь связаны с наноразмерными технологиями, с новыми физическими, химическими и биологическими явлениями, происходящими на атомно/молекулярном уровне. Исследования молекулярной ориентации ДНК на биосовместимых материалах гибридными квантово-химическими и классическими молекулярно-механическими методами представляет собой одну из передовых рубежей современной науки - в физике, биохимии и био-нано-технологиях. Молекулярно-динамические методы являются универсальными, широко употребляемыми, зачастую единственными возможными подходами для решения огромного спектра исследовательских проблем. Определенно, реализация молекулярно-динамических методов сочетаются с необходимостью выполнения огромного объема вычислений и компьютерных трехмерных динамических визуализаций. Особенно ярко это проявляется в исследованиях объектов сложной структуры – металло оксидных плёнках с органическими молекулами (аминокислотные соединения, ДНК, белки) – представленной архиважной тематике диссертационной работы.

Молекула ДНК обладает хорошей электропроводностью, способна хранить и передавать путем копирования терабайты информации; сохраняя свои самовоспроизводящиеся свойства ДНК чрезвычайно интересна как функциональный элемент биоэлектронных устройств. ДНК является заряженной макромолекулой, что, при ее взаимодействии с различными поверхностями, может способствовать поиску способа направленного влияния на ее свойства, конформация и функции. Каждая конформация ДНК характеризуется определенным значением плотности заряда, трехмерной

структурой, жесткостью, а также природой и составом растворителя, присутствием других молекул или атомов. Это способности ДНК являются весьма эффективным при создании молекулярных устройств функциональных биочипов и биомашин, таких как ДНК-компьютеры. Например, вычислительные мощности ДНК-компьютера с логическими ДНК-элементами намного больше, чем до сих пор существующие в мире суперкомпьютеры. Замечательно, что более 10 триллионов молекул ДНК могут уместиться на площади около 1 кубического сантиметра (0,06 кубического дюйма). С этим небольшим размером ДНК-компьютер сможет хранить 10 терабайт данных и одновременно выполнять 10 триллионов вычислений. Представить нетрудно, что большее количество ДНК может выполнять большее количество объема вычислений. Однако размещение с такой огромной плотностью требует сверхмалого рассеяния мощности на каждом работающем устройстве. Поэтому предполагается, что лишь сверхпроводящие устройства могут удовлетворить этим требованиям. Для конструирования молекулярных электронных устройств необходимо научиться «управлять» молекулами, позиционировать их в заданном месте подложки с необходимой ориентацией. Поэтому на сегодняшней день крайне актуальным является изучение процессов иммобилизации молекул ДНК на твердых и оксидных поверхностях, полупроводников и диэлектрических материалах, с целью исследования молекулярной ориентации и радиационных повреждений ДНК. Более того, для каждой индивидуальной биомолекулы, используемой в конкретном технологическом процессе необходимо подбирать оптимальные варианты, как носителя, так и условий, и способов иммобилизации.

В начальных стадиях методами квантовой химии с тонкой оценкой электронных состояний (для систем от нескольких десятков до сотен атомов) рассчитываются и исследуются структурные и функциональные свойства оксидных пленок, поверхностей и нанотрубок. В последующем, основываясь на данные квантово-химического анализа, осуществлены полномасштабные моделирования процессов взаимодействия ДНК/поверхность методами молекулярной динамики (МД) (охватывающие системы от нескольких десятков тысяч до сотен тысяч атомов). Процессы иммобилизации и конформационного превращения ДНК исследуются для оксидного материала – пленок и поверхностей на основе диоксида циркония. Диоксид циркония (ZrO_2) благодаря своей хорошей биосовместимости и высокой диэлектрической проницаемости ($\epsilon=25$) представляет собой перспективный материал в качестве адсорбера молекулы ДНК. Тем не менее, вопросы взаимодействия ДНК с вышеназванным материалом (ZrO_2) еще полностью не изучены. В диссертации фактически проделана одна из первых попыток в указанной области исследовать биологически модифицированные структуры (ДНК-модифицированные структуры) на основе диоксида циркония. Подобные гетеропереходы - биологические молекулы (ДНК, РНК, протеины) плюс

широкополосные нано-размерные диэлектрики (например, ZrO_2) представляют чрезвычайный интерес также из-за возможностей прямого управления полей и зарядовых переносов в системе, и, как следствие, функциональных состояний биомолекул посредством емкостной связи. В подобных структурах биологически активные функциональные слои могут оставаться автономной в требуемой биологической среде.

В связи с этим в данной диссертационной работе исследуются весьма важные, в то же время чрезвычайно сложные процессы иммобилизации и конформационные поведения ДНК с целью определения основных факторов и механизмов, сопряженных с молекулярной ориентацией и радиационных повреждений ДНК на твердых и оксидных поверхностях, полупроводников и диэлектрических материалов. При этом применяется т.н. гибридный подход, сочетающий в себе методы квантовой химии и классической молекулярной динамики (МД).

Общие принципы и построения и структура работы

Диссертационная работа изложена на 127 листах машинописного текста и состоит из введения, трех глав и основных выводов. Диссертация содержит 48 рисунков, 8 таблиц и 101 библиографических источников.

Проанализируем содержание работы по главам.

Во введении дается обоснование актуальности темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации излагается обзор материала литературных источников, посвященных исследованиям микроэлектронных устройств на основе оксидных и метало оксидных материалов, в т.ч. диоксида циркония как перспективного материала адсорбера молекулы ДНК; освещены системы и элементы современной нанотехнологий. Отмечаются уникальные возможности создаваемых на основе диоксида циркония перспективных элементов и систем для устройств мобильных микроэлектронных средств (микрочипов). Особенно освещены устройства диагностического анализа, доставки биоматериалов и лекарств, а также другие нано-биотехнологические приложения. Отдельная часть обзора посвящена особенностям применения методов компьютерного молекулярно-динамического моделирования в био-нано-технологических исследованиях.

Приводится обзор литературных научных данных по гибриднему молекулярно-динамическому моделированию, сочетающий в себя квантово-химические и классические молекулярно-механические подходы применительно к изучению процессов иммобилизации и конформационного превращения ДНК на твердых и оксидных поверхностях (полупроводников и диэлектрических материалах). Также освещены важные в области МД

моделирования аспекты графического и визуализационного трехмерного представления данных МД анализа. Здесь в заключительной части проводится анализ алгоритмов реализации технологий и методов МД-моделирования на основе применения программного пакета многоцелевого назначения (*general-purpose program package*) *DL POLY*. Детально освещены некоторые алгоритмы интегрирования классических уравнений движений атомов с межатомными потенциалами, имеющими квантово-химическую природу. Применительно к исследуемым в рамках диссертационной работы МД-моделям рассмотрены проблемы параметризации силовых полей и потенциалов. На основании проведенного анализа обосновывается выбор объектов диссертационного исследования, описаны цель и круг задач диссертационной работы.

Во второй главе диссертации осуществлен компьютерный анализ, реализованы квантово-химические расчеты выбранных объектов - оксидных систем и поверхностей. Расчеты оксидных пленок и поверхностей скоррелированы с верификацией основных параметров и электронных свойств в исследуемых системах. Проводятся оценка плотности состояния (DOS) оксидных материалов на примере материала ZrO_2 с применением пакет *Wien2k*. Проведен анализ энергетических характеристик диоксида циркония и описаны основные выводы.

В третьей главе диссертации исследованы молекулярно-динамические процессы взаимодействия в тройной системе ДНК+ H_2O + ZrO_2 . Осуществлены реализация молекулярно-динамических процессов взаимодействия ДНК/поверхность ZrO_2 . Приведены полномасштабные расчеты модельных структур молекулы ДНК с пленками и наночастицами ZrO_2 . Проведены верификации модельных реализаций для процессов радиационного повреждения ДНК на поверхности ZrO_2 . Для тройной системы ДНК+вода+ ZrO_2 выполнены МД-расчеты атомных траекторий и дистанционных изменений между молекулой ДНК и поверхностью ZrO_2 и описано заключение.

Особенно важно отметить, что когда процесс протекает в ограниченной среде (например, задаваемой поверхностью ZrO_2), то в системе, в итоге, от особенностей образования связей будет зависеть и конечные структурные конфигурации; а возможно, целый спектр прикладных инструментариев нано-био-технологических устройств будущего. Поэтому представления о динамике взаимодействия ДНК+вода+ ZrO_2 при различных геометриях системы может рассматриваться как «важное» звено в понимании внутримолекулярных механизмов структурных превращений, следовательно, более сложных объектов типа ДНК, РНК или даже макромолекулярных белковых молекул / оксидная поверхность. Примечательно, что диссертантом выполнен огромный объем работы по МД-моделированию для тройных систем, типа, ДНК+вода+ ZrO_2 , с последовательной верификацией модельных реализаций.

Далее, в диссертационной работе осуществлен классический

молекулярно-динамический анализ с целью оценки атомных траекторий с привлечением потенциала Терсоффа, который имеет квантово-химическую природу. Эти модельные рассмотрения далее расширены для описания тройных систем типа ДНК+вода / поверхность ZrO_2 . При этом, во всех случаях обнаруживается конкуренция внутримолекулярных колебаний и динамических явлений, вызываемых слабыми Ван-дер-Ваальсовыми силами. МД-моделирования реализованы посредством целого ряда алгоритмов, "пришитых" в программном пакете многоцелевого назначения DLPOLY2.0; иными словами, реализованы множественные МД-моделирование ("*multiple MD-modeling*").

В Заключение диссертационной работы сформулированы основные выводы по полученным результатам проводимых исследований. Наиболее важные из них являются следующие:

а) Развитие и адаптация методов квантовой химии и классической молекулярной динамики для моделирования процессов взаимодействия и радиационных повреждений ДНК на биосовместимых метало-оксидных поверхностях и пленок. Построение и анализ моделей квантовой химии для оксидных пленок, поверхностей и нанотрубок. Верификация молекулярно-динамических моделей для тройных молекулярных систем типа ДНК+H₂O+ZrO₂ с выбором эффективных потенциалов и силовых полей.

б) Реализация квантово-химических расчетов с применением программного пакета WEIN2k для оценки электронных состояний и функциональных свойств твердых и метало-оксидных материалов. Квантово-химические расчеты с различными модификациями зарядов и структур оксидных материалов.

в) Развитие и адаптация многомасштабных методов классической молекулярной динамики для описания процессов взаимодействия и молекулярной ориентации ДНК в тройных молекулярных системах ДНК+H₂O+ZrO₂. Расчеты конформационного поведения ДНК/поверхность с применением многоцелого программных кода DL_POLY.

г) Молекулярно-динамические исследования процессов радиационного повреждения ДНК/поверхность ZrO_2 в водной среде с оценкой динамики распределения расстояния между заданными атомами фосфора молекулы ДНК (как сайтов локализации радиационного облучения) и выбранным атомом кислорода в структуре поверхности диоксида циркония.

Обнаруженные некоторые особенности поведения ДНК / поверхность ZrO_2 согласуются с экспериментальными данными и известными из литературных источников результатами МД-моделирования подобных систем.

Степень обоснованности и доверенности основных результатов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Теоретические исследования и вычислительные МД-расчеты

проводились на основе гибридных подходов квантовой химии и классической МД с использованием современных лицензионных многоцелевых программных пакетов, а также визуализационных и графических утилитов с программными обеспечениями и символьными вычислениями, включающими функции языка программирования (WEIN2k, DL_POLY, AMBER, NAMD, VMD, Mathematica, MATLAB, т.п.), гарантирующие степень достоверности на уровне мировых достижений современной науки в данной области исследования.

Научная новизна работы: На основе результатов исследования построены полноатомные модели трёхкомпонентных систем ДНК+вода+ZrO₂ для последующих компьютерных МД-расчетов. На основе серии МД-расчетов для системы ДНК+H₂O+ZrO₂ уточнены параметры силовых полей и потенциалов межатомного взаимодействия, а также решены следующие актуальные задачи:

➤ разработаны модельные системы для описания процессов иммобилизации и конформационного поведения ДНК на поверхности ZrO₂ с последующими МД вычислениями трехмерных атомных траекторий с оптимизированными потенциалами;

➤ с выполнением квантово-химических расчетов исследованы электронные свойства и релаксированные структуры ZrO₂ с различными модификациями зарядов.

➤ процессы иммобилизации и молекулярной ориентации ДНК смоделированы в требуемой биосовместимой среде на примере ZrO₂.

➤ осуществлены многомасштабные МД-моделирования и определены динамические и структурные превращения ДНК на поверхности ZrO₂ с водным окружением на атомно/молекулярном уровне.

➤ получены качественная и количественная оценки конформационного поведения ДНК на поверхности ZrO₂ для моделей радиационного повреждения ДНК с различными модификациями зарядов в системе.

➤ на основе результатов исследования построены полноатомные модели трёхкомпонентных систем ДНК+вода+ZrO₂ для последующих компьютерных МД-расчетов.

➤ уточнены постоянные параметры силовых полей и потенциалов межатомного взаимодействия для системы ДНК+H₂O+ZrO₂.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные теоретические и вычислительные результаты о динамике и особенностях взаимодействия ДНК с поверхностью ZrO₂, а также развитый гибридный подход, сочетающий в себе квантово-химические и молекулярно-динамические методы моделирования, могут быть использованы при дизайне и технологиях синтеза биомолекул / оксидная поверхность в нано-био-электронике, при структурных исследованиях методами

рентгеноструктурного, дифракционного и спектрального анализа, при интерпретации экспериментальных данных. Получены результаты об особенностях взаимодействия ДНК с поверхностью ZrO_2 методами квантовой химии и классической молекулярной динамики можно направить на развитие функциональных гетеропереходов, таких как биологических молекул с широко-зонными диэлектриками, которые могут быть использованы в области молекулярной электроники, в частности для создания биочипов, массивов памяти в компьютерных архитектурах будущего. Результаты МД-моделирования процессов поверхностного взаимодействия ДНК с диоксидом циркония могут быть использованы в экспериментальных измерениях методами атомно-силовой микроскопии, поверхностного плазменного резонанса, спектрального комбинационного рассеяния и т. д.

Публикации основных результатов, положений и выводов, приведенных в диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 13 работ, 7 из которых в журналах из перечня рецензируемых Scopus, РИНЦ и ВАК РФ.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке задач, проведении компьютерных расчетов и теоретических исследований, анализе и обсуждении полученных результатов МД-моделирования. Полученные диссертантом результаты, представленные в названных публикациях, в данной работе являются определяющими.

Диссертация Нематова Д.Д. соответствует областям исследования паспорта специальности 05.16.09 – Материаловедение (в нанотехнологии), в частности пунктам:

-п.1.Теоретические и экспериментальные исследования фундаментальных связей состава и строения материалов на разных уровнях (макро-, мезо-, микро-, нано-, атомном, электронном) с комплексом физико-механических эксплуатационных свойств с целью обеспечения надежности и долговечности материалов и изделий;

-п.2.Установление закономерностей физико-химических и физико-механических процессов, происходящих на границах раздела в гетерогенных структурах;

-п.3.Разработка физико-химических и физико-механических процессов формирования структуры материалов с заданным комплексом свойств;

-п.4.Разработка физико-химических процессов формирования новых материалов, обладающих уникальными эксплуатационными и технологическими свойствами, оптимальной себестоимостью и экологической чистотой;

-п.5.Влияние режимов технологических воздействий при производстве материалов на их структуру. Оптимизация технологии получения материалов заданной структуры и свойств;

-п.9.Разработка и компьютерная реализация математических моделей

физико-химических, гидродинамических, тепловых, хемореологических и деформационных превращений при производстве, обработке, переработке и эксплуатации различных материалов. Компьютерное проектирование композиционных материалов. Компьютерный анализ и оптимизация процессов получения и эксплуатации материалов.

Замечания по диссертационной работе

По результатам диссертации можно сделать ряд замечаний.

1. 3-D диаграммы ориентации ДНК очень убедительно показывают динамику процесса. Можно было провести аналогично 3-D или 2-D диаграмм для слоев металлооксидной поверхности. Обычно так делают в большинстве исследований как слой-за-слоем будет меняться состав и морфология поверхности.

2. Для технических приложений могут быть полезны основные параметры химической обработки материалов поверхности. В диссертации основной уклон сделан на процессы биомолекулярных взаимодействий на поверхности. Однако сам аспект технологических процессов для материалов металлов оксидов требуют дополнительного освещения. Скорее всего, этим диссертантом может заняться в будущем.

3. В работе встречается грамматические и стилистические ошибки.

В целом, несмотря на сделанные замечания, диссертация Нематова Д.Д. производит хорошее впечатление. Она является цельным научным исследованием, посвященным актуальным научным проблемам, и содержит важные научные результаты, наиболее интересные из которых были отмечены выше. Полученные результаты могут быть положены в основу молекулярного дизайна и разработок нано-био-технологических устройств с молекулой ДНК и метало-оксидными биосовместимыми материалами. Указанные замечания и упущения большей частью носят технический характер, не снижают научную ценность и не влияют на общее содержание работы, выводы по работе его научный новизны.

Заключение

Диссертационная работа Нематова Д.Д. «Молекулярная ориентация ДНК на биосовместимых металлооксидных пленках», является законченной научно-исследовательской работой.

Публикации автора по теме диссертации опубликованы в ведущих

научных рецензируемых журналах и вполне отражают его содержание. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертационная работа Наматова Д.Д. «Молекулярная ориентация ДНК на биосовместимых металлооксидных пленках», удовлетворяет всем требованиям в соответствии с пунктом 116 «Порядка присвоения ученых степеней» (постановление Правительства Республики Таджикистан от 26 ноября 2016 года, № 505п. 9-14, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам диссертант Нематов Дилшод Давлатшоевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.16.09 – Материаловедение (в нанотехнологии).

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой физики ТАУ
имени Ш. Шотемура,
кандидат технических наук



Анакулов М.М.

Адрес: 735100, район Рудаки, с.с. Зайнабабад, у. Алибай, д. 70.

Тел: +992 908 78 72 55

Электронная почта: mahmad_2@mail.ru

Подпись Анакулова М. М., заверяю:
Начальник отдела первого обеспечения
и кадров ТАУ им. Ш. Шотемур



Тагоева М.