

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-**  
**математических наук Армеева Григория Алексеевича**  
**на тему: «Определение структуры нуклеосом и их комплексов с белками**  
**хроматина методами молекулярного моделирования»**  
**по специальности 03.01.09 – «Математическая биология,**  
**биоинформатика»**

**Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Армеева Григория Алексеевича посвящена изучению структуры нуклеосом и их комплексов с белками хроматина методами молекулярного моделирования. Нуклеосомы являются основным структурным элементом хроматина и отвечают не только за компактизацию, но и за регуляцию процессов транскрипции, репарации и репликации ДНК. В работе описаны особенности структуры и конформационной динамики нуклеосом, полученных по результатам молекулярно-динамических расчетов. Предложены оригинальные методы молекулярного моделирования для изучения структуры и динамики нуклеосом на основании данных экспериментальных исследований. Предложен метод поиска нуклеотидных последовательностей, удовлетворяющих конформации ДНК в комплексах нуклеосом с белками хроматина. Разработанные методы применены для построения моделей комплекса нуклеосомы с линкерным гистоном, компактных динуклеосом, нуклеосом с гистоновым вариантом CenH3, предложены модели разворачивания нуклеосом гистоновым шапероном FACS.

Изучение структуры и конформационной динамики нуклеосом и их комплексов с белками хроматина является актуальной задачей современной биофизики, что подчеркивает актуальность темы настоящего исследования.

## **Новизна проведенных исследований и полученных результатов**

В работе проведено построение моделей нуклеосом на атомарном уровне и исследовано их поведение на рекордных в настоящее время временах моделирования до 1 мкс. Показана стабильность рассмотренных структур в указанном диапазоне времен. Исследовано влияние ионного окружения и распределения поверхностных зарядов гистонов на процесс откручивания ДНК.

Для построения трехмерных моделей нуклеосом, их комплексов с линкерным гистоном и компактных динуклеосом в диссертации разработаны специальные методики и написаны оригинальные программные коды. Исследование полученных моделей позволило получить ряд новых результатов.

Полученные в диссертации результаты и созданные программы обладают несомненной научной новизной.

## **Общая характеристика диссертационной работы**

Представленная диссертационная работа Армеева Г.А. состоит из введения, 5 глав, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 118 наименований. Первые две главы содержат обзор литературы по теме диссертации и описание методов моделирования и анализа экспериментальных данных, использованных в работе.

**Во введении** обоснованы актуальность работы и сформулированы цели и задачи исследования.

**Литературный обзор** содержит описание структуры нуклеосом, современные представления о их структурной подвижности, классификация мод структурной подвижности, набор факторов, влияющих на структурную подвижность нуклеосом. Обсуждается современное состояние моделирования нуклеосом с использованием метода молекулярной динамики. В обзоре также уделено внимание построению молекулярных моделей нуклеосом и их комплексов, с учетом различного типа имеющихся



экспериментальных данных и не противоречащих им. В литературный обзор, что ценно, включены материалы непосредственно относящиеся к исследуемым в диссертации задачам. Другой положительный аспект, что хотелось бы подчеркнуть, это продуманность и высокое качество иллюстрирующих рисунков. Причем это замечание относится как к литературному обзору, так и к остальному объему диссертации.

**Вторая глава** посвящена обзору использованных методов молекулярного моделирования и анализа экспериментальных данных. Дается общее описание и протокол моделирования методом молекулярной динамики полноатомной нуклеосомы в водно-ионном окружении. Здесь содержится важная информация, необходимая для понимания результатов, изложенных в последующих главах. *В то же время, этот раздел диссертации написан излишне лаконично, а в некоторых местах неаккуратно и с опущенной важной информацией, что затрудняет чтение результативной части работы. Так, например, не указано, что использовалась жесткая модель воды, что использовалось приближение фиксированных длин химических связей, не приведено (ориентировочно) количество молекул воды и общее число атомов в расчетной ячейке.*

В этой же главе приводится описание подхода для моделирования нуклеосом и их комплексов с комбинацией огрубленного представления ДНК, учетом экспериментальных данных, полученных методом Ферстерского резонансного переноса энергии, и последующего перехода к полноатомным моделям.

**В третьей главе** приведены результаты исследования динамики нуклеосом методом полноатомной молекулярной динамики. Результаты моделирования в течение 1 мкс продемонстрировали устойчивость структуры нуклеосомы, более высокую подвижность ДНК по сравнению с подвижностью гистонов, рыхлость упаковки гистонов в октамере нуклеосомы и большое количество молекул воды между гистонами.

Выделены и проведен анализ крупномасштабных мод в подвижности структуры нуклеосомы.

**Четвертая глава** посвящена определению структуры нуклеосом и их комплексов с белками хроматина с использованием огрубленных и полноатомных представлений ДНК и гистонов и учетом имеющихся дополнительных экспериментальных данных о структуре в процессе конструирования молекулярных моделей. Приведены конкретные примеры систем и полученных для них результатов с применением разработанного метода.

**Пятая глава** содержит описание программ, разработанных в ходе работы по теме диссертации.

### **Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики**

Работа посвящена актуальной теме исследования структуры и динамики хроматина. Работа хроматина в целом определяет функциональное состояние клетки, а нарушения его упаковки и функционирования влекут за собой серьезные последствия. Изучение принципов устройства хроматина, а также белков, влияющих на его функции, необходимо для поиска новых мишеней для создания лекарственных препаратов.

Результаты исследования углубляют современные представления о механизмах формирования нуклеосом и их конформационной динамики. На основе полученных результатов имеется возможность для построения вариантов структурных моделей комплексов нуклеосом с белками хроматина для более детальной интерпретации имеющихся экспериментальных данных.

Результаты работы могут быть использованы в учебном процессе и при проведении исследований в области биомедицины и биофизики.



## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений**

Диссертация Армеева Г.А. является актуальным и достоверным научным исследованием. Полученные в диссертации основные результаты и сформулированные выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту, и не вызывают сомнений в их достоверности. На высокий уровень проведенных исследований указывают также статьи, опубликованные по результатам диссертационной работы, и список конференций, на которых проводилась апробация полученных результатов. Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 10 статьях, входящих в список ВАК, и доложены на 11 Международных и Российских конференциях.

Диссертация представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком научном уровне с использованием самых современных методов, имеет фундаментальную и практическую значимость.

Диссертационная работа Армеева Григория Алексеевича отвечает всем требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика» (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 приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Армеев Григорий Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент:

кандидат физико-математических наук,  
Ведущий научный сотрудник  
Института математических проблем биологии РАН –  
филиала Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН,  
БАЛАБАЕВ Николай Кириллович



25.11.2018

Контактные данные:

тел.: +7(903)5586537, e-mail: balabaev@psn.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

01.04.15 – Физика и технология наноструктур, атомная и молекулярная  
физика.

Адрес места работы:

142290, Московская область, г.Пушино, ул. проф. Виткевича, д.1  
Институт математических проблем биологии РАН – филиал Института  
прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук»,  
Лаборатория молекулярной динамики.  
Тел.: +7(496)731-85-17; e-mail: balabaev@psn.ru

Подпись сотрудника организации

Н.К.Балабаева удостоверяю:

начальник ОК филиала



/Галушко Т.А./