

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»
по специальности 03.01.09 – «Математическая биология,
биоинформатика»

Диссертационное исследование Армеева Григория Алексеевича посвящена структуре важного биологического объекта, нуклеосоме. Современные достижения в области геномных исследований позволяют перейти от поиска генов к исследованию тонких особенностей их функционирования. Очевидно, что современные представления о функционировании белков и нуклеиновых кислот строятся на структурно-функциональном анализе, где ключевым объектом являются атомистические модели функциональных комплексов и разнообразие их конформаций. Нуклеосома это минимальный объект в иерархии упаковки ДНК в хроматине, зачастую упаковка ДНК отражает уровень экспрессии генов. Исследование структуры и динамики нуклеосомы, безусловно, является актуальной задачей для определения общей функции хроматина.

Вынесенные на защиту положения адекватно отражают цель исследования и задачи сформулированные Армеевым Г.А.

Научная новизна работы характеризуется новыми данными об молекулярных моделях нуклеосом при моделировании молекулярной

динамики с длиной траектории до 1 мкс. Результаты моделирования указывают на влияние ионного окружения и распределения поверхностных зарядов гистонов на процесс откручивания ДНК. Важным достижением работы является оригинальная методика реконструкции комплексов ДНК-белок. Данная методика может быть использована для построения атомистических моделей при изучении структуры и динамики крупных молекулярных комплексов. Методика также может быть применена для проверки и интерпретации экспериментальных данных.

Выводы сделанные в работе обоснованы и опираются на результаты исследований Армеева Г.А. Теоретическая значимость работы подтверждается результатами моделирования структуры и динамики нуклеосом. Практическая значимость работы состоит в разработке новых вычислительных подходов к интеграции разных экспериментальных данных для построения непротиворечивой атомистической модели супрамолекулярных комплексов.

Текст диссертации построен по схеме близкой к классической, при внимательном изучении всех разделов работы, в итоге, можно выделить канонические разделы: обзор литературы, материалы и методы и результаты. Раздел результаты в явном виде не представлен в тексте, его содержимое отражено в главах 3,4 и 5. Особенностью обзора литературы является отсутствие явно описанной логической связки между разделами 1.3 и 1.4. Чтение текста затруднено отсутствием разделителя между подписями к рисункам и телом текста.

Раздел посвященный моделированию молекулярной динамики нуклеосом вызвал ряд вопросов. Рисунок 13 содержит сравнение В-фактора

атомов фосфора по данным РСА и МД. В тексте я не нашел деталей измерения В-фактора из данных МД: какой участок траектории был выбран? почему именно атом фосфора, а не весь остов? Вероятно, сравнение всех атомов остова привело бы к большему совпадению значений.

Рисунок 14, содержит визуализацию плотности воды в моделируемой системе. Представленная иллюстрация явно указывает на, то что плотность воды в нуклеосоме выше чем в фазе воды, что является бессмысленным. Слева указана шкала плотности от красного к синему, шкала не содержит основного цвета на иллюстрации, фиолетового. Можно предположить, что это результат наложения цветов, но это только предположение.

Рисунок 14 также содержит изменение числа молекул воды в нуклеосоме в ходе моделирования молекулярной динамики, эта зависимость вызывает подозрение, что вычислительный эксперимент не сходится, что ставит под сомнения наблюдаемые явления.

На странице 56 автор рассуждает о взаимодействии катионов натрия с “фосфатными группировками” в малой бороздке не обсуждая причину “отсутствия” таких взаимодействий в большой дорожке. Ниже приведено утверждение об “расположении” катионов вблизи ДНК, но автор не приводит доказательств. Уместно привести анализ круговой функции распределения и её кумулятивных значений.

На странице 57 автор указывает на опубликованные данные об энергетическом барьере раскрытия нуклеосомы в 30 кКал, появляется вопрос как с помощью МД можно увидеть столь редкое явления, возможно, автор

наблюдал некие движения в этом направлении, тогда было бы важно оценить энергетический вклад этих движений в ранее опубликованное значение.

Глава 4 начинается с раздела “Разработанный подход и его ограничения“, читатель справедливо полагает, что речь идет о моделировании молекулярной динамики, но автор имеет ввиду подход интегративного моделирования описание которого идет ниже. Трудно оценить ограничения подхода не имея результатов его применения. Результаты приводятся сильно дальше по тексту.

Описание нового подхода страдает наглядностью, иллюстрации к публикациям автора приносят больше понимания читателю. Например, описание метода HYDROID гораздо лучше приведено в публикации журнала Nature Protocols.

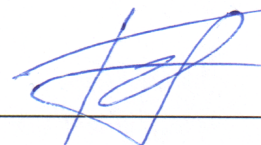
Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.09 – «математическая 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:

доктор химических наук,
профессор, факультета биоинженерии и
биоинформатики, федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Головин Андрей Викторович



03.12.2018

Контактные данные:

тел.: 7(964)7109158, e-mail: golovin@fbb.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.10 — биоорганическая химия



Адрес места работы:

119234, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы МГУ 1, стр. 73, Факультет

Тел.: +7 (495) 939-41-95 ; e-mail: bioeng@genebee.msu.ru

