

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Коса Павла Игоревича
на тему: «Структура компактных конформаций
линейных полимерных цепей»
по специальности 02.00.06 – «Высокомолекулярные соединения»

Многие фундаментальные процессы в природе, определяющие основы жизни, связаны с переходами “клубок – глобула” в биологических макромолекулах (биополимерах). Последние сложны и разнообразны, поэтому различными могут быть глобулярные и метастабильные структуры. Это создает большие трудности в выявлении общих закономерностей переходов и конечных состояний. Существенного продвижения в изучении многих проблем, связанных с высокомолекулярными соединениями, удалось за последние годы достигнуть с помощью компьютерного моделирования; развитие математических подходов и компьютерной техники позволило вывести круг адекватно решаемых задач на существенно более высокий уровень сложности.

Целью диссертационной работы Павла Игоревича Коса являлось изучение структуры складчатой глобулы, полимерных цепей, закристаллизованных из переохлажденного раствора, и мультиблоксополимера с насыщающимися взаимодействиями. Основной метод исследования – компьютерное моделирование методом диссипативной динамики частиц (ДДЧ). Данная диссертационная работа, несомненно, **актуальна**, а выбор тематики и метода исследования является целесообразным.

Структура работы

Диссертация П.И. Коса содержит введение, четыре главы, заключение и выводы, список литературы. Имеется список сокращений и условных обозначений. Изложена диссертационная работа на 129 страницах, в которые

входят 47 рисунков и список литературы (154 цитированных источника).

Во **введении** приведено обоснование актуальности диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы, представлена информация о научной новизне и практической значимости работы, перечислены положения, выносимые на защиту, дана информация об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Содержание глав

Глава 1 ("Обзор литературы и методов моделирования"). В этой главе диссертантом дан обзор экспериментальных подходов, а также методик компьютерного моделирования, используемых для описания некоторых свойств полимерных систем. Приведены общие сведения о коллапсе полимерной цепи посредством объемных взаимодействий, о структуре хроматина и экспериментальных методах, которые используются для изучения пространственной организации хроматина, о методе ДДЧ, о механизме насыщающихся взаимодействий и задаче кристаллизации полимерных цепей. В итоге сформулированы задачи исследования (вопросы, ответы на которые диссертант планировал представить в данной работе).

Во **2-й главе** ("Коллапс линейной полимерной цепи с разными параметрами жесткости") описаны результаты исследования структур, сформированных гибкой и полужесткой одиночными цепями при коллапсе в плохом растворителе. Была получена метастабильная складчатая глобула и описаны ее свойства. Показано, что складчатая глобула, полученная в ходе моделирования, является стабильной в широком временном интервале и существенно отличается от модели фрактальной глобулы. Основное отличие заключается в том, что короткие сегменты глобулы имеют гауссову конформацию, в то время как на масштабе длины всей цепи проявляется складчатая структура. При этом малые блобы очень нестабильны и быстро обретают конформацию с гауссовой статистикой. Диссертантом детально проанализированы зависимости изучаемого явления от длины сегментов, длины зацеплений в расплаве цепей, контурной длины цепи. Отмечено, что сходство коллапса полужесткой и гибкой цепей заключается в

формировании компактной структуры.

В **главе 3** (“Кристаллизация полимерных цепей”) описана задача кристаллизации полимерных систем, с разной объемной долей полимера, из переохлажденного раствора. Механизм жесткости в работе реализован методом взаимопроникающих сфер. В рамках данного исследования были рассмотрены системы с концентрациями 20, 50, 70, 90, 95, 100% полимера. В качестве полимерного материала, составляющего систему, использовались моодисперсные цепи длиной 1000 звеньев. Для описания полученных результатов диссертантом разработан двустадийный метод кластерного анализа. Рассчитаны зависимости степени кристалличности, среднего размера кристаллита и числа кристаллитов от времени и концентрации. Поведение всех этих систем оказалось схожим, но для ряда характеристик обнаружена нетривиальная зависимость от концентрации. Оказалось, что в ходе кристаллизации концентрированного раствора формируется поликристаллический материал; каждый кристаллит состоит из нескольких цепей, но одна цепь может входить в несколько кристаллитов; процесс кристаллизации – двустадийный: сначала растет количество кристаллических зародышей, затем они сливаются с вовлечением соседних аморфных участков. Выявлена концентрация полимера (~90%), которая оказалась оптимальной для получения наиболее крупных кристаллитов.

В **4-й главе** (“Структура цепи с насыщающимися взаимодействиями и модель хроматина”) рассмотрены конформации полимерной цепи, формируемые посредством насыщающихся взаимодействий, с целью изучения упаковки хроматина в ядре клетки. В качестве “тестовой” избрана пространственная организация хроматина в организме *Drosophila melanogaster* (плодовой мушки), согласно экспериментальным данным, полученным в ИБГ РАН (лаборатории структурно-функциональной организации хромосом) и в ИППИ РАН. При моделировании диссертантом использованы полученные ранее результаты изучения процесса компактизации (глобулизации) одиночной полимерной цепи в плохом растворителе. Рассмотрено формирование и стабилизация

топологически-ассоциированных доменов (ТАД). Показано, что ключевую роль в пространственной организации хроматина играет разделение хроматина на активный и неактивный. В использованной диссертантом модели хроматин был представлен в виде регулярного мультиблоксополимера с насыщающимися взаимодействиями между звеньями, моделирующими неактивный хроматин. Установлено, что длинные участки цепи, моделирующие ацетилированный активный хроматин, способствуют стабилизации ТАДов путем увеличения расстояния между доменами за счет экранирования взаимодействия звеньев разных ТАДов, но наличие большого числа коротких участков активного хроматина тоже приводит к стабилизации ТАДов.

Работа завершается разделом, в котором перечислены основные **результаты** и **выводы**.

Задачи диссертационной работы включали:

- моделирование структуры одиночной макромолекулы, сформированной в ходе коллапса в "плохом" растворителе посредством объемных взаимодействий;
- исследование эволюции структуры системы кристаллизующихся полимерных цепей фиксированной длины с заданной жесткостью;
- изучение структуры мультиблоксополимера с насыщающимися взаимодействиями в качестве модели пространственной организации хроматина.

В итоге выполнения работы все перечисленные задачи диссертантом решены, все полученные данные проанализированы и описаны.

Оценка новизны

- В итоге проведенных исследований диссертанту удалось **впервые**
- осуществить компьютерное моделирование процесса коллапса одиночной полимерной цепи длиной $N = 10^4$ звеньев с явным учетом растворителя, получить сведения о стадиях коллапса, описать структуру формируемой глобулы;
 - получить в компьютерном эксперименте и описать многочисленные кристаллиты, сформированные в ходе осаждения и структурирования полимерных цепей из переохлажденного полимерного раствора;
 - получить зависимости характеристик кристаллитов в широком диапазоне

концентраций полимера в системе;

- продемонстрировать влияние последовательности мультиметаксополимера на формирующуюся структуру при использовании насыщающих взаимодействий в рамках компьютерного моделирования.

Оценка теоретической и практической значимости

Результаты, полученные диссертантом, обладают общностью и значимы для физики полимеров, молекулярной биологии, материаловедения, могут быть использованы при описании свойств сложных полимерных систем, при проведении экспериментов и их интерпретации. Модель мультиметаксополимера с насыщающимися взаимодействиями может быть использована для описания широкого класса полимерных систем. Подробное описание принципов формирования внутренней структуры хроматина дает возможность дополнить представления о причинах возникновения большого количества генетических заболеваний, основная часть которых связана с нарушениями транскрипции.

Таким образом, диссертантом получены результаты, которые являются **новыми** и представляют высокую **научную и практическую ценность**.

Степень достоверности результатов

Двустадийный метод кластерного анализа, разработанный диссертантом, позволил без потери общности сравнивать результаты, полученные методом ДДЧ, с теми данными, которые получены с помощью других методов компьютерного моделирования; оказалось, что результаты согласуются друг с другом. Кроме того, полученные методом ДДЧ результаты согласуются с имеющимися в литературе экспериментальными данными. Это дает основание считать результаты, изложенные в диссертационной работе, достоверными.

Замечания

1. В диссертации отмечено (стр.25), что "с точки зрения физики полимеров существование хромосомных территорий является удивительным фактом, так как структурно одинаковые полимерные цепи не перемешиваются между собой. Однако изучение этого вопроса остается за рамками настоящей диссертации, хотя представляет большой научный интерес". Более подробные комментарии

диссертанта по этому поводу, к сожалению, отсутствуют, хотя они были бы очень уместными, поскольку исследователю, как правило, важно понять границы применимости разработанной модели (математического аппарата и параметров, входящих в модель). Представляется ли возможным, по мнению диссертанта, использовать разработанную модель цепей для изучения вопроса об организации хроматина на масштабе хромосомных территорий (а не только на участке одиночной хромосомы) и наблюдать данный эффект, например, при специальном выборе параметров? Если это возможно, то в каких диапазонах параметров может быть, предположительно, достигнут эффект? Если это представляется невозможным, то каковы причины: отсутствие должного понимания структуры и свойств системы "хромосомных территорий" (вследствие недостатка экспериментальных данных) или наличие у разработанной модели цепи принципиальных особенностей (каких?), которые явно препятствуют ее использованию для рассмотрения новой системы?

2. Для моделирования хроматина в диссертационной работе хроматин разделен на 2 типа: активный (ацетилированный, модификация H3K27ac) и неактивный, - по аналогии с реальными эухроматином и гетерохроматином, различающимися по уровню экспрессии генов. Вместе с тем в работе Jost D. et al. (Nucl. acids res. 2014. V.42. P.9553-9561) выделяется 4 типа хроматина. Какие изменения, по мнению диссертанта, могут претерпеть результаты компьютерного моделирования, если перейти от выделения в хроматине 2-х типов к более детальному "дроблению"?

3. При моделировании упаковки хроматина в качестве начальной конформации избрано случайное блуждание в моделируемом пространстве и выполнено 12 независимых запусков из разных стартовых конформаций; в итоге были построены карты расстояний. Визуально все карты значительно различаются между собой (стр.96, рис.4.2), что свидетельствует о наличии разницы в конформациях, и несмотря на то, что при их усреднении выявляется иерархическая структура доменов (стр.98, рис.4.3), последняя является весьма неоднородной. Диссертант избрал способ усреднения скользящим окном в 3

домена; в какой степени вариабельна итоговая иерархическая структура, насколько она зависит от способа усреднения?

4. В оглавлении (стр.2) и в тексте диссертации раздел 3.2 в конце главы 3 называется "Выводы к четвертой главе" (стр.86), тогда как раздел 4.3 в конце главы 4 имеет название "Выводы к третьей главе" (стр.107).

5. В главе 2, стр.59, описание значений параметров ДДЧ проводится без упоминания номера (1.5) выражения для сил в методе ДДЧ, которое было приведено на стр.41, что в определенной степени затрудняет чтение.

6. В некоторых местах текста пропущены знаки препинания, встречаются опечатки.

Приведенные замечания, однако, носят частный характер и не влияют на высокую оценку диссертации в целом.

Публикации. Основные научные результаты диссертации опубликованы в 5 статьях, 4 из которых - в журналах, которые индексируются в базах данных Web of Science и SCOPUS, а также в 8 тезисах международных и всероссийских конференций.

Отметим, кроме того, что диссертантом разработаны алгоритмы, специально предназначенные для имитации изучаемых систем, вычисления специальных характеристик, и компьютерные программы для реализации этих алгоритмов в компьютерном моделировании.

Автореферат. Автореферат полностью и адекватно отражает содержание диссертационной работы и опубликованных работ.

Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком. Работа аккуратно оформлена, рисунки выполнены с высоким качеством. В конце каждой главы в специальном разделе кратко перечислены ее итоги.

Заключение. Данная диссертационная работа является законченным научным исследованием, соответствует паспорту специальности 02.00.06 – «Высокомолекулярные соединения» (по физико-математическим наукам), отвечает критериям, определенным п.п.2.1 - 2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени

М.В. Ломоносова, оформлена согласно п.3.1 этого Положения. Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

Соискатель Кос Павел Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 02.00.06 – «Высокомолекулярные соединения».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,
главный научный сотрудник лаборатории экологической биохимии
Института биологии – обособленного подразделения Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии
наук"

РАБИНОВИЧ Александр Львович

30.01.2019

Контактные данные:

Тел.: +7-9212214329; e-mail: rabinov@krc.karelia.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

01.04.07 – Физика конденсированного состояния

Адрес места работы:

185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11,
Институт биологии – обособленное подразделение Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра "Карельский научный центр Российской академии
наук" (ИБ КарНЦ РАН), лаборатория экологической биохимии
Тел./Факс: (8142)769810, (8142)571879, e-mail: biology@krc.karelia.ru
<http://ib.krc.karelia.ru/>

Подпись сотрудника ИБ КарНЦ РАН А.Л. Рабиновича удостоверяю:

Директор ИБ КарНЦ РАН,
доктор биологических наук

Тел. (8142)57-31-07

E-mail: ilyukha@bio.krc.karelia.ru



В.А. Илюха

30.01.2019