

Отзыв официального оппонента на диссертацию 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”

Диссертация П.И. Коса посвящена изучению конформаций линейных полимерных цепей, находящихся в условиях термодинамически плохого растворителя. Автором были рассмотрены три связанные между собой задачи – коллапс одиночной макромолекулы гибкоцепного и жесткоцепного полимера, кристаллизация из расплава жесткоцепных макромолекул и коллапс регулярного мультиметаксополимера с насыщающимися взаимодействиями. Эти задачи можно называть с равным правом как классическими, так и актуальными – интерес к глобулярному состоянию одиночных макромолекул вызван в первую очередь существующей физической аналогией между глобулами синтетических полимеров и компактными глобулярными структурами в белках; кристаллизация полимеров имеет важное практическое значение при разработке полимерных материалов, включая полимерные нанокомпозиты; задача о коллапсе мультиметаксополимера с насыщающимися взаимодействиями связана с проблемой упаковки ДНК в клеточном ядре. Для всех трех задач диссертанту удалось получить новые значимые результаты которые вносят важный вклад в соответствующие области статистической физики полимеров. Автором разработан новый оригинальный двухстадийный алгоритм кластеризации для анализа кристаллизующихся систем. Представлена простая модель, позволяющая описать упаковку хроматина в клеточном ядре и тем самым лучше понять её особенности и выявить основные факторы, приводящие к такой организации хроматина в ядре.

Таким образом, **актуальность и практическая значимость** работы П. И. Коса не вызывают сомнений. Все выполненные диссертантом исследования проведены **впервые**, а все полученные им результаты являются **новыми**.

Диссертационная работа начинается введением и обзором литературы, которому посвящена глава 1. В трех следующих главах диссертации представлены оригинальные результаты работы и рассмотрены следующие задачи: формирование складчатой структуры при коллапсе длинной гибкой полимерной цепи в плохом растворителе и образование одиночного

кристаллита при коллапсе длинной полужесткой полимерной цепи в плохом растворителе (глава 2); компьютерное моделирование кристаллизации из раствора полужёстких цепей и определение характеристик системы многих кристаллитов в зависимости от времени коллапса и объемной доли полимера в системе (глава 3); компьютерное моделирование коллапса мультиблоксополимера с насыщающимися взаимодействиями и использование полученных результатов для описания пространственной организации ДНК в ядре клетки (глава 4). Каждая из глав 1-4 заканчивается выводами по соответствующей главе. В следующем за главой 4 заключении сформулированы основные выводы всей диссертационной работы. Диссертация написана на 129 страницах, включает 47 рисунков и список литературы из 154 ссылок.

Во **введении** сформулированы актуальность выбранной проблемы, цель работы, её научная новизна и практическая значимость. В **первой главе** представлен обзор литературы по исследуемым задачам. Также приведен обзор экспериментальных подходов для описания структуры хроматина и дано подробное описание используемого в работе метода моделирования – диссипативной динамики частиц.

**Вторая глава** диссертации посвящена моделированию коллапса длинной одиночной полимерной цепи в плохом растворителе. В случае гибкоцепного полимера анализ зависимостей среднеквадратичного расстояния между мономерными звеньями и вероятности контакта между ними от контурной длины участка цепи, разделяющего эти два звена, показывает, что сразу после коллапса (когда глобула уже имеет размер порядка кубического корня из числа мономерных звеньев) конформации субцепей малой длины обладают характеристиками, отвечающими равновесной глобуле, тогда как на больших масштабах характер зависимостей изменяется и отвечает складчатой структуре. Длина субцепи, на которой её конформация соответствует равновесной глобуле, растёт со временем. Таким образом, установлено, что при коллапсе длинной полимерной цепи формируется структура складчатой глобулы. Автор указывает, что складчатую структуру можно наблюдать лишь при моделировании коллапса длинной цепи (в работе представлены результаты для цепи из 10 000 звеньев), тогда как при коллапсе более коротких цепей, например, из 1000 звеньев, складчатую конформацию наблюдать не удалось. Автор подчеркивает, что полученная в ходе моделирования структура соответствует области

предварительного диффузионного равновесия, а для полного уравнивания глобулы потребовалось бы увеличение времени моделирования на 6 порядков.

Для описания коллапса одиночной полужесткой полимерной цепи и анализа конформаций, формирующихся при коллапсе, также используются зависимости среднеквадратичного расстояния между мономерными звеньями и вероятности контакта между ними от контурной длины участка цепи. Показано, что на малых длинах субцепь ведет себя аналогично жесткому стержню, а на больших масштабах статистические зависимости соответствуют складчатой глобуле. При этом на малых масштабах начинают развиваться осцилляции на зависимости среднеквадратичного расстояния, которые становятся все более заметными с увеличением времени моделирования. Это связано упорядочением структуры цепи, что проявляется в формировании “кристаллических” сегментов одинаковой длины, разделенных “аморфными” участками цепи. Установлено, что эта структура является кинетически замороженной и не релаксирует в дальнейшем в равновесную глобулу.

В **третьей главе** рассматривается задача кристаллизации из переохлажденного раствора полужестких полимерных цепей. Установлено, что звенья цепей в ходе моделирования формируют кристаллиты — упорядоченные структуры, за пределами которых пространственный порядок субцепей нарушается. Для определения кристаллитов автором разработан оригинальный двухстадийный алгоритм кластерного анализа. Показано, что процесс кристаллизации состоит из двух стадий: рост количества кристаллических зародышей и последующее их слияние с вовлечением соседних аморфных участков. Установлено, что максимальный размер кристаллита наблюдается для случая, когда объемная доля полимера составляет 90%. Это связано тем, что размер кристаллита определяется конкуренцией двух вкладов: замедления движения цепей из-за сформированной сетки зацеплений и наличия полимерного материала для вовлечения в кристаллиты.

Для более детального анализа конформаций полимерных цепей, формирующих систему, построены зависимости квадрата пространственного расстояния от длины сегмента цепи, разделяющего их. Показано, что конформация кристаллических сегментов близка к жесткому стержню, тогда как “аморфные” сегменты цепи имеют конформацию жесткого стержня лишь на малых длинах (4 звена), затем они плавно переходят в складчатые конформации.

В **четвертой главе** изучаются конформации мультиблоксополимера с насыщающимися взаимодействиями. Такая система используется в качестве модели упаковки хроматина в ядре клетки. Несмотря на существующую сложность биологических систем, автором предложена модель, способная с требуемым уровнем точности описать структуру хроматина: участок хромосомы представлялся в виде регулярного блоксополимера с типами мономерных звеньев А и Б, где звенья типа “А” соответствовали неактивному хроматину, а “Б” – активному; огрубление выбрано таким образом, что 1 звену в компьютерном эксперименте соответствует 1 нуклеосома, т.е. 200 пар нуклеотидов. Формирование долгоживущего контакта между двумя нуклеосомами моделируется через механизм насыщающегося взаимодействия – обратимого формирования связи между звеньями, представляющими неактивные участки хроматина.

Для анализа результатов компьютерного моделирования построены карты расстояний и вероятностей контактов, по которым рассчитываются средние значения этих величин. Установлено, что структура, сформированная насыщающимися взаимодействиями, плотнее уложена на малых масштабах, но существенно более свободна на больших масштабах. Это означает, что глобула, сформированная мультиблоксополимером с насыщающимися взаимодействиями может являться моделью упаковки хроматина. Показано, что участки активного хроматина достаточно быстро оказываются на поверхности домена и тем самым стабилизируют его. Также показано формирование топологически ассоциированных доменов и сегрегация компартментов активного и неактивного хроматина.

**Заключение и выводы** диссертации являются обоснованными и подтвержденными. Они свидетельствуют как о большом объеме проведенных исследований, так и об их высокой научной значимости.

К диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Как известно, при коллапсе полужёсткой макромолекулы возможно образование не сферической, а тороидальной глобулы. Во второй части главы 2, посвящённой изучению аналогичной системы, автор не упоминает об этом факте и, соответственно, не обсуждает возможности или невозможности формирования тороидальной глобулы в исследуемом им случае.



2. В главе 4 одним из основных способов представления результатов являются карты расстояний и карты контактов. К сожалению, автор не всегда даёт для этих рисунков «цветовую шкалу», для того, чтобы можно было судить о значениях или хотя бы порядке величин, формирующих матрицу контактов (карту расстояний). Такая шкала имеется на Рис. 4.3 и 4.5, однако на предшествующем Рис. 4.2, где такие карты появляются впервые, и на Рис. 4.5 такой шкалы нет. Было бы также полезным обсудить более универсальные количественные величины, характеризующие особенности структуры этих матриц, например, связанные со спектром их собственных значений.

3. Обращает на себя внимание отсутствие несколько важных ссылок, имеющих отношение к теме диссертации. В частности, это касается работ по построению теории перехода клубок-глобула (работа Т.М. Бирштейн и В.А. Прямыцына, *Macromolecules* 1991, **24**, 1554-1560; цикл работ А.Ю. Гросберга и Д.В. Кузнецова, *Macromolecules* 1992, **25**, 1970-1979; *Macromolecules* 1992, **25**, 1980-1990; *Macromolecules* 1992, **25**, 1991-1995; *Macromolecules* 1992, **25**, 1996-2003) и работы Л.И. Клушина по кинетике перехода клубок-глобула (*J. Chem. Phys.* 1998, **108**, 7917-7920), которые могли бы быть процитированы в главе 1.

4. Имеется некоторая, на мой взгляд, неточность в терминологии: так, автор называет атермический растворитель (отвечающий значению параметра Флори  $\chi = 0$ ) «атермальным», а тета-растворитель называет «нейтральным».

5. Имеются опечатки в формулах. Так, в первой строке формулы (1.5) на стр. 41 правая скобка должна стоять между  $r_{ij}$  и  $\hat{r}_{ij}$ . В формуле (1.7) на стр. 43 сила в правой части — величина векторная, а не скалярная.

6. На стр. 61, говоря о рисунке 2.2, автор отмечает: «Для построения изображений использовались реальные координаты звеньев системы, однако, пространственный масштаб снимков и временной интервал между снимками различны.». Мне представляется, что было бы полезным указать масштаб на каждом из мгновенных снимков и время моделирования, которому соответствует этот снимок.

Перечисленные замечания носят, впрочем, рекомендательный характер и не снижают общей высокой оценки рассматриваемой диссертационной работы. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.06

– «Высокомолекулярные соединения» (по физико-математическим наукам), удовлетворяет критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно п. 3.1 этого Положения. Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

Таким образом, 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, профессор РАН,  
ведущий научный сотрудник лаборатории теории и моделирования полимерных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высокомолекулярных соединений Российской академии наук

Полоцкий Алексей Александрович

04.02.2019

Контактные данные:

тел.: +7 (812) 328-8542, e-mail: [alexey.polotsky@gmail.com](mailto:alexey.polotsky@gmail.com)

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:  
02.00.06 – высокомолекулярные соединения

Адрес места работы:

199004, г. Санкт-Петербург, Большой пр. 31, Россия  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН),  
Лаборатория теории и моделирования полимерных систем  
тел.: +7 (812) 323-7407, e-mail: [imc@hq.macro.ru](mailto:imc@hq.macro.ru)  
<http://macro.ru/>

Подпись сотрудника ИВС РАН  
А.А. Полоцкого удостоверяю:  
Учёный секретарь ИВС РАН, к. х. н.



Ю.О. Скуркис