

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук
Чертовича Александра Викторовича
на тему: **“Влияние последовательности звеньев на морфологию
самоорганизующихся полимерных структур”**
по специальности 02.00.06 – “Высокомолекулярные соединения”

Изучение связи (сходств и различий) между свойствами макромолекул разной природы - синтетических (полимеров) и биологических (биополимеров) в течение многих лет является предметом исследований физики и химии высокомолекулярных соединений, физической химии, биофизики. Выявление “границы”, базовой разграничительной линии, которая бы позволила определенно идентифицировать природу макромолекул, заведомо отнести какую-то заранее заданную цепь к тому или иному классу высокомолекулярных соединений, является нетривиальной задачей. Более того, даже формулировка подобной проблемы (хотя имеются огромные достижения в разных областях, например, в области генной инженерии) на сегодня затруднительна. Конструктивным путем исследования этих сходств и различий является изучение свойств и закономерностей взаимодействия разных высокомолекулярных соединений с низкомолекулярными соединениями. Такие работы ведутся активно на протяжении нескольких последних десятилетий. Например, это работы по исследованию переходов “клубок – глобула” в макромолекулах разного строения, а также промежуточных и конечных состояний в разных условиях. На этом пути удастся решать задачи конструирования материалов с заранее заданными или аномальными свойствами, которые можно использовать в разных научных и прикладных областях, вырабатывать базовые методики для дальнейшего их совершенствования (на уровне “нанотехнологий”).

Одной из наиболее притягательных особенностей биополимеров является многократно более высокая степень компактности тех структур, которые в живой природе выполняют надлежащие целевые задачи (функции), по сравнению с синтетическими аналогами (в тех случаях, когда эти аналоги удастся создать). Много работ посвящено также адаптации биологических систем (“упрощению” их,

частичному изменению их структуры), созданию в итоге систем искусственных, в некоторой степени выполняющих интересующие функции. Можно стремиться к созданию "биомиметических" систем, но вопрос о предельно возможной степени понижения сложности природных систем или повышения сложности систем синтетических для достижения приемлемого "синтетического" или "полусинтетического" результата не исследован в должной степени. Для этого требуется, так или иначе, анализировать степень "полезности" (на основании определенных критериев) разных последовательностей сополимеров. Учитывая, что количество возможных вариантов таких последовательностей астрономически велико, задача является чрезвычайно сложной и трудоемкой, даже при условии использования надлежащих критериев перебора или контроля последовательностей с целью выявления фрагментов, играющих ключевую роль для выполнения той или иной функции.

Большую актуальность в этих условиях приобретает анализ имеющихся возможностей и перспектив решения проблемы на экспериментальном и/или теоретическом уровне, т.е. общий анализ состояния исследований и результатов, достигнутых к настоящему времени в ряде смежных областей, и поиск (выработка) искомых критериев. В последние годы все большее значение приобретают теоретические методы исследования. В частности, они позволили достигнуть ощутимого прогресса в понимании проблем, связанных с высокомолекулярными соединениями; во многом этому способствовал прогресс в развитии методов компьютерного моделирования и технологической (вычислительной) базы.

Цель диссертационной работы Александра Викторовича Чертовича состояла в том, чтобы оценить влияние полидисперсности в структуре последовательности на фазовое поведение регулярных блоксополимеров в расплаве, разработать фундаментальные основы для конструирования или отбора последовательностей статистических сополимеров, способных к самоорганизации в определенную пространственную структуру.

Метод исследования. Представленные в диссертации результаты получены преимущественно методами компьютерного моделирования: Монте-Карло и

диссипативной динамики частиц.

Данная диссертационная работа, несомненно, является **актуальной**; не подлежит сомнению также целесообразность выбора метода исследования.

Структура работы

Диссертация А.В. Чертовича содержит введение, четыре главы, заключение, список литературы и приложение. Объем диссертационной работы 362 страницы, в которые входят 145 рисунков, 6 таблиц, список литературы из 135 цитированных источников.

Во **введении** сформулирована задача диссертационного исследования; перечислены работы, опубликованные автором по теме диссертации (и рассортированные по темам четырех ее глав); перечислены положения, выносимые на защиту; приведен анализ данных о количестве научных работ, опубликованных в мире по тематике "конструирования последовательностей полимеров" с 1991 по 2017 год; описаны используемые методы и подходы; представлена методика конструирования гетерополимеров и модель случайных энергий; перечислены методы контроля последовательности в условиях химического эксперимента; описаны методы исследования микрофазного расслоения в блок-сополимерах; обсуждена одна из гипотез возникновения жизни на Земле – гипотеза РНК-мира.

Содержание глав

Глава 1 ("Расплавы статистических сополимеров"). В этой главе диссертантом рассмотрены процессы самоорганизации различных типов статистических сополимеров в расплаве, в том числе с большой степенью полидисперсности, и мультиблоксополимеров. Статистическими диблок-сополимерами диссертант назвал системы с сильной степенью полидисперсности, т.е. такие диблок-сополимеры, у которых длины обоих блоков выбраны из случайного распределения типа Флори и имеют степень полидисперсности около 2.0. Было проведено сравнение фазовой диаграммы регулярного и случайного диблок-сополимера. Установлено, в частности, что общая закономерность перехода порядок-беспорядок остается практически неизменной, хотя в статистических диблок-сополимерах затруднено формирование фаз со

сложной симметрией; полностью случайные последовательности мультиблок-сополимера способны микрофазно расслаиваться в расплаве только в ламеллярную структуру.

Во **2-й главе** ("Полимерные системы с протекающими реакциями") рассмотрены расплавы сополимеров с протекающими макромолекулярными реакциями: сополимеризации, обратимой поликонденсации и межцепного обмена. Разработана модель сополимеризации для частично несовместимых сомономеров (позволяющая описывать известные и новые эффекты неоднородной сополимеризации), для которых классическая модель концевых звеньев оказывается неприменимой. Изучены особенности протекания различных макромолекулярных реакций, вызванных частичной несовместимостью мономерных звеньев или заданными извне гетерогенностями. Диссертанту удалось обнаружить микрофазное расслоение, но только в тонких слоях вблизи структурированных подложек (за исключением случая градиентной сополимеризации, когда эффективно растущий мультиблок-сополимер вырождается в диблок-сополимер, способный к микрофазному расслоению в классический набор микрофаз).

В **главе 3** ("Первичные последовательности одиночных макромолекул") рассмотрены особенности первичных последовательностей некоторых специально сконструированных одиночных гетерополимеров и предложена методика итерационного отбора наиболее подходящих последовательностей. Основное внимание уделено "белковоподобным" молекулам: глобулярный белок представлен в виде глобулы со структурой "ядро-оболочка", где внутреннее ядро сформировано из преимущественно гидрофобных звеньев, а внешняя оболочка – из гидрофильных; результаты получены с помощью метода Монте-Карло (решеточная модель с флуктуирующей длиной связи).

В **4-й главе** ("Макромолекулы с насыщающимися взаимодействиями") исследуется конформационное поведение одиночных гетерополимеров с насыщающимися взаимодействиями и проведено сопоставление таких полимеров с некоторыми биологическими системами. Прототипами рассмотренных насыщающихся связей могут являться сульфидные мостики и водородные связи в белках. В компьютерной модели для реализации насыщающейся связи

накладывали условие: если такая связь существует, то ни одно из участвующих в ней мономерных звеньев не может взаимодействовать с другими частицами. Исследованы статистические и регулярно блочные АВ-сополимеры; рассмотрены варианты образования насыщающихся связей:

– (1) только между различными сортами мономерных звеньев А и В (упрощенная “матричная” модель для АВ-сополимера с рассмотрением только энергетической составляющей); построена обобщенная фазовая диаграмма для систем такого типа в переменных температура – кооперативность, описывающая состояния: клубок, глобула, шпилька;

– (2) только между однотипными (А) звеньями; это является имитацией разделения хроматина в ядре клетки на “пассивный” (не ацетилированные и попарно слипающиеся А-звенья) и “активный” (ацетилированные В-звенья). В этом случае показано, что именно насыщающиеся связи приводят к реалистичной трехмерной структуре, причем короткие блоки могут являться эффективным стабилизатором большого домена, препятствуя агрегации таких доменов между собой.

Работа завершается разделом “**общее заключение**”, в котором сформулированы наиболее значимые **выводы**.

Следует отметить, что в конце каждой главы диссертантом сформулированы промежуточные выводы – это позволило заострить внимание на локальных результатах. Особо следует отметить, что при этом упомянуты также возможные недостатки и упущения проделанной работы, описаны вероятные направления ее продолжения и развития для достижения более глубокого понимания исследуемых явлений. Это свидетельствует о высокой требовательности диссертанта к своей работе, о критическом к ней отношении и стремлении в перспективе достигнуть еще большего прогресса в решении актуальных проблем.

Оценка новизны

В результате проведенных исследований диссертанту удалось

– показать, что полностью случайные последовательности мультиблок-сополимера способны микрофазно расслаиваться в расплаве в ламеллярную структуру; построить фазовую диаграмму микрофазного расслоения расплава статистического

сополимера; построить модель микрофазного расслоения статистического сополимера с учетом возможного проникновения коротких блоков в чужую фазу;

- построить численную модель расплавов статистических сополимеров с протекающими макромолекулярными реакциями и частичной несовместимостью звеньев различных типов; выявить параметры реакции, при которых стандартные модели сополимеризации неприменимы и необходимо использовать прямой численный счет; доказать, что в сополимерах с протекающей реакцией не наблюдается классического микрофазного расслоения, а склонные к блочности системы всегда стремятся к макрофазно расслоенным морфологиям;
- показать, что специально отобранные первичные последовательности статистического сополимера оказывают значительное влияние на структуру глобулярной конформации одиночной цепи, и предложить новые итерационные механизмы изменения последовательности, которые могут еще больше усилить это влияние;
- доказать, что особая структура первичной последовательности с насыщающимися взаимодействиями приводит к изменению рода фазового перехода клубок-глобула одиночной цепи и продемонстрировать, что модель блок-сополимера с насыщающимися взаимодействиями адекватно описывает имеющиеся экспериментальные данные по структуре хроматина в ядре клетки.

Оценка теоретической и практической значимости

Результаты, полученные диссертантом, обладают общностью, они значимы для целого ряда научных областей: физики полимеров, молекулярной биологии, материаловедения. Разработанные для расплава методик изучения фазового расслоения и сополимеризации могут быть применены для случая эмульсий и дисперсий, которые очень важны с практической точки зрения, поскольку эмульсионная полимеризация объединяет подход белково-подобных глобул и сополимеризацию в гетерогенных средах. Результаты проведенной работы могут быть положены в основу разработки методик “матричной” сополимеризации у подложек или в расплаве, когда окружающая среда и способ проведения полимеризации однозначно задают первичную последовательность растущей

полимерной цепи, они могут быть использованы при описании свойств сложных полимерных систем, при проведении экспериментов и их интерпретации.

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

Степень достоверности результатов

Результаты, полученные методами компьютерного моделирования, согласуются с экспериментальными данными (в тех случаях, когда они доступны). Это дает основание считать результаты, изложенные в диссертационной работе, достоверными.

Замечания

1. В главе 1, в которой исследованы **статистические** свойства регулярных и случайных диблок-сополимеров, при сравнении фазовой диаграммы тех и других не выявлено существенной разницы в закономерностях перехода порядок-беспорядок. Возможно, что разницу между регулярными и статистическими блоксополимерами удалось бы выявить при исследовании **динамических** свойств этих сополимеров, но сведения о том, проводился ли анализ таких свойств, в диссертации отсутствуют.

2. При описании особенностей протекания различных макромолекулярных реакций (глава 2), вызванных частичной несовместимостью мономерных звеньев, диссертант несколько раз отметил отсутствие тенденции к микрофазному расслоению для разных систем. Эти результаты можно было бы более наглядно представить в обобщенном графическом виде, аналогичном фазовой диаграмме. На такой диаграмме можно было бы указать области, в которых в процессе полимеризации в компьютерном моделировании микроструктурирования достигнуть не удалось (или оно заведомо невозможно).

3. Диссертант отметил, что трехмерная структура блок-сополимера с насыщающимися связями является чрезвычайно динамичной и изменчивой (глава 4, стр.315). Разные запуски моделирования приводили к совершенно непохожим, на первый взгляд, конформациям и соответствующим контактными картам (это

подтверждают контактные карты, представленные на рис.143). Только усреднение по большому числу независимых реализаций позволило выявить общие закономерности и выделить на контактной карте топологически-ассоциированные домены, связанные с первичной последовательностью. При наличии большой вариабельности определенное влияние на закономерности, которые будут расцениваться как общие, оказывает способ усреднения исходных данных. Диссертант усреднял эти карты "скользящим окном в 3 домена". Были ли опробованы еще какие-либо варианты усреднения? Оценивалось ли влияние этих вариантов на итоговую картину?

4. Модель насыщающихся связей, которая предложена в диссертации (глава 4), является весьма упрощенной. Возможно, в этом виде она не вполне адекватно описывает водородные связи. С формальной точки зрения, водородная связь – это специфическое сближение атома **H**, который химически связан с электроотрицательным атомом **O** (вместо атома **O** могут быть атомы **N**, **F**), с электроотрицательным атомом другой (или той же самой) молекулы, т.е. это некоторая *ассоциация* атомов. Обсуждаемые атомы сближаются, оставаясь при этом химически связанными со "своими" атомами. Известно, что в первых компьютерных расчетах конформационных свойств молекул, описанных в литературе, в числе слагаемых потенциальной энергии молекул (наряду с энергиями валентных углов и связей, торсионной энергией, энергией невалентных взаимодействий, энергией электростатических взаимодействий) была энергия "водородных связей". Параметры последней были выбраны таким образом, чтобы зависимость данного слагаемого энергии от расстояния между конкретной парой атомов (между которыми должна была возникнуть "водородная связь") имела минимум в нужной точке. Впоследствии было осознано, что такое силовое поле, в котором энергия пар атомов **определенного типа в определенном окружении** имеет **локальные** минимумы, отвечающие "водородной связи", создает *конкуренция* всех других взаимодействий в молекулярной системе. Иными словами, если корректно подобрать параметры традиционных компонентов энергии взаимодействия между всеми атомами молекулярной системы, то при моделировании возникнут все надлежащие "сближения" (т.е. "водородные связи"). В силовых полях последних

поколений, имеющих в литературе, в которых параметры подобраны должным образом, специальные слагаемые энергии для описания водородных связей отсутствуют. По-видимому, насыщающиеся связи в реальных системах с хроматином - это тоже результат некоторого баланса разных взаимодействий. Поэтому можно рекомендовать диссертанту усовершенствовать в будущем модель насыщающихся связей, использованную в данной диссертационной работе: например, учесть ориентацию двух взаимодействующих звеньев, а также локальное распределение звеньев их ближайшего окружения. Возможно, это позволит исследовать еще более сложные эффекты, возникающие при упаковке хроматина.

5. В заключительной части работы (раздел 4.3.5) диссертант, используя метод мультиканонического моделирования, исследовал вопрос о том, какова степень вырождения вторичной структуры (набора образующихся насыщающихся связей) при достижении основного состояния (состояния с минимальной энергией). Рассмотрены многие структуры: вторичные структуры гибкоцепных макромолекул без кооперативности; последовательности в системах с кооперативностью; вторичные структуры для сополимеров без кооперативности, но с жесткостью. Вместе с тем все исследования проведены только для цепей из $N=32$ звеньев, что не позволило в должной степени обобщить результаты.

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

Публикации. Основные научные результаты диссертации опубликованы в 20 статьях, индексируемых в базах данных Web of Science, SCOPUS, и в большом количестве тезисов крупных международных и всероссийских конференций.

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 Чертович Александр Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора 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

6.05.2019

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

Александра Львовича Рабиновича удостоверяю:

Директор ИБ КарНЦ РАН,
доктор биологических наук

Виктор Александрович Илюха

Тел. (8142)57-31-07

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



6.05.2019