

Заключение диссертационного совета МГУ.03.02

по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от «15» апреля 2021 г. № 5

О присуждении Шайтану Алексею Константиновичу, гражданину РФ, ученой степени доктора физико-математических наук.

Диссертация «Интегративное моделирование структуры и динамики биомакромолекулярных комплексов» по специальности 03.01.09. – математическая биология, биоинформатика принята к защите диссертационным советом 04.02.2021 г., протокол № 2.

Соискатель – Шайтан Алексей Константинович, 1984 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук «Компьютерное моделирование и статистический анализ самоорганизующихся молекулярных систем на основе пептидов» защитил в 2010 году в диссертационном совете Д 501.002.01 МГУ имени М.В.Ломоносова.

Соискатель работает ведущим научным сотрудником биологического факультета ФГБОУВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре биоинженерии МГУ имени М.В.Ломоносова. Научный консультант - доктор биологических наук, академик РАН Кирпичников Михаил Петрович, декан биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, заведующий кафедрой биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Разин Сергей Владимирович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией структурно-функциональной организации хромосом; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова" профессор, заведующий кафедрой молекулярной биологии биологического

факультета;

Ефремов Роман Гербертович, доктор физико-математических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук», главный научный сотрудник, заведующий лабораторией моделирования биомолекулярных систем;

Бриллиантов Николай Васильевич, доктор физико-математических наук, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего профессионального образования «Сколковский институт науки и технологий», профессор, директор центра по научным и инженерным вычислительным технологиям для задач с большими массивами данных дали положительные отзывы на диссертацию.

На диссертацию и автореферат поступило шесть дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высоким уровнем компетентности в области математической биологии, биоинформатики и наличием публикаций в ведущих российских и международных журналах в этой сфере исследований.

Соискатель имеет по теме диссертации 35 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, в том числе (в скобках приведен объем публикации в печатных листах и вклад автора в печатных листах):

1. Histone Octamer Structure Is Altered Early in ISW2 ATP-Dependent Nucleosome Remodeling / A. Hada, S. K. Hota, J. Luo, Y.-c. Lin, S. Kale, A. K. Shaytan, S. K. Bhardwaj, [et al.] // Cell Reports. — 2019. — July 2. — Vol. 28, no. 1. — 282—294.e6. — DOI: 10.1016/j.celrep.2019. 05.106. — **IF WoS 7.7** - (2,3/0,3).
2. Linking Chromatin Composition and Structural Dynamics at the Nucleosome Level / G. A. Armeev, A. K. Gribkova, I. Pospelova, G. A. Komarova, A. K. Shaytan // Current Opinion in Structural Biology. — 2019. — June. — Vol. 56. — P. 46—55. — DOI: 10.1016/j.sbi. 2018.11.006. — **IF WoS 6.908** - (1,2/0,6).

3. Structural Interpretation of DNA–Protein Hydroxyl-Radical Footprinting Experiments with High Resolution Using HYDROID / A. K. Shaytan, H. Xiao, G. A. Armeev, D. A. Gaykalova, G. A. Komarova, C. Wu, V. M. Studitsky, D. Landsman, A. R. Panchenko // *Nature Protocols*. — 2018. — Nov. — Vol. 13, no. 11. — P. 2535—2556. — DOI: 10.1038/s41596-018-0048-z. — **IF WoS 11.334** - (2,5/2,2).
4. Molecular Basis of CENP-C Association with the CENP-A Nucleosome at Yeast Centromeres / H. Xiao, F. Wang, J. Wisniewski, A. K. Shaytan, R. Ghirlando, P. C. FitzGerald, Y. Huang, [et al.] // *Genes & Development*. — 2017. — Oct. 1. — Vol. 31, no. 19. — P. 1958—1972. — DOI: 10.1101/gad.304782.117. — **IF WoS 9.527** - (1,7/0,3).
5. Hydroxyl-Radical Footprinting Combined with Molecular Modeling Identifies Unique Features of DNA Conformation and Nucleosome Positioning / A. K. Shaytan, H. Xiao, G. A. Armeev, C. Wu, D. Landsman, A. R. Panchenko // *Nucleic Acids Research*. — 2017. — Sept. 19. — Vol. 45, no. 16. — P. 9229—9243. — DOI: 10.1093/nar/gkx616. — **IF WoS 11.501** - (1,7/1,5).
6. MS_HistoneDB, a Manually Curated Resource for Proteomic Analysis of Human and Mouse Histones / S. El Kennani, A. Adrait, A. K. Shaytan, S. Khochbin, C. Bruley, A. R. Panchenko, D. Landsman, D. Pflieger, J. Govin // *Epigenetics & Chromatin*. — 2017. — Dec. — Vol. 10, no. 1. — DOI: 10.1186/s13072-016-0109-x. — **IF WoS 5.333** - (2,1/0,5).
7. Coupling between Histone Conformations and DNA Geometry in Nucleosomes on a Microsecond Timescale: Atomistic Insights into Nucleosome Functions / A. K. Shaytan, G. A. Armeev, A. Goncarencu, V. B. Zhurkin, D. Landsman, A. R. Panchenko // *Journal of Molecular Biology*. — 2016. — Jan. — Vol. 428, no. 1. — P. 221—237. — DOI: 10.1016/j.jmb.2015.12.004. — **IF WoS 5.04** - (2,0/1,8).
8. Large-Scale ATP-Independent Nucleosome Unfolding by a Histone Chaperone / M. E. Valieva, G. A. Armeev, K. S. Kudryashova, N. S. Gerasimova, A. K. Shaytan, O. I. Kulaeva, L. L. McCullough, [et al.] // *Nature Structural & Molecular Biology*. — 2016. — Dec. — Vol. 23, no. 12. — P. 1111—1116. — DOI: 10.1038/nsmb.3321. — **IF WoS 11.98** - (0,9/0,1).
9. Structural Analysis of Nucleosomal Barrier to Transcription / D. A. Gaykalova, O. I. Kulaeva, O. Volokh, A. K. Shaytan, F.-K. Hsieh, M. P. Kirpichnikov, O. S. Sokolova, V. M. Studitsky // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2015. — Oct. 27. — Vol. 112, no. 43. — E5787—E5795. — DOI: 10.1073/pnas.1508371112. — **IF WoS 9.412** - (1,0/0,3).

10. Structural Perspectives on the Evolutionary Expansion of Unique Protein-Protein Binding Sites / A. Goncarenco, A. K. Shaytan, B. A. Shoemaker, A. R. Panchenko // *Biophysical Journal*. — 2015. — Sept. — Vol. 109, no. 6. — P. 1295—1306. — DOI: 10.1016/j.bpj.2015.06.056. — **IF WoS 3.665** - (1,4/0,4).
11. Shaytan, A. K. Nucleosome Adaptability Conferred by Sequence and Structural Variations in Histone H2A-H2B Dimers / A. K. Shaytan, D. Landsman, A. R. Panchenko // *Current Opinion in Structural Biology*. — 2015. — June. — Vol. 32. — P. 48—57. — DOI: 10.1016/j.sbi.2015.02.004. — **IF WoS 6.908** - (1,2/1,0).
12. Analysis of the Mechanism of Nucleosome Survival during Transcription / H.-W. Chang, O. I. Kulaeva, A. K. Shaytan, M. Kibanov, K. Kuznedelov, K. V. Severinov, M. P. Kirpichnikov, D. J. Clark, V. M. Studitsky // *Nucleic Acids Research*. — 2014. — Feb. — Vol. 42, no. 3. — P. 1619—1627. — DOI: 10.1093/nar/gkt1120. — **IF WoS 11.501** - (1,0/0,2).
13. Nishi, H. Physicochemical Mechanisms of Protein Regulation by Phosphorylation / H. Nishi, A. Shaytan, A. R. Panchenko // *Frontiers in Genetics*. — 2014. — Aug. 7. — Vol. 5. — DOI: 10.3389/fgene.2014.00270. — **IF WoS 3.789** - (1,2/0,4).
14. Peptide Nanofibrils Boost Retroviral Gene Transfer and Provide a Rapid Means for Concentrating Viruses / M. Yolamanova, C. Meier, A. K. Shaytan, V. Vas, C. W. Bertoncini, F. Arnold, O. Zirafi, [et al.] // *Nature Nanotechnology*. — 2013. — Feb. — Vol. 8, no. 2. — P. 130—136. — DOI: 10.1038/nnano.2012.248. — **IF WoS 31.538** - (0,8/0,2).
15. Self-Assembling Nanofibers from Thiophene–Peptide Diblock Oligomers: A Combined Experimental and Computer Simulations Study / A. K. Shaytan, E.-K. Schillinger, P. G. Khalatur, E. Mena-Osteritz, J. Hentschel, H. G. Börner, P. Bäuerle, A. R. Khokhlov // *ACS Nano*. — 2011. — Sept. 27. — Vol. 5, no. 9. — P. 6894—6909. — DOI: 10.1021/nn2011943. — **IF WoS 13.7** - (1,8/1,0).

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук является научно-квалификационной работой, в которой решается ряд важных фундаментальных проблем математической биологии, связанных с построением моделей и изучением динамики биомакромолекулярных комплексов, в том числе комплексов ДНК и белков, нуклеосом, комплексов нуклеосом с белками хроматина, амилоидоподобных фибрилл. Автором разработан интегративный подход и программные решения для мультимасштабного моделирования, в которых используются как методы атомистического суперкомпьютерного моделирования,

методы огрубленного моделирования, так и различные данные экспериментов по ДНК футпринтингу, электронной микроскопии, FRET-микроскопии, ИК- и КД-спектроскопии, рентгеновской дифракции. Полученные в работе с использованием разработанных методов результаты позволили в микросекундном временном диапазоне определить параметры крупномасштабных функциональных конформационных изменений структуры нуклеосом, установить структуры ряда амилоидоподобных фибрилл, центромерных нуклеосом пекарских дрожжей, комплексов нуклеосом с РНК-полимеразами, белками кинетохоры и другими белками хроматина. Полученные в рамках диссертационной работы результаты могут применяться для установления структуры и динамической подвижности биомакромолекулярных комплексов, размер и свойства которых затрудняют применение стандартных методов структурной биологии, что важно для развития как фундаментальной биологии, так и прикладной биотехнологии.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством.

Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Для построения структурно-динамических моделей сложных биомакромолекулярных комплексов концептуально обосновано применение новых интегративных подходов на основе сочетания методов атомистического и огрубленного молекулярного моделирования, методов учета разнородных экспериментальных данных рентгеноструктурного анализа, атомно-силовой и электронной микроскопии, футпринтинга ДНК, ИК-, КД-спектроскопии, измерений расстояний между флуоресцентными метками на основе эффекта Ферстеровского резонансного переноса энергии.
2. С использованием разработанного интегративного подхода возможно создание атомистических моделей нуклеосом и комплексов нуклеосом с белками хроматина, при этом учет симметрии белковых комплексов позволяет значительно повысить точность построения молекулярных моделей на основе данных футпринтинга ДНК.
3. Интегративное моделирование позволяет воспроизвести на атомистическом уровне функциональную динамику нуклеосом, важную с точки зрения эпигенетической регуляции функционирования генома, включая крупномасштабные конформационные перестройки структуры ДНК-белковых комплексов (углы входа-

выхода ДНК в нуклеосоме, диффузия гистоновых хвостов вдоль ДНК), а также позволяет обнаружить новые моды динамической подвижности, связанные с изменением конформации ДНК, перестройкой взаимодействий гистоновых хвостов, деформацией глобулярных доменов гистонов.

4. Разработанный подход интегративного моделирования применим для построения молекулярных моделей амилоидоподобных фибрилл, реконструкции укладки пептидов в фибриллах и установления связи между морфологией фибриллы и межмолекулярной укладкой пептидов.

На заседании 15.04.2021 года диссертационный совет принял решение присудить Шайтану Алексею Константиновичу ученую степень доктора физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 03.01.09. – математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 18, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., проф., чл.-корр. РАН _____ Рубин А.Б

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.б.н. _____ Страховская М.Г.

15.04.2021 г.