

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
Федуловой Анастасии Сергеевны
на тему: «Исследование механизмов динамики ДНК-гистоновых
комплексов методами молекулярного моделирования»
по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика**

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа А.С. Федуловой посвящена изучению молекулярной динамики нуклеосом — фундаментальных единиц упаковки генетического материала эукариот. Понимание того, как ДНК взаимодействует с гистонами, как происходит её «откручивание» и «скольжение», имеет первостепенное значение для изучения процессов регуляции транскрипции, репликации и репарации. В последние годы накоплено множество данных о том, что хроматин — это не статичная структура, а динамичная платформа, однако экспериментальные методы (рентгеноструктурный анализ, ЯМР-спектроскопия, FRET-микроскопия) часто дают либо усредненную, либо косвенную информацию.

Для динамики нуклеосом целесообразно использовать методы молекулярного моделирования, поэтому актуальность темы не вызывает сомнений. Связь динамики гистонов с онкологическими заболеваниями, затронутая в работе, подчеркивает высокую практическую значимость исследования.

Стоит отметить, что представленная работа является достижением в области молекулярного моделирования динамики ДНК-гистоновых комплексов, как по масштабам процессов, в ней исследованных, так и по их характерным временам.

Диссертационная работа Федуловой А.С. построена по классической схеме, является очень объемной и состоит из семи глав. Общий объем работы – более 170 страниц. При этом работа написана простым понятным языком и

хорошо иллюстрирована, включает 44 больших составных рисунков, а также список литературы из 239 источников.

Степень обоснованности положений, выносимых на защиту. Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных и хорошо зарекомендовавших себя силовых полей, длительностью траекторий моделирования (микросекундные масштабы), а также тщательной статистической обработкой данных. Важным является интегративный подход: результаты моделирования в работе А.С. Федуловой постоянно сопоставляются с данными независимых экспериментов – FRET-микроскопии, ЯМР-спектроскопии и биохимических тестов, выполненных коллегами в России и за рубежом. Высокий уровень апробации подтверждается публикациями в ведущих международных журналах (Nature Communications, Nucleic Acids Research, Wiley interdisciplinary reviews. Computational Molecular Science) и докладами на престижных конференциях.

Научная новизна и практическая значимость работы. Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые в рамках одного исследования прослежена прямая связь между аминокислотной последовательностью гистонов, их внутренней пластичностью (изгибом) и функционально важными движениями ДНК (откручивание, скольжение, изменение суперспирализации).

Практическая значимость работы заключается в том, что предложенные молекулярные механизмы создают основу для рационального дизайна эпигенетической терапии. Понимание того, как точечные мутации в гистонах (например, в варианте H2A.J) влияют на стабильность нуклеосом, позволяет предсказывать патологические эффекты и разрабатывать подходы к их коррекции. Результаты работы могут быть использованы в учебных курсах для студентов и аспирантов по специальностям биофизика и биоинформатика.

При общей высокой оценке работы, в ходе анализа автореферата и диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. В работе ключевая роль в динамике отводится изгибу $\alpha 2$ -спирали димера H2A-H2B. Насколько этот механизм является универсальным? Ожидается ли подобная динамика для всех вариантов гистона H2A, или существуют варианты (например, macro H2A с крупным доменом), в которых этот механизм подавлен?

2. В главе 6, посвященной тетрасомам, показана возможность перехода ДНК в состояние с положительной суперспирализацией. Существуют ли экспериментальные данные или теоретические оценки, какой вклад этот механизм вносит в движение РНК-полимеразы?

3. Глава 7 посвящена моделированию динамики неупорядоченных участков гистонов. Проблема в том, что существующие силовые поля в основном разрабатывались и предназначены для моделирования глобулярных частей белков. Более того, различные силовые поля могут демонстрировать существенно различные результаты при исследовании ансамбля конфигураций внутренне-неупорядоченных участков. В работе указано, что «В своем исследовании авторы провели расчеты МД длиной в сумме 65 мкс и использовали подходящий для моделирования хвостов протокол моделирования (силовое поле Amber ff19SB и модель воды OPC)». На каком основании сделан вывод о том, что этот протокол подходит для моделирования неупорядоченных участков белков? Какие измеряемые экспериментально величины сравнивались с данными моделирования? Как оценить степень полноты исследования конфигурационного ансамбля неупорядоченных участков?

4. В работе многие расчеты проводились на пределе вычислительных возможностей для полноатомного моделирования. Рассматривались ли методы крупнозернистого моделирования для возможного преодоления

пределов полноатомного моделирования? Целесообразно ли, по мнению автора, использование подобного подхода при исследовании задач, поставленных в диссертационном исследовании?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация Федуловой Анастасии Сергеевны «Исследование механизмов динамики ДНК-гистоновых комплексов методами молекулярного моделирования» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для развития математической биологии и биоинформатики — раскрытие молекулярных механизмов динамики нуклеосом и их роли в регуляции работы хроматина. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.8. 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. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

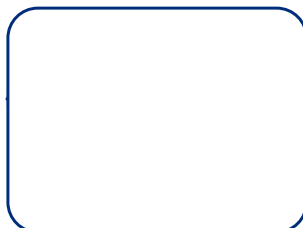
Таким образом, соискатель Федулова А.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

Доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник биологического факультета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»

Коваленко Илья Борисович



23.03.26

Контактные данные:

Тел.: +7(495)9390289, e-mail: kovalenko@biophys.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 03.01.02 – Биофизика (физико-математические
науки)

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1с12.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова», биологический факультет

Тел.: +7(495)9390289, e-mail: kovalenko@biophys.msu.ru

Подпись ведущего научного сотрудника
биологического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова
И.Б. Коваленко удостоверяю:



Ученый секретарь

Е.В. Петрова