

**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**

Диссертационная работа А.С. Федуловой посвящена исследованию молекулярных механизмов динамики ДНК-гистоновых комплексов с использованием методов атомистического молекулярного моделирования. Работа изложена на 172 страницах, включает 7 глав, содержит 44 рисунка и 5 таблиц; по теме диссертации опубликовано 6 работ в рецензируемых научных журналах высокого уровня.

Актуальность темы

Исследование структуры и динамики хроматина является одной из центральных задач современной молекулярной биологии и биоинформатики. Нуклеосомы представляют собой базовые структурно-функциональные единицы хроматина, играющие ключевую роль в регуляции транскрипции. Динамика ДНК-гистоновых комплексов определяет доступность генетической информации и является важнейшим фактором функционирования генома. Экспериментальные методы обладают ограничениями в исследовании динамических процессов на атомистическом уровне, что обуславливает востребованность методов молекулярной динамики. Таким образом, выбранная тема является актуальной, соответствует современному уровню развития математической биологии и биоинформатики и имеет существенное фундаментальное значение.

Степень обоснованности положений и достоверность результатов

Работа основана на применении современных методов атомистического молекулярного моделирования, включая молекулярную динамику на мультимикросекундных временных масштабах. В диссертации подробно описаны используемые вычислительные подходы и системы (глава 2), а полученные результаты согласуются с современными представлениями о динамике

нуклеосом и опубликованы в ведущих международных журналах (Nature Communications, Nucleic Acids Research и др.). Положения, выносимые на защиту, логически вытекают из проведенного анализа и в целом подтверждаются представленными данными.

Научная новизна

Научная новизна работы состоит в том, что предложены молекулярные механизмы функционально значимых движений ДНК в нуклеосомах — спонтанного откручивания и скольжения, обусловленные динамикой контактов между ДНК и гистонами. Показано, что ключевую роль играет пластичность гистонов, в частности их изгиб, способствующий скольжению ДНК. Установлено, что характер этой пластичности определяется аминокислотной последовательностью гистонов. Предложены молекулярные механизмы влияния модификаций гистонов и динамики тетрасом на стабильность нуклеосом и прохождение РНК-полимеразы II при транскрипции.

Вопросы и замечания

1. В разделе 2.1.1 (стр. 50) при построении стартовых структур используется программа Modeller. Однако в работе не обсуждается точность восстановления недостающих фрагментов белков этой программой. Можно ли это проверить? Например, искусственно удалить фрагмент, восстановить этой программой, и сравнить с исходным фрагментом. Насколько восстановленный вариант будет совпадать с оригиналом?

1.2. В разделе 2.1.2 (стр. 50-51) много параметров моделирования выбирается произвольно. Не поясняется, почему выбраны именно такие значения параметров и насколько стабильными являются итоговые результаты, если значение того или иного параметра несколько поменять.

1.3. В главе 3 (стр. 66 и далее) результаты носят преимущественно описательный характер. Отсутствуют количественные оценки (частоты, распределения, характерные времена), а также анализ устойчивости результатов к изменению параметров моделирования.

1.4. В главе 4 (стр. 79 и далее) выводы также формулируются в качественных терминах (усиливается/ослабевает, выше/ниже) и часто опираются на отдельные примеры без строгих статистических оценок.

1.5. В главе 5 (стр. 100) автор признает, что одной повторности молекулярной динамики недостаточно, “поэтому определенных выводов о влиянии варианта на стабильность нуклеосом сделать нельзя”. Это ставит вопрос о воспроизводимости результатов во всей работе. Сколько независимых повторностей выполнено в предыдущих главах и насколько устойчивы наблюдаемые эффекты?

1.6. В разделе 5.1 (стр. 102) используется формулировка «существенно смещено», однако без анализа повторностей невозможно оценить воспроизводимость данного эффекта.

1.7. В разделе 5.1.2 (стр. 104), посвящённом нуклеосомам с гистонем H2A.J, не ясно, основаны ли выводы также на одной повторности?

1.8. В целом в работе недостаточно представлен систематический анализ воспроизводимости результатов, их устойчивости к выбору параметров моделирования, количественные обоснования и строгие статистические оценки.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. 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.

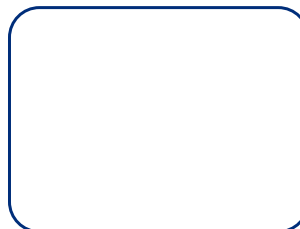
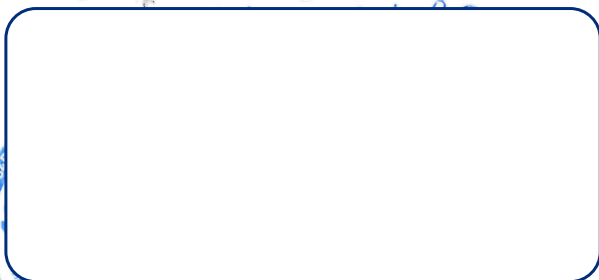
Таким образом, соискатель Федулова А.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,

Доцент Центра Биомедицинских технологий Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

Храмеева Екатерина Евгеньевна



01.04.2026

Контактные данные:

тел. , e-mail: e.khrameeva@skoltech.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

1.5.8 Математическая биология, биоинформатика

Адрес места работы:

121205, г. Москва, ул. Большой бульвар, д. 30, стр. 1

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр Биомедицинских технологий

Тел.: +7(495)2801481; e-mail: e.khrameeva@skoltech.ru