

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук Грибковой Анны Кирилловны
на тему: «Классификация белков хроматина человека на основе
функциональных, физико-химических и структурных свойств методами
биоинформатики и вычислительной биологии»
по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика**

Диссертационная работа А.К. Грибковой посвящена систематизации белков хроматина человека и исследованию взаимосвязей между их функциями, физико-химическими характеристиками и структурной организацией. Диссертация изложена на 190 страницах и включает введение, пять глав, заключение, список литературы и приложения. Первая глава содержит обзор современного состояния исследований белков хроматина и методов их систематизации. Во второй главе подробно описаны источники данных и вычислительные подходы. Третья-пятая главы посвящены собственным результатам автора. Структура работы логична и соответствует поставленным задачам.

Актуальность темы

Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений. Несмотря на большой объем накопленной информации о белках ядра, их состав до сих пор трудно определить однозначно. Данные о локализации, функциях и принадлежности белков к хроматину, полученные с помощью различных экспериментальных методов и представленные в специализированных базах, не всегда согласуются между собой. Дополнительные сложности связаны с тканеспецифичностью, изменчивостью хроматинового протеома и временным характером взаимодействий многих регуляторных белков с ДНК и нуклеосомами. Поэтому разработка классификации, позволяющей объединить эти сведения и использовать их для системного анализа свойств белков, представляет самостоятельный научный интерес.

Степень обоснованности положений и достоверность результатов

Основные положения диссертации в целом обоснованы большим объемом проанализированных данных и использованием современных вычислительных методов. Достоинствами работы являются явное описание критериев формирования наборов белков, сравнительный анализ независимых типов источников, использование статистических методов для оценки различий и представление результатов в виде доступного исследователям информационного ресурса. Основные результаты представлены в рецензируемых публикациях, включая статью в *Nucleic Acids Research* (2026). Личный вклад соискателя в разработку классификации, анализ данных и интерпретацию полученных результатов в диссертации подробно обозначен.

Научная новизна

Научная новизна работы определяется прежде всего созданием классификации SimChrom, а также системным сравнением физико-химических и структурных характеристик функциональных групп белков хроматина. Практическая значимость связана с возможностью использовать SimChrom для аннотации белков, анализа хроматиновых протеомов и постановки новых задач структурной биологии.

Вопросы и замечания

1. Проверка качества классификации SimChrom не является в полной мере независимой от использованных для ее построения данных. Основным источником функциональных аннотаций служит Gene Ontology, тогда как GO-термины используются также при оценке полноты и согласованности итогового набора (разделы 2.2 и 4.3). Данные протеомных исследований также привлекаются на этапе разработки классификации и при последующей верификации. В работе следовало бы четче разграничить внутреннюю проверку согласованности и независимое подтверждение правильности

классификации. Дополнительным аргументом в пользу ее качества могло бы стать тестирование на специально отложенной выборке экспериментально охарактеризованных белков, которая не участвовала в создании классификации SimChrom, или оценка устойчивости состава категорий при исключении отдельных источников аннотаций.

2. Для количественного анализа белков используются как данные PaxDb, характеризующие представленность белков на уровне организма, так и результаты различных масс-спектрометрических экспериментов (разделы 2.4 и 5.1). При этом содержание белка в клетке не всегда пропорционально его количеству, непосредственно ассоциированному с хроматином, а оценки, полученные при разных способах выделения хроматина, могут зависеть от особенностей пробоподготовки. Поэтому вывод о доле гистонов и белков процессинга РНК в общей массе белков хроматина требует осторожной формулировки. Насколько полученная оценка устойчива между экспериментами и типами клеток? В какой мере она относится к общему клеточному содержанию белков или к их хроматин-связанной фракции?

3. Важный вывод о повышенной неупорядоченности белков хроматина основан на определении внутренне неупорядоченных регионов по доступности аминокислотных остатков растворителю в предсказанных структурах AlphaFold2 (разделы 2.5 и 5.2.2). Однако высокая доступность растворителю не во всех случаях означает отсутствие устойчивой структуры: поверхностные участки глобулярных доменов также могут быть доступными. Хотя применяемый подход основан на опубликованной методике, для оценки устойчивости количественных выводов желательно сравнение с экспериментальными аннотациями. Это возможно?

4. В разделе 5.3.2 выявлен 241 TED-домен без структурных соответствий в PDB и CATH, рассматриваемый автором как потенциально новый тип гомологичного суперсемейства. Однако вывод основан на структурах, предсказанных AlphaFold2, точность которых может снижаться для белков, мало представленных в обучающей выборке. Ошибочная модель

может сама по себе объяснять отсутствие совпадений при поиске Foldseek. Хотя на отдельных примерах показаны значения уверенности pLDDT (рисунок 45), в работе отсутствует систематическая оценка качества предсказаний для всех 241 доменов. Кроме того, отсутствие совпадений при выбранных порогах поиска не доказывает структурной новизны. Существование действительно новых структурных типов еще предстоит подтвердить.

5. Наиболее дискуссионной представляется эволюционная интерпретация анализа сочетаний функциональных доменов (раздел 5.4 и вывод 4.3). Рассчитанные условные вероятности ко-встречаемости позволяют описать архитектуру современных белков, но не показывают, насколько частота сочетаний превышает ожидаемую с учетом распространенности отдельных доменов, числа доменов в белках и родства белковых семейств. Тем более эти результаты сами по себе не позволяют заключить, что системы метилирования и ацетилирования гистонов эволюционировали кооперативно. Для такого вывода потребовались бы статистическая проверка обогащения сочетаний относительно соответствующей нулевой модели и сравнительно-эволюционный анализ. Без проведения подробного анализа в других видах, можно говорить о характерных сочетаниях функциональных доменов и их возможной роли в регуляции хроматина, но не об эволюции.

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 Грибкова Анна Кирилловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,
доцент Центра био- и медицинских технологий,
Сколковский институт науки и технологий

ХРАМЕЕВА Екатерина Евгеньевна



14.10.2026г

Контактные данные:

тел.: 7(495)2801481, e-mail: E.Khrameeva@skoltech.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

1.5.8 – Математическая биология, биоинформатика

Адрес места работы:

119234, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой
бульвар, д. 30 стр. 1

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего
образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр био- и
медицинских технологий

Тел.: 7(495)2801481; e-mail: E.Khrameeva@skoltech.ru

Подпись Храмеевой Екатерины Евгеньевны заверю.
Оппонент по работе с персоналом
Мосатова Е.В.

