

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

**ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

**СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХБФМ СО РАН)**

Просп. ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090

тел. (383) 363-51-50

факс (383) 363-51-53

E-mail: niboch@niboch.nsc.ru

http://www.niboch.nsc.ru

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН,
чл.-корр. РАН, д.х.н.

Пышный Д. В.

15 января 2019 г.



№ 15245 - 25-09/15

На № _____

ОТЗЫВ

ведущей организации Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН на диссертационную работу **Алемасова Николая Александровича** «Компьютерный анализ связи между конформационными свойствами мутантных форм белка SOD1 и боковым амиотрофическим склерозом с использованием методов молекулярного моделирования», представленную на соискание ученой степени биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

В настоящее время исследование молекулярных механизмов патогенеза заболеваний является одним из наиболее актуальных направлений биохимии, молекулярной биологии и медицины. Становится очевидным, что многие спонтанные патологии, связанные с нарушениями функционирования разнообразных белков, имеют родственные им наследственные заболевания, проистекающие из мутаций в генах, кодирующих эти белки. Диссертационная работа Алемасова Н. А. посвящена изучению влияния патогенных мутаций в гене *SOD1*, кодирующем Cu,Zn-супероксиддисмутазу, на свойства этого фермента и их связь с патогенезом социально важного заболевания — бокового амиотрофического склероза (БАС), известного как в спонтанной, так и в наследственной форме.

Диссертация содержит все необходимые разделы и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, в который входят 228 ссылок, в том числе ссылки на работы, вышедшие за последние 10 лет. Работа изложена на 151 странице печатного текста и содержит 44 рисунка и 6 таблиц.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы и выбор объекта исследования, формулирует основные вопросы, определяющие цель работы, и положения, выносимые на защиту. Цели и задачи работы сформулированы

предельно ясно и корректно. В этом разделе автор также приводит весомые аргументы в пользу научной новизны и научно-практической значимости работы.

В главе «Обзор литературы» детально описываются молекулярно-биологические механизмы, отвечающие за развитие БАС. После краткого описания патогенеза и популяционной генетики заболевания основной упор сделан на мутации в кодирующих областях генов, ассоциированных с БАС. Далее в связи с тематикой работы автор вкратце описывает факторы и взаимодействия, определяющие конформационные свойства белков вообще, акцентируя внимание на современном понимании механизмов агрегации белков, и более подробно останавливается на структурных особенностях Cu,Zn-супероксиддисмутазы человека *SOD1* — основного объекта исследования. Наконец, дана характеристика некоторых вычислительных методов, используемых в работе — метода молекулярной динамики, метода эластичных сетей и регрессионных моделей для предсказания клинического фенотипа пациентов с мутациями в гене *SOD1*, вызывающими БАС. По обзору литературы имеется собственное заключение. Обзор литературы имеет самостоятельную ценность, дает достаточное представление об объекте исследования, помогает определить место работы в общей картине знаний о молекулярных механизмах патогенеза БАС и позволяет изучать дальнейшие разделы диссертации без привлечения дополнительных источников.

В работе использованы разнообразные современные методики вычислительной биологии, включая методы молекулярной динамики, моделирования эластичных сетей, статистического анализа результатов молекулярной динамики, анализа эволюционной консервативности последовательностей и набор методов регрессионного анализа связи между конформационными эффектами аминокислотных замен в белке *SOD1* и клиническим фенотипом носителей этих мутаций. Последняя группа методов заслуживает особого внимания ввиду того, что наиболее интересные результаты были получены с их помощью. Все использованные методики подробно и ясно описаны в разделе «Материалы и методы». Стоит отметить, что в работе использовано достаточно старое силовое поле AMBER ff99SB, в то время как сейчас стандартом AMBER считается поле ff14SB. Также вызывает недоумение решение не включать в модели ионы Cu^{2+} , основанное на единственной статье, не согласующейся с остальной литературой по *SOD1*.

Результаты и обсуждение поделены на три главы, одна из которых описывает результаты молекулярной динамики и моделирование методом эластичных сетей, другая — регрессионные модели на их основе, а третья — крупномасштабные флуктуации, выявленные в ходе моделирования и регрессионные модели на их основе. Возможно, логичнее было бы сначала описать моделирование обоими методами, а затем — все

регрессионные модели, поскольку крупномасштабные флуктуации являются такими же свойствами белка, как, например, водородные связи. Автором построено несколько десятков регрессионных моделей, связывающих клинический фенотип БАС со стабильностью водородных связей в белке SOD1, при этом в наилучшей модели средняя ошибка предсказания возраста дожития составила 4 года при коэффициенте регрессии $R = 0.85$, что делает эту модель более точной, чем все, описанные в литературе. Некоторые вопросы вызывает лишь использование возраста дожития после постановки диагноза вместо более точного хронологического возраста на момент смерти в качестве количественного клинического фенотипа. При исследовании крупномасштабной динамики автором также обнаружены интересные корреляции между жёсткостью молекулы фермента и дожитием, но наибольший интерес здесь представляют идентифицированные возможные пути транссубъединичной передачи механических колебаний между сайтами связывания ионов Cu^{2+} . Эта часть работы имеет большой потенциал для развития как в плане экспериментальной проверки вычислительных результатов, так и в части продолжения моделирования для объяснения видимой асимметрии пути передачи энергии в симметричном димере SOD1.

В целом полученные соискателем данные существенно расширяют и дополняют современные представления о функционировании фермента SOD1. Опираясь на результаты своей работы и подкрепляя их опубликованными данными, автор формулирует гипотезу о том, что изменение стабильности водородных связей можно рассматривать как фактор патогенности мутантов и тяжести заболевания БАС.

Диссертация не лишена стилистических недостатков. В тексте встречаются неправильно построенные фразы (например, «дожитие пациентов с мутациями в SOD1, страдающими БАС» — получается, что мутации страдают склерозом), присутствует некоторое количество опечаток и жаргонизмов. Однако эти замечания не критичны и не портят общего положительного впечатления от ясно и логично изложенной работы.

Результаты, полученные соискателем, могут представлять интерес для лабораторий, занимающихся структурной биологией, молекулярной биофизикой и медицинской информатикой в таких образовательных и научных учреждениях, как МГУ имени М. В. Ломоносова, СПбГУ, Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН и других.

Материалы диссертационной работы апробированы на пяти международных и отечественных конференциях. Основные результаты исследования вошли в девять

публикаций, из которых четыре представляют собой статьи в рецензируемых журналах, входящих в международные системы цитирования.

Сформулированные в диссертации выводы корректны и адекватно отражают полученные результаты. Каждый вывод полностью соответствует поставленным задачам и целям. Содержание диссертации должным образом отражено в автореферате и в опубликованных работах.

Диссертация Алемасова Н. А. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой с применением современных методов вычислительной биологии получены новые данные о конформационной динамике Cu,Zn-супероксиддисмутазы дикого типа и ее мутантных форм и об ассоциации свойств молекулы этого белка с клиническим фенотипом бокового амиотрофического склероза.

Таким образом, диссертация Алемасова Николая Александровича «Компьютерный анализ связи между конформационными свойствами мутантных форм белка SOD1 и боковым амиотрофическим склерозом с использованием методов молекулярного моделирования», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (редакция № 335 от 21.04.2016 г.), поскольку в ней содержится решение задачи предсказания клинических последствий мутаций в гене *SOD1* при боковом амиотрофическом склерозе, а сам автор, несомненно, достоин присуждения искомой степени.

Диссертационная работа Алемасова Н. А. обсуждена и отзыв утвержден на семинаре лаборатории геномной и белковой инженерии ИХБФМ СО РАН 6 декабря 2018 г., протокол № 1.

Зав. лабораторией геномной и белковой инженерии
ИХБФМ СО РАН, д. б. н., профессор РАН

Подпись Жаркова Д. О. удостоверено
Ученый секретарь, к. х. н.



Жарков Д. О.

Пестряков П. Е.