

ОТЗЫВ

официального оппонента 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 кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Актуальность темы.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) неизлечимое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, при котором происходит поражение как верхних и нижних двигательных нейронов, что приводит к параличам конечностей и последующей атрофии мышц. В настоящее время точная этиология этого заболевания неизвестна, эффективных методов лечения тоже. В основном используется поддерживающая терапия для облегчения симптомов. Одним из факторов, способствующим развитию заболевания, считается возникновение мутаций в ферменте супероксиддисмутазы 1 (СОД), которое приводит к повышенной агрегации белков. В работе Медведева К.Е. методами молекулярного моделирования и статистики было исследовано изменение сетки водородных связей в этом ферменте при изменении отдельных аминокислотных остатков, которые приводят к усилению агрегации белков и были разработаны регрессионные модели по предсказанию времени дожития больных с мутациями в гене СОД. В этом плане диссертационная работа Алемасова Н.А. по анализу изменения конформации СОД с мутациями и их связи с развитием БАС является актуальной. Кроме того, в диссертации имеется и важный прикладной аспект данного исследования, поскольку разработанные модели могут быть использованы для прогноза течения заболевания.

Достоверность и новизна результатов и выводов.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных методов молекулярного моделирования и статистических методов анализа. В рамках выполнения работы был предложен подход для оценки времени дожития больных с

БАС на основе анализа траекторий молекулярной динамики мутантных белков с последующим построением предсказательных моделей.

Ценность для науки и практики.

Автором показано, что точечные мутации в СОД вызывают перераспределение сети водородных связей в белке, изменению жесткости белковой глобулы; основные изменения при этом наблюдаются в функционально-значимых участках белка. Полученные регрессионные модели могут быть использованы для оценки развития заболеваний у пациентов с БАС.

Оценка содержания.

Диссертация написана по стандартной схеме ясным и четким языком и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы результатов, заключение, выводы, список литературы и 2 приложения. Работа Н.А.Алемасова изложена на 151 страницах, содержит 44 рисунка и 6 таблиц.

Введение написано в достаточно четкой форме, знакомит с проблемой, ставит цель и задачи работы и формулирует основные результаты работы.

Обзор литературы посвящен описанию БАС, возможные механизмы развития и участвующие в них белки и их мутации; особое внимание делено СОД – основному объекту исследования. Следующий раздел коротко освещает два метода молекулярного моделирования, которые были использованы в работе, молекулярной динамики и эластичные сети. В последнем разделе описаны несколько регрессионных моделей для предсказания дожития пациентов с мутациями в SOD1, страдающими БАС.

В главе *Материалы и методы* подробно описаны использованные методы и подходы. Арсенал методов, используемых в работе довольно разнообразен и в целом адекватен поставленным задачам.

В главе *"Результаты"*, включающие главу 3, 4 и 5, изложены результаты собственных исследований и их интерпретация.

В первом разделе (глава 3) описано моделирование молекулярной динамики и построение эластичных моделей СОД. Были определены и классифицированы по устойчивости водородные связи для разных мутантных белков СОД.

Во втором разделе (глава 4) описано построение регрессионных моделей, связывающие распределение и устойчивость водородных связей в СОД с величиной дожития больных. Лучшая модель была построена на основе метода случайных лесов. Выявлены участки в структуре СОД, изменения в которых распределения водородных связей наиболее важно для успешного предсказания.

Пятая глава посвящена исследованию эластичных моделей СОД, расчету жесткости водородных связей, поиску зависимости этой характеристики с консервативностью аминокислотных остатков.

В главе Заключение подводятся основные итоги работы.

В *списке цитированной литературы* приведено 228 источников.

В конце работы имеется два *приложения*, в которых приведены данные из литературных источников по времени дожития пациентов с мутантными формами СОД.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

Основные результаты диссертации опубликованы в научной печати (9 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК), что подтверждается списком публикаций, приведенным в автореферате. Автореферат диссертации отражает основные положения диссертации.

Положительно оценивая работу в целом, следует отметить ряд недостатков в работе:

1. Проведение молекулярного моделирования СОД без иона меди в активном центре представляется не совсем корректным. Аргументация, приведенная в работе, не убеждает.
2. Не совсем понятно на каком участке траектории динамики проводили анализ водородных связей. При внесении мутации в исходный белок необходимо давать время на оптимизацию его структуры, поэтому корректно оценивать только на последних этапах траектории. К этому же: на рис. 3.4 видно, что для ряда мутантов величины RMSD не выходят на плато, т.е. там продолжают

структурные перестройки, и для таких вариантов полученные значения водородных связей могут быть не совсем корректны.

3. . Представляется необходимым проводить и описывать более детально изменения в структуре мутантов по сравнению с диким типом. Так же представляет интерес сопоставление структур белков, полученных в ходе молекулярной динамики, и при моделировании эластичных сетей. Это дало бы возможность оценить насколько молекулярная динамика описывает все возможное конформационное пространство.
4. Еще одним недостатком в работе можно отметить следующее: разные мутации в действительности могут приводить к изменению в структуре белка по разным механизмам, но в данной работе все данные были свалены в одну кучу. Детального анализа, даже после проведения кластеризации мутантов по устойчивости водородных связей, проведено не было.
5. В работе для одной модели была получена высокая корреляция между водородными связями в СОД и временем дожития, что представляется очень удивительным. С одной стороны, СОД является только одним из белков, участвующим в образовании агрегатов, а, с другой стороны, время дожития является очень комплексным показателем, который может зависеть от многих причин. Хотелось бы узнать мнение диссертанта, в чем может быть причина.
6. В работе имеются ряд мелких недостатков: аминокислота серин была отнесена к гидрофобным остаткам; на рис. 3.5. есть пересечение величин $PPhb_{эс}$ и Wbr – как такое может быть, если при ЭС вода не учитывается; в тексте диссертации нет ссылки на рис. 3.6.

Однако отмеченные недостатки не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации и не портят хорошее впечатление о работе.

Заключение: По актуальности проблемы, методическому уровню, объему и новизне полученных результатов, их фундаментальной и научно-практической значимости 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

биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика, является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п.9 положения «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г. с внесенными изменениями от 21 апреля 2016 г. №335, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 «математическая биология, биоинформатика».

Александр Владимирович Веселовский
Заведующий лабораторией
Структурной биоинформатики,
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича»
д.б.н.

22.01.2019

119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Тел. +7-499-245-07-68

veselov@ibmh.msk.su

Подпись

Веселовского

заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

