

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алемасова Николая Александровича «Компьютерный анализ связи между конформационными свойствами мутантных форм белка SOD1 и боковым амиотрофическим склерозом с использованием методов молекулярного моделирования», представленной на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — «Математическая биология, биоинформатика»

Работа Алемасова Николая Александровича посвящена актуальной проблеме конформационных изменений при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) и предлагает новый подход трактовки протекающих патогенетических изменений белка SOD1 при БАС. В работе выполнен компьютерный анализ конформационных изменений указанного белка, пространственных эффектов на физико-химические и структурные его характеристики, что может объяснять агрегацию SOD1. Основанием для проведения исследования явилось предположение о развитии заболевания вследствие как стабилизации, так и дестабилизации структуры мутантного SOD1.

С помощью метода молекулярной динамики в данной работе было исследованы эффекты от 39 мутаций в белке SOD1. На основе разницы стабильности найденных водородных связей в мутантах и белке дикого типа были построены регрессионные модели, позволяющие предсказать «дожитие» пациентов с мутациями в SOD1. Средняя продолжительность жизни пациентов-носителей мутаций оценивалось по имеющимся литературным данным, в том числе с использованием литературных ссылок из базы данных <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>.

В данной работе предложен новый метод предсказания влияния мутаций на конформационные свойства мутантных белков, что может объяснить потенциальную роль структурно-функциональной организации белка в развитии протеинопатий. Применение данного метода для изучения белка SOD1 позволило предположить, что продолжительность жизни пациентов с

мутациями в SOD1 имеет высокую корреляцию с конформационными свойствами мутантных форм белка. На основании полученного результата сделан вывод о практической значимости данного исследования – возможности прогнозирования продолжительности жизни пациентов, несущих патогенные мутации в белке SOD1. При этом сделан вывод о возможности использования модели random forest, построенной на основе стабильности внутримолекулярных водородных связей, средняя ошибка предсказаний которой при перекрёстной проверке составила 4 года.

Боковой амиотрофический склероз является самой тяжелой формой болезни двигательных нейронов со средней продолжительностью жизни пациентов от дебюта заболевания около 3,5 лет. С учетом большого фенотипического разнообразия клинических вариантов БАС оценка и прогнозирование продолжительности жизни пациентов, несмотря на ряд сложных этических вопросов, имеет большое научное и практическое значение. В связи с этим нельзя не оценить попытку автора настоящей работы предложить инструмент для прогнозирования значения мутаций белка SOD1 с целью оценки потенциальной продолжительности жизни пациентов с семейными случаями заболевания. Однако по работе есть ряд замечаний. В первую очередь, следует указать, что предложенная модель исключает вклад более существенных в отношении выживания пациентов с БАС факторов, таких как нарушения дыхания и глотания. Искусственно исключив влияние вышеуказанных факторов на продолжительность жизни пациентов, автор, по-видимому, получил необоснованно более значительную величину вклада конформационных изменений в прогрессирование заболевания. Можно рекомендовать автору исследования ознакомиться с имеющимся инструментом, позволяющим определять прогноз течения БАС, - encalssurvivalmodel.org.

Также в работе утверждается, что разработанные автором методы «позволяют оценивать степень влияния на белок ранее неизвестных полиморфизмов в ответственных за болезнь генах, что является крайне

важным для учёта в диагностике индивидуального набора полиморфизмов конкретного пациента». Данное положение представляется необоснованным и требует проведения дополнительных исследований, как оценивающих действительную связь между конформационными изменениями белка вследствие конкретных полиморфизмов с его функцией и экспрессией, так и определяющих чувствительность и специфичность предложенного метода оценки.

Весьма огорчительно, что в диссертации и в опубликованных автором статьях отсутствуют ссылки на российские исследования по теме представленной работы, опубликованные как в зарубежных, так и в отечественных журналах. Это вызывает вопрос, насколько хорошо автор ориентирован в проблеме проведенного исследования. В приложении к настоящему отзыву на автореферат диссертации приведены статьи (далеко не все!) лишь некоторых российских исследовательских коллективов, работающих в области конформационных изменений при БАС: анализ этих данных значительно обогатил бы представленную работу.

Приложение

1. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Петерс О., Бачурин С.О., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н. / Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков // Молекулярная биология. 2012. 46(3), 402–415.
2. Бачурин С.О., Нинкина Н.Н., Тарасова Т.В., Шелковникова Т.В., Ковражкина Е.А., Смирнов А.П., Разинская О., Скворцова В.И. / Моделирование бокового амиотрофического склероза: негенетический метод // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 9. С. 86-88.
3. Скворцова В.И., Брусов О.С., Лыско А.И., Карахан В.Б., Левицкая Н.И., Левицкий Г.Н., Алёхин А.В., Сердюк А.В. / Активность супероксиддисмутаза и маркеры оксидатного стресса при болезни двигательного нейрона // Сборник "Актуальные вопросы научно-практической медицины", Орёл, 2003, с. 411- 415.
4. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Соколов К.В., Левицкий Г.Н. / Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 4. С. 68-76.
5. Лысогорская Е.В., Россохин А.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. / Мутации в гене SOD1 при боковом амиотрофическом склерозе: возможности метода молекулярного моделирования // Молекулярная биология 2013. №5. 861-867
6. Shelkovnikova T.A., Peters O.M., Connor-Robson N., Robinson H., Ustyugov A.A., Buchman V.L., Ninkina N.N., Bachurin S.O., Deykin A.V., Ermolkevich T.G., Goldman I.L., Sadchikova E.R., Kovrazhkina E.A., Skvortsova V.I., Ling S.-C., Da Cruz S., Parone P.A. / Fused in sarcoma (FUS) protein lacking nuclear localization signal (nls) and major rna binding motifs triggers

- proteinopathy and severe motor phenotype in transgenic mic // Journal of Biological Chemistry. 2013. Т. 288. № 35. С. 25266-25274.
7. Шелковникова Т.А., Устюгов А.А., Смирнов А.П., Скворцова В.И., Бухман В.Л., Бачурин С.О., Нинкина Н.Н. / Мутации в гене FUS, ассоциированные с наследственными формами бокового амиотрофического склероза, влияют на клеточную локализацию кодируемого белка и его способность к агрегации // Доклады Академии наук. 2011. Т. 438. № 3. С. 422-426.
 8. Ефимова А.Д., Овчинников Р.К., Роман А.Ю., Мальцев А.В., Григорьев В.В., Ковражкина Е.А., Скворцова В.И. / Белок FUS: физиологические функции и роль в развитии бокового амиотрофического склероза // Молекулярная биология. 2017. Т. 51. № 3. С. 387-399.
 9. Skvortsova V.I., Levitskaya N.I., Levitsky G.N., Limborska S.A., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Kondratyeva E.A. / Sporadic ALS associated with the D90A Cu,Zn superoxide dismutase mutation in Russia // European Journal of Neurology. 2001. Т. 8. № 2. С. 167-172.
 10. Garnier C., Devred F., Roman A.Y., Malesinski S., Tsvetkov P.O., Byrne D., Puppo R., Lebrun R., Ninkina N.N., Golovin A.V. Zinc binding to RNA recognition motif of TDP-43 induces the formation of amyloid-like aggregates Scientific Reports. 2017. Т. 7. № 1. С. 6812.

Заведующая 6-м неврологическим отделением

ФГБНУ НЦН, д.м.н., доцент,

член попечительского совета, эксперт

Благотворительного фонда помощи

людям с БАС «Живи сейчас»

Даю согласие на сбор, хранение и

обработку персональных данных

М.Н. Захарова

М.Н. Захарова

Подпись д.м.н., доцента М.Н. Захаровой ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,

кандидат медицинских наук



А.Н. Евдокименко