

## ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Иванисенко Никиты Владимировича  
**«Исследование белок-белковых взаимодействий в комплексе DISC  
внешнего сигнального пути программируемой клеточной гибели методами  
компьютерного моделирования»** на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности 1.5.8. - математическая биология,  
биоинформатика.

Диссертационная работа Н.В. Иванисенко посвящена исследованию структурно-функциональной организации макромолекулярного комплекса DISC с использованием методов молекулярного и математического моделирования, а также рационального дизайна низкомолекулярных и пептидных соединений. Комплекс DISC является ключевой платформой активации внешнего CD95/TRAIL рецептор-опосредованного сигнального пути программируемой клеточной гибели. Нарушения в регуляции данного сигнального пути связано с развитием множества патологий, включая онкологические заболевания. В связи с этим новые знания в этой области имеют высокое прикладное и фундаментальное значение.

В работе, с использованием методов виртуального скрининга, автором была предсказана структура низкомолекулярного химического соединения FLIPin, направленного на белок c-FLIP в составе гетеродимера c-FLIP<sub>1</sub>/каспаза-8. Данное соединение имело способность приводить к усилению протеолитической активности каспазы-8 и индукции программируемой клеточной гибели. Была построена математическая модель, способная описывать молекулярные механизмы активности низкомолекулярного химического соединения FLIPin на количественном уровне. Полученная модель предсказала высокий терапевтический потенциал соединения FLIPin для раковых клеток с повышенным уровнем экспрессии белка c-FLIP.

В работе с использованием методов молекулярного моделирования была предсказана модель пространственной структуры DED филамента макромолекулярного комплекса DISC. Согласно предсказанной топологии комплекса, белок c-FLIP может способствовать кооперативному связыванию комплексов DISC в супрамакромолекулярную структуру за счет взаимодействия между DED филаментами этих комплексов. Полученные данные позволяют объяснить стехиометрию комплекса DISC, наблюдаемую при гиперэкспрессии белка c-FLIP.

На основе подходов сравнительного структурного моделирования, была предсказана способность белка c-FLIP в составе комплекса DISC взаимодействовать с белком NEMO, ключевым регулятором сигнального пути выживания клеток NF- $\kappa$ B. Данные предсказания были подтверждены экспериментально с использованием сконструированных пептидов на основе последовательности NEMO, которые имели способность связываться с белком

c-FLIP и подавлять активацию сигнального пути NF-kB.

Таким образом, в данной работе были получены новые знания о структурно-функциональной организации комплекса DISC, а также разработан ряд низкомолекулярных и пептидных соединений, которые могут служить основой для создания нового класса лекарств, механизм действия которых базируется на активации внешнего сигнального пути программируемой клеточной гибели.

Автореферат построен по классической схеме с учетом всех основных ГОСТ Р разделов 7.0.11-2011 и не вызывает замечаний.

По теме диссертационной работы было опубликовано 10 печатных работ в журналах из перечня ВАК, входящих в международные базы цитирования (WoS, Scopus). Результаты также были представлены на 8 научных конференциях в виде устных докладов.

Диссертация Н.В. Иванисенко на тему «Исследование белок-белковых взаимодействий в комплексе DISC внешнего сигнального пути программируемой клеточной гибели методами компьютерного моделирования» представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальное и прикладное значение, а выводы обоснованы. Диссертация соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, а ее автор – Иванисенко Никита Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. - математическая биология, биоинформатика.

Не возражаю против обработки моих персональных данных.

Ольга Анатольевна Донцова  
Академик РАН, профессор, д.х.н.  
зав. кафедрой Химии Природных Соединений  
Химический Факультет  
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова  
119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 40  
E-mail: dontsova@genebee.msu.ru  
Тел: (495)932-88-24

