

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Иванисенко Н. В. «Исследование белок-белок взаимодействий в комплексе disc внешнего сигнального пути программируемой клеточной гибели методами компьютерного моделирования», представленной на соискание учёной 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, ключевой платформы активации внешнего CD95/TRAIL рецептор-опосредованного сигнального пути программируемой клеточной гибели, с использованием методов молекулярного и математического моделирования, а также рационального дизайна низкомолекулярных и пептидных соединений.

Актуальность работы заключается в том, что развитие многих онкологических и нейродегенеративных заболеваний связано с нарушением регуляции сигнальных путей апоптоза в процессе активации рецепторов смерти и для развития методов борьбы с ними требуется изучить тонкие молекулярные механизмы белок-белковых взаимодействий, что требует использования компьютерных и экспериментальных методов.

В задачи работы входила проведение компьютерного дизайна низкомолекулярных химических соединений с заданными свойствами, компьютерная реконструкция пространственной структуры макромолекулярного комплекса DISC, предсказание белок-белковых взаимодействия между выбранными белками в составе макромолекулярного комплекса DISC, проведение компьютерного дизайна пептидных ингибиторов с заданными свойствами, математическое моделирование с помощью системы ОДУ индукции CD95-опосредованного пути программируемой клеточной гибели.

Результаты исследования, такие как низкомолекулярные химические соединения FLIPin и пептидные соединения могут быть использованы для нового класса лекарств, механизм действия которых базируется на активации внешнего сигнального пути программируемой клеточной гибели или на подавлении активации сигнального пути выживания клеток NF-κB, соответственно. Полученные малые химические соединения и пептиды могут быть использованы, как молекулярные зонды для проведения исследований инициации внешних сигнальных путей программируемой клеточной гибели.

В работе с помощью виртуального скрининга предсказана структура низкомолекулярного химического соединения FLIPin, способного связываться с гетеродимером c-FLIPL/каспаза-8 на интерфейсе двух белковых субъединиц, и приводить к активации протеолитической функции каспазы-8 и индукции программируемой клеточной гибели, что получило экспериментальное подтверждение. С использованием экспериментальных данных количественной масс-спектрометрии и оценки энергий взаимодействий DED доменов построена компьютерная модель пространственной структуры комплекса DISC, анализ которой позволил сформулировать предположения о ключевой роли белка c-FLIP в регуляции длины филамента; об образовании макромолекулярного комплекса DISC за счет кооперативных взаимодействий DED филаментов; о присутствии функционально важного участка белка NEMO, ответственного за инициацию сигнального пути NF-κB, способного связываться одновременно с двумя DED филаментами, содержащими белок c-FLIP. Предсказана структура пептида-миметика белка NEMO, способного связываться с белком c-FLIP в составе комплекса DISC, что подтверждено экспериментально. На основе системы ОДУ была построена математическая модель индукции CD95-опосредованного пути программируемой клеточной гибели, которая учитывала основные стадии активации каспазы-8 в комплексе DISC, предложенный механизм действия соединения FLIPin, а также параметры, подобранные на основе анализа литературных и экспериментальных данных. На количественном уровне показано, что наибольшее усиление индукции программируемой клеточной гибели и активации каспазы-8

наблюдается при соотношении количества белков с-FLIP:прокаспаза-8 в комплексе DISC в диапазоне между 1:2 и 1:3.

Незначительные замечания, не влияющее на общую высокую оценку работы, заключаются в отсутствии обсуждения стохастичности при получении выводов об увеличении скорости протекания реакций в Гл.6., а также в отсутствии оценки погрешности полученных в результате подбора параметров: как измерялась точность, что было сделано для исключения переобучения модели. Также автору стоило дать расшифровку аббревиатуры DISC в начале текста.

Работа Н.В. Иванисенко, безусловно, находится на современном уровне в области компьютерного моделирования низкомолекулярных химических соединений, белков, белок-белковых взаимодействий и сигнальных путей программируемой клеточной гибели. Все основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых журналах и обсуждались на научных отечественных и международных конференциях и симпозиумах.

Сформулированные в диссертационной работе Н.В. Иванисенко научные положения и выводы обоснованы расчетами и не вызывают сомнений. Результаты ясно описаны в тексте и достаточно хорошо представлены на рисунках и в таблицах.

По актуальности поставленных цели и задач, методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 — математическая биология, биоинформатика.

к.б.н, доцент, высшая школа прикладной математики и вычислительной физики, ФизМех, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», 195251, Санкт-Петербург, Политехническая 29, корп. АФ (НИК), АЗ.28, тел. +7(812)290-9642, e-mail: kozlov_kn@spbstu.ru

Козлов Константин Николаевич

