

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Залевского Артура Олеговича
на тему: «Атомистический механизм
катион-зависимой активации тромбина»
по специальности 03.01.09 – «математическая биология,
биоинформатика»

Диссертация Артура Олеговича Залевского посвящена изучению конформационного ландшафта одного из важных белков гемостаза - тромбина. На сегодняшний день, благодаря структурным исследованиям, накоплено большое количество знания о тромбине, его взаимодействии с различными лигандами и лекарственными препаратами но тонкие детали его работы и регуляции все еще остаются неясными. Одной из таких особенностей - зависимости от наличия иона натрия, и посвящено диссертационное исследование Артура Олеговича.

Текст диссертации построен по схеме близкой к классической, можно выделить канонические разделы: обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение. В обзоре литературы подробно описан объект исследования – тромбин. Описаны как механизмы его работы, так и структурные особенности. В частности указано, что есть по крайней мере две формы – быстрая и медленная. Также указано, что существует катион-зависимая активация этого фермента. Следующий раздел обзор литературы посвящен анализу известных методов, связанных с работой, в том числе рассмотрены методы кластеризации объектов и методы моделирования структур. Для удобства чтения разумно было бы явно разделить разделы

обзора, посвященные объекту исследования и методам.

Вторая глава посвящена описанию использованных данных и методов их анализа. Достаточно подробно описаны методы, использованные в работе. На мой вкус, удобнее и логичнее было бы нарушить стандартную структуру, перенести описание специфических методов (например, кластеризации или моделирования) в раздел результатов, оставив здесь только описание данных.

Раздел «результаты» содержит основные результаты работы. В частности, описан результат кластеризации структур тромбина и анализ кластеров. Показано четкое разделение кластеров структур на быстрые и медленные формы. Далее показаны результаты моделирования с использованием гибридных (как это современно!) схем. Большое внимание уделено разработке алгоритмов, подходов и методов, обеспечивающих эффективное ускорение расчетов с использованием различных архитектур. Показано, что предложенные подходы обеспечивают воспроизводимость результатов, применима для различных задач и обеспечивает ускорение расчетов на порядок.

Наконец, последний раздел – «обсуждение» – подводит итог работы. Мне особенно понравилось наблюдение (стр.86) «В случае использования RMSD по меньшим наборам атомов (например, только остову), была отмечена тенденция группировки структур по авторам или методикам кристаллизации, нежели чем по функциональным особенностям структур».

Вынесенные на защиту положения адекватно отражают цель исследования и задачи сформулированные Залевским А. О.

Научная новизна работы характеризуется гипотезой о существовании ранее неописанной водородной связи в активном центре фермента, выдвинутой на основе кластерного анализа существующих структурных данных. В ходе исследования Залевский А.О. уделил много внимания разработке новых вычислительных инструментов для кластерного анализа и моделирования. Эти инструменты были спроектированы с учетом особенностей суперкомпьютерных окружений: высокой параллельности задач, дороговизны операций ввода/вывода, а также высокой вероятности нештатного завершения задач. В рамках исследования удалось продемонстрировать возможность наличия ингибирующей водородной связи Ser195 OG - Ser214 O в активном центре фермента, а также зависимость ее поведения от присутствия иона натрия. Был продемонстрирован механизм передачи аллостерического сигнала от сайта связывания натрия к активному центру через сеть молекул воды, соединенных водородными связями. С помощью молекулярного докинга комбинаторных пептидных библиотек, продемонстрировано изменение субстратной специфичности фермента в присутствии ингибирующей водородной связи.

Выводы сделанные в работе обоснованы и опираются на результаты исследований Залевского А.О. Теоретическая значимость работы подтверждается результатами моделирования структуры и динамики тромбина. Практическая значимость работы состоит в разработке новых вычислительных подходов для исследования атомистических особенностей организации активных центров ферментов.

По тексту работы можно сделать ряд замечаний:

1. Стр. 34 «Последняя часть выражения (4) всегда ≥ 1 , таким образом

накладывается штраф на плохо выровненные структуры». Во-первых, RMSD – размерная величина (обычно ангстремы). Поэтому сравнение с 1 (безразмерной) странное. Более того, RMSD неотрицательно, поэтому матрица S_{ij} отрицательна. По-видимому, в формуле – ошибка.

2. Стр. 35

Формула (6) – по-видимому предполагается усреднение по j . Так ли это? « $len(i); len(j)$ — длины соответствующих структур» – что это? Число атомов в структуре?

Формула (8) определяет P_i . Но при этом в правой части тоже есть P_i . Наверное это разные P_i

3. Стр. 36 «Катионы Na^+ помещались в ячейку случайным образом в концентрации 150 м М» – это сколько атомов на ячейку?

4. Стр.39. По-видимому, текст диссертации верстался в LaTeX . Остались следы `texttt`

5. Стр.39. Впервые появляется эстераза и фосфорорганический пестицид – откуда и зачем?

6. Стр.42. Какой физический смысл накладываемых ограничений на расстояния?

7. Стр.44. «Данный порог был выбран таким, потому как распределение всех значений имеет S образную форму с серединой около 0.5» – каких значений? Расстояний? Энергий? 0.5 – размерная величина?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени

М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Контактные данные:

тел.: +7 (919) 462 7063, e-mail:

mlomonov@biomf.fbb.msu.ru

Специальность, по которой официальным
экспертом

написана диссертация:

03.01.03 - Молекулярная биология

Адрес места работы:

119243, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 73

Факультет биологии, химии и биоинформатики

Федерального государственного бюджетного

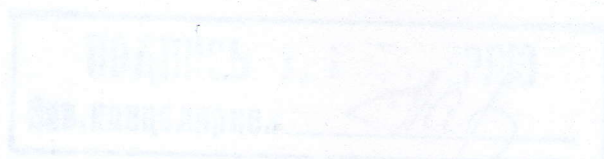
образовательного учреждения высшего

образования «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова»

тел.: 7 (495) 939-41-95, e-mail:

mlomonov@biomf.fbb.msu.ru



Таким образом, соискатель Артур Олегович Залевский заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,
профессор Факультета биоинженерии и
биоинформатики Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
государственный университет имени М.В.
Ломоносова»

Миронов Андрей
Александрович

Контактные данные:

тел. +7 (910) 462 939-41 e-mail:

mironov@bioinf.fbb.msu.ru

Специальность, по которой официальным
оппонентом

защищена диссертация:

03.01.03 - Молекулярная биология

Адрес места работы:

119243, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 73

Факультет биоинженерии и биоинформатики

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего

образования «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова»

тел.: 7 (495) 939-41-95, e-mail:

mironov@bioinf.fbb.msu.ru

13.12.19

ПОДПИСЬ
Зав. канцелярией