

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой
степени кандидата биологических наук

Богдановой Елизаветы Александровны

на тему: «Предсказание аффинности в белок-белковых комплексах на
основе межатомных расстояний с использованием трёхмерной
свёрточной нейронной сети»

по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика»

Актуальность темы представленной работы связана с активно исследуемой проблемой разработки универсального метода для моделирования процесса формирования белковых комплексов. Этот метод должен учитывать все факторы и точно предсказывать как структуру образовавшегося комплекса, так и кинетику данного процесса. Изучение взаимодействий между белковыми молекулами и анализ их аффинности являются важными инструментами для диагностики заболеваний, понимания механизмов их возникновения и прогрессирования, а также оценки эффективности различных терапевтических подходов.

В этой связи, теме диссертационной работы Богдановой Е.А., посвященной разработке нового предсказательного алгоритма для оценки аффинности белок-белковых взаимодействий, следует рассматривать как актуальную и важную для развития как фундаментальных представлений о белок-белковых взаимодействиях, так и для прикладных исследований в области фармакологии и биотехнологии.

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, список использованной литературы, содержащий 187 источников, и приложение. Работа изложена на 141 странице, содержит 44 иллюстрации, 10 таблиц, 2 приложения. Все главы взаимосвязаны и логически последовательны.

В разделе Введения автор четко обосновывает значимость выбранной темы, а также формулирует цели и задачи, которые соответствуют логике исследования и полностью отражены в содержании работы.

В главе, посвященной обзору литературы, рассматриваются белок-белковые взаимодействия, включая их классификацию и механизмы. Глава также охватывает современные методы расчета аффинности связывания, включая статистические потенциалы и алгоритмы машинного обучения, которые становятся все более актуальными благодаря росту вычислительных мощностей и доступности данных. Важность предсказания аффинности связывания подчеркивается в контексте необходимости разработки новых методов, способных ускорить отбор потенциальных лекарственных кандидатов. В заключение подчеркивается, что понимание белок-белковых взаимодействий является ключевым для дальнейших исследований в области молекулярной биологии и разработки новых лекарств, что также подводит читателя к выводу об актуальности проведенного автором исследования.

В главе «Материалы и методы» описываются базы данных, использованные для формирования обучающих и тестовых наборов данных. Также рассматриваются библиотеки, примененные для предобработки данных и обучения предсказательного алгоритма на языке Python. Далее описано создание обучающего набора и методы аугментации и оптимизации гиперпараметров нейросетевой модели.

Глава «Результаты и обсуждение» представляет собой анализ проведенных исследований, которые подтверждают достижение поставленных целей и задач. В этой главе рассматривается новый подход к анализу белок-белковых взаимодействий, включая создание обучающего и тестового наборов данных с учетом аугментации конформациями, полученными методами молекулярной динамики, что вносит новую информацию о конформационной подвижности комплексов. Глава также описывает процесс локализации интерфейса связывания и формирование ограничительной ячейки для анализа взаимодействий. Используя

логистический метод, автор определяет разделяющую плоскость между связывающими цепями, что позволяет оптимально расположить ячейку для большинства комплексов.

Автором было показано, что разработанный предсказательный алгоритм, основанный на глубокой сверточной нейронной сети, демонстрирует высокую точность при оценке аффинности связывания комплексов с известными пространственными структурами. Глава завершается анализом влияния точечных мутаций на взаимодействия в комплексах RBD-ACE2 и оценкой стабильности комплексов, образованных различными вариантами гистонов. Так, в результате произведенного анализа димеров и тетрамеров гистонов были выдвинуты предположения о влиянии замещающих форм гистонов на стабильность кора нуклеосомы, которые в дальнейшем могут способствовать изучению особенностей функционирования нуклеосом и хроматина человека в целом. В результате анализа результатов исследования Богдановой Е.А, можно заключить, что предложенные методы и подходы к предсказанию аффинности способны углубить понимание белок-белковых взаимодействий. Это, в свою очередь, может способствовать созданию новых терапевтических стратегий, направленных на модификацию этих взаимодействий для достижения желаемых клинических результатов.

Диссертация и автореферат соответствуют требованиям нормативных документов по структуре и оформлению. Содержание автореферата точно отражает основные аспекты диссертационного исследования. Цели, задачи, положения, выносимые на защиту, и выводы, представленные в автореферате, полностью совпадают с соответствующими разделами диссертации.

Исследование прошло все требуемые этапы проверки и апробации. Материалы работы были успешно представлены на профильных научных конференциях. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus и Web of Science. Достоверность и научная

значимость полученных данных не подлежат сомнению, а выводы полностью соответствуют результатам. Также очевидна новизна предложенной методологии для предсказания аффинности белок-белковых взаимодействий.

К проделанной работе есть ряд комментариев, требующих уточнения, а также замечания.

1. Не совсем понятно, почему в работе были использованы именно нейронные сети, работающие по типу обработки изображений, а не более простые модели машинного обучения.
2. В тексте диссертации везде присутствует понятие энергии Гиббса связывания, однако то, с чем реально оперирует автор, является стандартным значением и выражение $\Delta G = RT \ln KD$ (стр. 8), строго говоря, является неверным. Должно быть ΔG° .
3. Стр. 25: «Выражение коэффициента реакции (Q) похоже на выражение константы равновесия, но между ними есть одно существенное различие: равновесные концентрации или парциальные давления продуктов и реагентов включены в константу равновесия. Тогда как Q выражается через начальные концентрации реагентов, парциальные давления и конечные концентрации или давления продуктов.» По всей видимости, имелось с виду, что в Q записываются текущие значения для реагентов и продуктов.
4. Интересно было бы проверить результаты белок-белкового докинга с использованием оценочной функции на основе разработанного автором подхода. Насколько долго проводился бы такой расчёт и как он бы соотносился с другими программами белок-белкового докинга.

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 специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика» (по биологическим наукам),

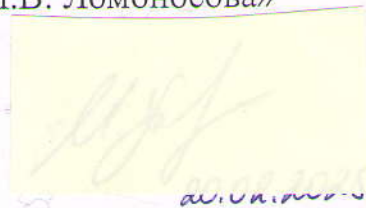
а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Богданова Елизавета Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, профессор РАН, профессор кафедры физической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

ХРЕНОВА Мария Григорьевна



д.в.н. М.Г. Хренова

Контактные данные:

тел.: +7(495)9394840, e-mail: khrenovamg@my.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.17 - Математическая и квантовая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 3,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра физической химии
Тел.: +7(495) 939 3571; e-mail: dekanat@chem.msu.ru

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ
Нач. отдела
химичес

Д.Х.