

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»**

Диссертационная работа Богдановой Е.А. посвящена исследованию интерфейса взаимодействия белок-белковых комплексов и разработке нового метода для оценки их аффинности. Белок-белковые взаимодействия играют критическую роль в формировании четвертичных структур и функциональных макромолекулярных комплексов. В связи с этим взаимодействия между белками играют важную роль в различных физиологических и патофизиологических клеточных процессах. Аффинность связывания является одной из основных характеристик этих взаимодействий, и ее определение имеет большое значение для создания разнообразных биотехнологических препаратов и лекарственных средств, включая противоопухолевые и противовирусные препараты. Разработка алгоритмов для точной оценки энергии взаимодействия может значительно ускорить процесс оценки и отбора потенциальных белковых лекарственных средств на ранних стадиях их разработки. Это подчеркивает важность предсказания аффинности белок-белковых взаимодействий, что является одной из ключевых задач в биоинформатике и вычислительной биологии.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, основных результаты и выводы, список использованной литературы и приложение. Работа изложена на 141

странице, содержит 44 иллюстрации, 10 таблиц, 2 приложения и цитирует 187 литературных источников.

Во Введении показана актуальность работы, сформулированы ее цели и задачи, отражена новизна исследования.

Обзор литературы включает в себя детальное описание белок-белковых взаимодействий, как в контексте белок-белковых, так и белок-пептидных комплексов. В данной главе рассматриваются ключевые аспекты, касающиеся природы и механизмов этих взаимодействий, а также их значимость для различных биологических процессов. Кроме того, в обзоре представлена информация о различных методах расчета аффинности связывания, используемых для оценки энергии взаимодействия белок-белковых взаимодействий. Особенно внимание уделяется современным методам, основанным на расчете статистических потенциалов и подходам машинного обучения.

В главе «Материалы и методы» описаны используемые базы данных, библиотеки и статистические подходы. Также подробно описано создание обучающей и тестовых выборок для апробации алгоритма и оптимизируемые в процессе обучения гиперпараметры.

Глава "Результаты и обсуждение" представляет собой анализ проведенных исследований, которые подтверждают достижение поставленных целей и задач. В этой главе в достаточном количестве представлены визуальные элементы, такие как иллюстрации и таблицы, которые помогают наглядно представить полученные данные. Также включены приложения, которые дополняют основное содержание и предоставляют дополнительную информацию о тестовых наборах данных.

В работе представлен новый подход к автоматической локализации интерфейса связывания между белковыми молекулами. Предложенный автором метод позволяет в автоматическом определять области взаимодействия, что является критически важным для дальнейшего анализа аффинности связывания.

Далее автором описывается архитектура разработанного предсказательного алгоритма, который оценивает энергию связывания между белковыми молекулами. Этот алгоритм основан на глубокой сверточной нейронной сети, что позволяет эффективно анализировать сложные зависимости между атомами и их взаимодействиями. Обучение модели проводилось в несколько этапов, включая использование методов аугментации для расширения обучающей выборки и предотвращения переобучения. Это позволяет модели лучше обобщать данные и повышает ее устойчивость к шуму при ограниченном наборе данных для обучения.

Предиктивный алгоритм был протестирован на различных внутренних и внешних наборах данных, продемонстрировав высокую точность по сравнению с альтернативными методами. Его метрики производительности, включая корреляцию Пирсона, MAE и RMSE, указывают на то, что это перспективный инструмент для оценки аффинности связывания комплексов с известной пространственной структурой.

Также разработанный автором алгоритм был успешно применен для оценки влияния точечных мутаций на аффинность связывания в комплексах ACE2-RBD и для анализа стабильности белок-белковых комплексов, образованных различными вариантами гистонов. Алгоритм позволил оценить, какие варианты гистонов обеспечивают большую стабильность в белок-белковых взаимодействиях, что имеет важное значение для регуляции генов и поддержания структуры хроматина.

Таким образом, обсуждение результатов исследования демонстрирует, как предложенные методы и подходы к предсказанию аффинности могут улучшить понимание белок-белковых взаимодействий и способствовать разработке новых терапевтических подходов, основанных на воздействии на белок-белковые взаимодействия.

Диссертация и автореферат оформлены и структурированы в соответствии с установленными нормативными требованиями. Содержание

автореферата полностью отражает ключевые моменты диссертационной работы. Цели, задачи, выносимые на защиту положения и выводы, изложенные в автореферате, совпадают с теми, что представлены в диссертации.

Работа прошла все необходимые этапы апробации. Материалы исследования были успешно представлены на специализированных научных конференциях. Результаты исследования были опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus и Web of Science. Достоверность и научная значимость полученных результатов не вызывают сомнений, а выводы полностью соответствуют полученным данным. Новизна предложенной методологии предсказания аффинности белок-белковых взаимодействий также не вызывает сомнений.

Однако работа не лишена недочетов.

1. На странице 5 автореферата употреблен термин «Обширная МД». Не понятно, что это.

2. На странице 6 автореферата написано «сравнение ... не предоставляется возможным». Наверное, имелось ввиду «сравнение ... не представляется возможным».

3. Вызывает удивление то обстоятельство, что в работе совсем не упоминается самая на сегодняшний день известная нейронная сеть AlphaFold 3 от Google DeepMind, предназначенная для предсказания белок-белковых комплексов и появившаяся в середине 2024 года. В самом начале введения есть ссылка на статью 2022 г. об AlphaFold 2, однако сама эта нейронная сеть в тексте не упоминается, и данная ссылка кажется неуместной именно в этом месте текста диссертационной работы.

4. На рис. 3 автореферата и рис. 31 диссертации не обозначены координатные оси OX, OY и OZ, хотя они упоминаются в подписи к рисунку, и в тексте много места уделено описанию этих осей. Понимание рисунка опирается на правильную идентификацию читателем координатных осей.

5. Фраза на странице 13 автореферата вызывает недоумение: «перед каждой эпохой обучения с вероятностью 0,5 по каждой из осей (x, y, z) атомы внутри ячейки независимо поворачивались на 180° ». Что конкретно имеется в виду? Поворачивался сам атом вокруг своего центра, или «поворачивалось» положение атома вокруг соответствующей координатной оси?

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, ведущий научный сотрудник кафедры биофизики Биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

КОВАЛЕНКО Илья Борисович

24.02.2025

Контактные данные:

тел.:

7(926)5953294, e-mail: ilja

@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.02 – Биофизика

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный университет имени

М.В. Ломоносова», биологический факультет, кафедра биоинженерии

Тел.: +7(495)9390289; e-mail: kovalenko@biophys.msu.ru

Подпись сотрудника Коваленко И.Б. удостоверяю:

