



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт биоорганической химии

им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Российской академии наук

Отзыв на автореферат диссертации

Залевского Артура Олеговича

«Атомистический механизм катион-зависимой
активации тромбина»,

представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 03.01.09 — Математическая биология, биоинформатика.

Работа Артура Залевского посвящена структурной биоинформатике и моделированию каталитических процессов в белках на уровне атомов. Учитывая роль, которую белки играют во всех жизненных процессах, и импульс, который продукты на основе белков придали современной биофармацевтике и биотехнологиям, значимость этой темы сложно переоценить.

Работа рассматривает ферменты семейства тромбина, крайне подробно изученного с биохимической и структурной точек зрения, что позволяет с помощью биоинформатических подходов вникать в самые тонкие аспекты функционирования этих белков. В качестве таких аспектов тут выбрано существование «быстрой» и «медленной» форм фермента, разница между которыми, хотя и достаточно эфемерная, была обнаружена автором. Оказалось, что в «медленной» форме активный центр искажен не обнаруженной ранее водородной связью между боковой цепью каталитического остатка серина и белковым остовом другого остатка; с помощью молекулярно-динамических и квантово-химических расчетов показано, как именно эта водородная связь «тормозит» фермент, а также определена высота энергетического барьера, количественно соответствующая степени замедления. Кроме этого, автор определил субстратную специфичность каждой из этих форм с помощью специально разработанного подхода *in silico*-скрининга, основанного на массивно-параллельном компьютерном докинге и собственной оценивающей функции.

Кроме результатов, касающихся тромбина, его каталитических форм и роли иона Na^+ в катализе, в работе описываются программные разработки автора, касающиеся технологий молекулярного моделирования: это гибридный алгоритм, сочетающий программное обеспечение для квантовых и «классических» расчетов, а также программа PeptoGrid, предназначенная для рескоринга результатов пептидного докинга. Оба этих подхода могут найти приложение как в исследованиях, так и, например, в фармацевтике.

Работа хорошо написана и оформлена; в ней содержится лишь несколько опечаток и непонятных мест. Вот пара мест, которые вызвали вопросы:

1. В первой же главе — «кластерный анализ структур тромбина» — становится слегка непонятно, зачем всё это делается. Это уже первый шаг на пути к характеристике быстрой и медленной форм или еще нет?
2. На рис. 2 Ser 214, видимо, ошибочно назван Ser 204.
3. На рис. 5 не помешало бы пометить обсуждаемые минимумы, а то чисто по тепловой схеме их найти сложновато. Зачем на рис. 8 другая цветовая схема, чем на рис. 5?
4. Один из важных вопросов: в работе вообще не обсуждается, зачем в тромбине у нас встречается «тормозной» Ser 214. В чем суть наличия фрагмента белка, снижающего его активность? Консервативен ли остаток 214, или связана ли его вариабельность с функциональными состояниями белка?
5. Мне не удалось понять, за счет чего достигается увеличение качества оценки решений докинга при помощи PeptoGrid. А также корреляция чего с чем используется на рис. 11.
6. В некоторых случаях не хватает производительности понять, что имеется в виду под конструкциями типа «с помощью докинга комбинаторной библиотеки тринуклеотидов в структуру тромбина и используя для построения не индивидуальные типы атомов, а все атомы оснований,

можно выделить области наиболее предпочтительного расположения азотистых оснований на его поверхности».

7. Выводы 4 и 5 к работе представляются слишком схематичными. Возможно, это связано с тем, что соответствующие результаты были получены достаточно поспешно и не обдуманы как следует.

Впрочем, эти недостатки довольно мелкие не умаляют качества работы, а сама она показывает высокую квалификацию Артура. Мне известно, что это далеко не все научные результаты, которые были им получены. Кроме прочего, Артур — известный популяризатор науки, что показывает его приверженность делу. Работа удовлетворяет требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор — Залевский Артур Олегович — заслуживает присвоения ему искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — «Математическая биология, биоинформатика».

20 декабря 2019 г.

с.н.с. Группы анализа структуры мембранных белков *in silico*
Института биоорганической химии РАН, к.ф.-м.н.

Адрес: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Е-мейл:

Телефон: +7-495-336-20-00.



гунов

личную

УДОСТ

ОТДЕЛА
ИБХ РАН
О.Н.А.

20.12.2019