

**Заключение диссертационного совета 24.1.172.01, созданного на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени
В.Н. Ореховича», по диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26 октября 2023 г. № 10

О присуждении Карасеву Дмитрию Алексеевичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка метода протеохемометрики для предсказания взаимодействий белков и лигандов на основе их локального сходства» по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 06 июля 2023, протокол № 7, диссертационным советом 24.1.172.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, созданного Приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г. с внесением изменений Приказом Минобрнауки России № № 561/нк от 03 июня 2021 г. и Приказом Минобрнауки России № 1959/нк от 12 октября 2023 г.

Соискатель Карасев Дмитрий Алексеевич, 1991 года рождения.

В 2014 году соискатель окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова) Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2018 году окончил очную аспирантуру по направлению подготовки 06.06.01 – Биологические науки при ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работает младшим научным сотрудником в лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Диссертация выполнена в лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор РАН Лагунин Алексей Александрович, заведующий кафедрой биоинформатики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Карягина-Жулина Анна Станиславовна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение (ФГБУ) «Национальный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории биологически активных наноструктур;

Орлов Юрий Львович, доктор биологических наук, профессор РАН, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры информационных и интернет-технологий Института цифровой медицины;

Ведущая организация – ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, гор. Москва, в своём положительном заключении, подписанном доктором физико-математических наук, профессором, главным научным сотрудником, заведующим лабораторией моделирования биомолекулярных систем Ефремовым Романом Гербертовичем, сформулировала ряд вопросов и замечаний. Так, вопросы касались разработанного автором позиционного подхода (сценарий 3) для достижения корректного прогноза, в частности, выбора белков для создания обучающих выборок; уточнения формулировки

«локального соответствия» между белками и лигандами; способности трипептидов выявить сходство в структурной организации и физико-химических свойствах белков при анализе точности прогноза по сценариям 2 и 3; а также величины погрешности при расчете точности предсказания. В обзоре литературы не хватает проведения автором критического анализа достоинств и (или) недостатков различных подходов протеохемометрики. Отмечаются также некоторые погрешности в оформлении работы, наличие ряда жаргонных и неудачных выражений. Вместе с тем, отмеченные недостатки не снижают высокой оценки диссертации, а указанные замечания носят рекомендательный характер и подчеркивают сложность поставленной задачи, которая была успешно разрешена автором работы.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 14 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 5.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Karasev D. A., Sobolev B. N., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. The method predicting interaction between protein targets and small-molecular ligands with the wide applicability domain // Computational Biology and Chemistry. – 2022. – V. 98, P. 107674. Объем статьи – 1.05 условных п.л. Импакт фактор журнала (2023) – 3.7.

В работе проведена оценка области применимости разработанного подхода с использованием обучающих выборок, представленная в которых информация характеризует взаимодействие низкомолекулярных соединений с белками, которые являются перспективными лекарственными мишенями. Показана широкая область применимости разработанного подхода. Соискатель принимал участие в планировании эксперимента, осуществлял сбор данных, проводил тестирование, определял оптимальные гиперпараметры прогностической модели, готовил текст публикации, а также работал с текстом на всех этапах рецензирования.

2. Karasev D.A. Sobolev B.N., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Prediction of protein-ligand interaction based on the positional similarity scores derived from amino acid sequences // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – V. 21(1), P. 24. Объем статьи – 1 условный п.л. Импакт фактор журнала (2023) – 6.2.

В работе проведена оценка предсказательной способности метода при прогнозировании известных лигандов для новых белков-мишеней исключительно на основе анализа их аминокислотных последовательностей. Показана высокая точность прогноза. Соискатель принимал участие в планировании эксперимента, осуществлял поиск эталонных данных, проводил тестирование, определял оптимальные гиперпараметры прогностической модели, готовил текст публикации, а также работал с текстом на всех этапах рецензирования.

3. Karasev D. A., Veselovsky A. V., Oparina N. Y., Filimonov D. A., Sobolev, B. N. Prediction of amino acid positions specific for functional groups in a protein family based on local sequence similarity // Journal of molecular recognition. – 2016. – V. 29(4), P. 159–169. Объем статьи – 1.3 условных п.л. Импакт фактор журнала (2022) – 2.9.

В работе проведено тестирование метода в позиционном режиме на модельных и естественных аминокислотных последовательностях. Для всех тестовых мишеней найдены свидетельства адекватности прогноза. При сравнительном испытании на модельных последовательностях разработанный метод показал большую прогностическую эффективность. Соискатель принимал участие в подготовке тестовых данных, проводил оценку полноты и качества выборок для сравнительного тестирования. Соискатель готовил текст публикации, а также работал с текстом на всех этапах рецензирования

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

официального оппонента Карягиной-Жулиной Анны Станиславовны, доктора биологических наук, профессора ФГБУ «Национальный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного

академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного научного сотрудника лаборатории биологически активных наноструктур, в котором имеется ряд вопросов и замечаний. В частности, поставлены вопросы о возможности дополнительного расширения или качественного изменения обучающей выборки с целью выравнивания значений точности для различных групп белков в пределах одной стратегии, а также о схеме разработанного подхода, представленной на рисунке 8, которая недостаточно подробна и не дает полного представления о том, каким образом реализуется разработанный подход в разных ситуациях. Имеются также вопросы в отношении подписей к рисункам 14 и 16. Кроме того, указано на наличие в тексте некоторого количества ошибок и опечаток. Однако в целом, текст написан грамотно, логично, хорошим литературным языком. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации, а сама работа соответствует установленным требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»;

официального оппонента Орлова Юрия Львовича, доктора биологических наук, профессора РАН, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессора кафедры информационных и интернет-технологий Института цифровой медицины, в котором отмечен ряд технических замечаний к работе. В тексте присутствуют некоторые англицизмы и жаргонизмы; в таблице 4 отсутствуют данные, которые активно обсуждаются в тексте диссертационной работы; имеются явные опечатки в тексте и технические погрешности в оформлении формул; есть замечания в отношении подписей к рисункам, представляющим копии экрана программ. Вместе с тем указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования автора.

В положительном отзыве на автореферат Лазарева Василия Николаевича, доктора биологических наук ФГБУ «Федеральный научно-

клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», заместителя Генерального директора по научной работе, заведующего лабораторией генной инженерии, в качестве замечания предлагается провести тестирование и на других группах белков мишеней, например, на протеазах. Желательно провести тестирование метода с оптимизацией гиперпараметров для разных групп мишеней и лигандов, что более целесообразно в реальных исследованиях.

В положительном отзыве на автореферат Радченко Евгения Валерьевича, кандидата химических наук, доцента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.М. Ломоносова» указано, что к недостаткам работы (вероятно, отчасти обусловленным ограниченным объёмом автореферата) можно отнести отсутствие детального описания алгоритма позиционного анализа и его возможностей. Дополнительных пояснений требует и приведенный пример анализа искусственно сгенерированных последовательностей. Следовало бы также более подробно описать процедуру отбора обучающих выборок. В работе также имеются опечатки, грамматические ошибки и неудачные формулировки. В то же время, указанные замечания не умаляют научную значимость и очевидные достоинства прекрасно выполненного диссертационного исследования.

В положительном отзыве на автореферат Васильева Павла Михайловича, доктора биологических наук ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующего лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств, в качестве недостатка отмечено то, что при тестировании использовались данные, относящиеся только к белкам человека, хотя вирусные и бактериальные белки также являются актуальными

лекарственными мишенями. Однако отмеченный недостаток не является существенным, и замечание носит, скорее, рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, что доктор биологических наук Карягина-Жулина Анна Станиславовна является крупным специалистом в области биоинформатики, а доктор биологических наук Орлов Юрий Львович является ведущим специалистом в области цифрового здравоохранения и цифровизации медицины; ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН - один из ведущих научных центров, занимающихся фундаментальными и прикладными разработками, в том числе в области математической биологии и изучении белок-лигандных взаимодействий.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- предложен оригинальный подход к извлечению данных из открытых информационных источников о белок-лигандных взаимодействиях;
- впервые на основе анализа локального сходства аминокислотных последовательностей и структур низкомолекулярных лигандов разработан метод для прогноза белок-лигандных взаимодействий;
- проведена валидация разработанного метода на наборах, представляющих различные группы белков-мишеней, в ходе которой продемонстрирована высокая точность прогноза;
- впервые разработан свободно доступный веб-сервис, который представляет возможность компьютерной оценки белок-лигандных взаимодействий на основе протеохеометрики.

Теоретическая значимость работы Д.А. Карасева обоснована тем, что разработанный метод позволяет проводить фундаментальные исследования с целью изучения белок-лигандных взаимодействий, оценки вклада отдельных остатков в специфичность связывания и анализировать селективность различных ингибиторов к белкам-мишеням.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики состоит в том, что с использованием разработанного метода протеохеометрики при поиске базовых структур новых лекарств можно отбирать на ранних стадиях наиболее перспективные соединения для прямого экспериментального тестирования как уже известных фармакологических мишеней, так и новых белковых мишеней, для которых низкомолекулярные лиганды неизвестны. Свободно доступный в сети Интернет веб-сервис позволяет использовать разработанный инструмент широкому кругу исследователей.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается применением современных статистических методов обработки и оценки данных, а также публикацией полученных результатов в ведущих рецензируемых научных журналах. Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы и подтверждены фактическим материалом.

Личный вклад соискателя состоит в том, что им проведены поиск и анализ литературы по рассматриваемой проблеме, обобщение накопленных достижений в области протеохеометрики, сформулированы цель, задачи работы и пути их решения. Соискатель самостоятельно осуществил сбор данных, выполнил все расчёты и провел анализ полученных результатов.

В ходе защиты диссертации не было высказано следующие критических замечаний.

На заседании 26 октября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Карасеву Дмитрию Алексеевичу учёную степень кандидата биологических наук за разработку оригинального метода протеохеометрики, который позволяет прогнозировать белок-лигандные взаимодействия для различных групп белков-мишеней при трех сценариях, отличающихся наличием исходной информации, с целью поиска базовых структур новых лекарств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.8. – «математическая биология, биоинформатика», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Зам. председателя Диссертационного совета
доктор биологических наук,
профессор

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат химических наук

26 октября 2023 года



Медведев А.Е.

Карпова Е.А.