

**Отзыв официального оппонента
на диссертацию Тимониной Дарьи Сергеевны «Биоинформатический
анализ суперсемейств белков на уровне 3D-структурной
организации с использованием методов машинного обучения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 1.5.8 – «Математическая биология,
биоинформатика»**

Представленная диссертационная работа посвящена актуальной тематике - сравнительному биоинформатическому анализу структур белков. Множественное структурное выравнивание гомологичных белков позволяет находить элементы структур, важные для выполнения функции белков. Тимонина Д.С. предлагает рассматривать так называемые 3D-специфические паттерны – функционально значимые фрагменты структуры, которые характерны для отдельных семейств и подсемейств. Предложенная в диссертационной работе методология вставки 3D-мотивов в структуру белков имеет практическое применение для получения белков с новыми и улучшенными свойствами. Следовательно, очевидна практическая значимость работы Дарьи Сергеевны.

Диссертационная работа выстроена традиционно и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, основные результаты и выводы, а также список литературы и список сокращений. Работа содержит 155 страниц машинописного текста, 54 рисунка и 7 таблиц. Список литературы включает 156 отечественных и зарубежных источников.

В разделе «Введение» автор подробно обосновывает актуальность и значимость проведенных исследований: Дарья Сергеевна кратко излагает трудоемкий путь получения знаний о взаимосвязи структуры и функции белков методами «мокрой» биологии и подробно описывает методы «сухой» биологии, которые используют биоинформатики для поиска функционально значимых элементов структуры.

Раздел «Обзор литературы» состоит из нескольких частей, в которых автор вводит понятия суперсемейства, семейства, подсемейства, описывает анализ белков на уровне аминокислотной последовательности, достаточно подробно представляет инструменты для анализа и сравнения структур белков и различные типы методов машинного обучения.

Раздел «Материалы и методы» содержит описание использованных методик. В данном разделе представлены библиотеки, использованные для создания программного обеспечения поиска 3D-специфических паттернов, обсуждается образование выборок для апробации разработанных автором методов, создание выборки для построения статистической модели.

В разделе «Результаты и обсуждения» Тимонина Д.С. описывает алгоритм поиска 3D-специфических паттернов основной цепи и боковых радикалов гомологичных белков, а также статистическую модель для отделения функционально важных 3D-специфических паттернов от случайных колебаний белковой структуры. Этот метод сравнительного анализа структур белков суперсемейства позволяет разделить суперсемейство белков на функционально обособленные подсемейства. Далее в диссертационной работе описывается реализация описанного алгоритма в виде программного кода. Подробно описываются входные данные программ, настраиваемые параметры алгоритма и файлы, получаемые в результате работы программы. Разработанный метод апробирован на ряде суперсемейств белков. На основе данной работы Тимониной Д.С. сделан следующий вывод: 3D-специфические паттерны представляют важные для механизма действия элементы структуры ферментов и отвечают за различие свойств ферментов, принадлежащих к различным подсемействам, а также конформеров одного фермента. В последних главах раздела «Результаты и обсуждения» автор описывает статистический критерий соответствия 3D-мотива дисульфидного мостика паре позиций аминокислот в структуре интересующего белка для выбора этих позиций в качестве целевых для

образования дисульфидной связи. Для этих целей Тимонина Д.С. рассматривает все дисульфидные мостики из базы данных PDB и делит их на кластеры.

Диссертация Тимониной Д.С. - достаточно объемное, цельное исследование, выполненное на высоком техническом уровне. Однако работа не лишена недочетов. Дарья Сергеевна использует длинные, сложные многосоставные предложения, что затрудняет понимание. Опечаток в тексте мало, диссертация написана грамотно¹. Однако в тексте встречаются неудачные фразы, приведу ниже некоторые примеры таких фраз: «Суперсемейство – это множество белков с возможно небольшим сходством последовательности, но чья структура, функции и свойства предполагают наличие общего предка». В данном предложении местоимение «чья» относится к слову «множество» и это добавляет ошибочный смысл в определение суперсемейства.

К неудачной фразе также можно отнести следующую:

«Одним из более новых алгоритмов поиска данного 3D-мотива является алгоритм [39].» - в данном предложении лучше было бы указать, что имеется в виду алгоритм Кайзера с соавторами.

Дарья Сергеевна использует в тексте канцеляризмы, что затрудняет чтение. Например, часто употребляемый автором глагол «является» - это калька с английского языка, в котором присутствует глагол-связка. В русском языке стилистически лучше предпочесть сказуемое – имя существительное в именительном падеже.

В тексте есть противоречивые утверждения: «Функция и свойства белка полностью определяются его последовательностью и структурой» - на 17 стр., в то время как на стр. 79 автор пишет: «Наше понимание взаимосвязи

¹ Есть опечатка на стр. 83: в подписи к рисунку слово «открытые» написано как «отрытые». Также вводные слова «таким образом» автор иногда не выделяет запятыми, а наречие «таким образом», наоборот, выделяет запятыми.

между структурой и функцией остается неполным». Какого мнения придерживается автор?

В своей работе Дарья Сергеевна пишет: «из базы данных PDB были загружены все структуры...». Пожалуйста, уточните, какой дате соответствует набор скаченных структур, ведь база данных pdb меняется каждый день?

Тавтология в предложении: «В работе по поиску новых 3Dмотивов – Gremlin [31,42] – происходит поиск белок-лигандных контактов.» - затрудняет понимание смысла.

В подписях к рисункам 37, 40, 41 автор добавляет повторную информацию, уже представленную в тексте. Лучше воспринимается текст без лишних повторов.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Результаты работы опубликованы в журналах из списка ВАК (как отечественных, так и зарубежных) и неоднократно докладывались на профильных научных конференциях как в нашей стране, так и за рубежом. Достоверность и научная значимость полученных автором результатов не вызывают сомнений, а выводы полностью соответствуют полученным результатам. Автором была предложена новая методология белкового дизайна в результате вставки выбранного 3D-мотива в структуру белка на примере 3D-мотивов дисульфидных мостиков. Новизна предложенной методологии также не вызывает сомнений. 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, и 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 Тимонина Дарья Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – «математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент:

Кандидат биологических наук,
научный сотрудник группы молекулярного моделирования
Федерального исследовательского центра
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Попинако Анна Владимировна

подпись

06.06.23

Дата подписания

Контактные данные:

тел.: [REDACTED], e-mail: [REDACTED]

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.02 - Биофизика (биол. науки)

Адрес места работы:

119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2,
ФГУ Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, группа молекулярного
моделирования e-mail: a.popinako@fbras.ru

Подпись специалиста

ФГУ Федерального исследовательского центра
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

А.В. Попинако удостоверяю:

ведущий специалист отдела кадров

Кратьева Ольга Михайловна

Дата 06.06.23