

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

Диссертационная работа Тимониной Д.С. посвящена актуальному вопросу - разработке новых подходов и изучению структурных паттернов суперсемейств белков. Это имеет фундаментальное и прикладное значение для выявления 3D- структурных паттернов, которые схожи внутри подсемейств белков, но различаются между ними и отвечают за функциональное разнообразие белков суперсемейства. Это актуально также для решения прикладных задач современной биотехнологии и белковой инженерии.

Диссертация изложена на 155 страницах, включает разделы: оглавление, список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, основные результаты и выводы, список литературы. Работа содержит 54 рисунка и 7 таблиц, которые хорошо иллюстрируют ее содержание.

Обзор литературы содержит описание методов построения и анализа выравниваний последовательностей и структур белков, в частности, рассматриваются методы выявления консервативных, специфических и коррелирующих позиций множественного выравнивания последовательностей суперсемейства белков, методы построения множественных структурных выравниваний гомологичных белков, пакеты молекулярной визуализации, методы выявления 3D-мотивов. Также в разборе

литературы описаны используемые для получения результатов диссертационной работы методы машинного обучения. Обзор дает хорошее введение в проблематику диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы» описаны используемые статистические подходы, описано создание выборок для апробации изложенных в результатах методов, а также применение этих методов на созданных выборках.

Раздел «Результаты и обсуждение» состоит из нескольких глав. Подробно описывается структура алгоритма поиска 3D-специфических паттернов в суперсемействах белков. Далее описывается оценка специфичности каждого 3D-специфического паттерна для ранжирования найденных 3D-специфических паттернов по их функциональной значимости, а также статистическая модель фильтрации значимых специфических паттернов. При этом автор исходит из предположения, что средний уровень конформационной вариабельности участка белковой структуры не имеет прямого отношения к функции. Этот подход реализован в виде программного кода, выложенного в открытый доступ (в тексте диссертации приведены ссылки на репозиторий) и апробирован на выборке данных для функционально важных элементов структур. К каждому рассмотренному суперсемейству белков был применен разработанный метод поиска 3D-специфических паттернов. Показано, что часть найденных в каждом суперсемействе 3D-специфических паттернов соответствует функционально важным элементам структуры белков. 3D-специфические паттерны отвечают за различие свойств ферментов, принадлежащих к различным функциональным подсемействам. Причем каждый найденный 3D-специфический паттерн, соответствующий известному из литературных данных функционально важному элементу структуры, подробно описан в тексте диссертации.

Разработанный метод выявления 3D-специфических паттернов сравнивается с методами выявления коррелирующих и специфических позиций подсемейства белков. Показано, что найденные специфические и коррелирующие позиции в малом количестве входят в функционально-важные, известные из литературы и подтвержденные экспериментально 3D-специфические паттерны. Это само по себе интересно и в тексте диссертационной работы приводится объяснение такого результата. Из сравнения методов делается вывод, что разработанный в диссертации подход качественно дополняет результаты, полученные с помощью методов выявления коррелирующих позиций и специфических позиций.

В заключительной части диссертационной работы автор на примере 3D-мотивов дисульфидных мостиков описывает методы белкового дизайна в результате вставки 3D-мотивов в структуру белков с целью получения стабилизированных препаратов с измененными функциональными свойствами. Данная методология была апробирована диссертантом на выборке белков и показала высокие значения специфичности и чувствительности (95% и 98% соответственно).

Представленная диссертация имеет признаки научной новизны. В работе реализуется оригинальный подход к сравнительному анализу структур белков суперсемейства, развиваемые подходы и методы являются новыми, аналоги нам неизвестны. Результаты диссертационной работы могут быть использованы для белкового дизайна с целью улучшения свойств ферментов.

Основные результаты диссертационной работы Д.С. Тимониной опубликованы в научной печати (4 статьи) и доложены на 5 конференциях.

Раздел «Основные результаты и выводы» точно отражает проделанную работу. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

По тексту представленной диссертации можно сделать некоторые замечания. Так на стр. 20-21 два раза встречается загадочная фраза " $m(s_i, s_j)$ — соответствующее значение матрицы аминокислотных замен BLOSUM62 [53]...". Как известно, матрицы значениями не обладают, а обладают свойствами. Значениями обладают элементы матрицы и функции от оных. По тексту есть и общее замечание. Текст перенасыщен специальной терминологией, за которой не всегда прослеживается конкретный смысл изложения. Говоря о структурном выравнивании в применении к анализу функциональных свойств белков, в частности, ферментов было бы весьма полезно более четко акцентировать физический смысл проводимого анализа, от которого будут зависеть критерии этой процедуры.

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает всем 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 Тимонина Дарья Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – «математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент:

Доктор физико-математических наук, профессор кафедры биоинженерии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Шайтан Константин Вольдемарович

06 июня 2023 года

Контактные данные:

тел.:

Спец

защищена диссертация:

03.01.02 – «Биофизика»

Адрес места работы:

119991, Россия г. Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 12
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет, кафедра биоинженерии
Тел.: 84959395738; e-mail: info@mail.bio.msu.ru

Подпись сотрудника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Шайтана К.В. удостоверяю:

Ученый секретарь
Биологического факультета

Е.В. Петрова

