

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алемасов Н.А. «Компьютерный анализ связи между конформационными свойствами мутантных форм белка SOD1 и боковым амиотрофическим склерозом с использованием методов молекулярного моделирования», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика

Диссертационная работа Н.А. Алемасова посвящена исследованию влияния мутаций на конформационные свойства мутантных белков SOD1 с помощью оценки стабильности водородных связей, с использованием метода молекулярной динамики и эластичных сетевых моделей, а также разработке регрессионной модели времени дожития пациентов с наследственной формой бокового амиотрофического склероза (БАС).

Актуальность работы заключается в том, что интегральные показатели, например, термостабильность, не позволяют выявить закономерности неверной укладки белка в результате мутаций, что, по одной из гипотез, является молекулярным механизмом возникновения заболевания.

В задачи работы входила разработка метода расчета конформационных свойств мутантных форм белка, построение и исследование регрессионных моделей времени дожития пациентов и анализ важных для предсказания признаков для выявления их потенциальной роли в структурно-функциональной организации белка.

Результаты исследования могут быть использованы для прогнозирования дожития пациентов, несущих патогенные мутации в белке SOD1, для оценки степени влияния на белок ранее неизвестных полиморфизмов в ответственных за болезнь генах, что является крайне важным для учёта в диагностике индивидуального набора полиморфизмов конкретного пациента.

В работе предложен новый метод предсказания влияния мутаций на конформационные свойства мутантных белков, основанный на оценке стабильности водородных связей, а также 40 регрессионных моделей, которые позволяют предсказывать влияние мутаций в белке SOD1 на время дожития пациентов с БАС. Показано, что надежные предикторы времени дожития — стабильность водородных связей в белке SOD1, образованных остатками, расположенными в интерфейсе между агрегатами SOD1, в сайте связывания иона меди, электростатической, дисульфидной и цинк-связывающей петлях, а также участвующие в формировании дисульфидной связи. Механическая жёсткость между позициями мутаций в SOD1 и позицией 46 в активном центре фермента достоверно коррелирует с дожитием пациентов, носителей соответствующих мутаций.

К автореферату можно высказать замечания. На стр.4 требуется дать определение «комплексной регрессионной модели». Приведено значение квадрата коэффициента корреляции, однако в чем его смысл не указано. По всему тексту автореферата сравнение точности моделей проводится на основании величин, не учитывающих число использованных предикторов, что не совсем корректно. То же относится к предшествующим моделям (стр.8). На стр. 13 упоминается метод бутстрап, но детали его использования и результаты не описаны. К недочетам по оформлению автореферата следует отнести отсутствие подписей на осях рисунка 3. Также, хотя список литературы в автореферате не предусмотрен, ссылки в виде «фамилия первого автора, год публикации» были бы полезны при описании предшествующих работ.

Работа Н.А. Алемасова, безусловно, находится на современном уровне в области компьютерного анализа конформационных свойств белков и моделирования методом молекулярной динамики. Все основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых журналах и обсуждались на научных отечественных и международных конференциях и симпозиумах.

Сформулированные в диссертационной работе Н.А. Алемасова научные положения и выводы обоснованы расчетами и не вызывают сомнений. Результаты ясно описаны в тексте и достаточно хорошо представлены на рисунках и в таблицах.

По актуальности поставленных цели и задач, методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов настоящая работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 — математическая биология, биоинформатика.

к.б.н, в.н.с. НИЛ «Математическая биология и биоинформатика» ИПММ, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», 195251, Санкт-Петербург, Политехническая 29, корп. АФ (НИК), А3.28, тел. +7(812)290-9642, e-mail: kozlov_kn@spbstu.ru

Козлов Константин Николаевич



Подпись	<i>Козлов К.Н.</i>
УДОСТОВЕРЯЮ	
Ведущий специалист	
по кадрам	<i>Васильева В.В.</i>
<i>09</i>	<i>01</i>

