

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Медведевой Ирины Вадимовны

”Компьютерный анализ закономерностей кодирования функциональных сайтов белков в генах позвоночных”,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика»

Последние десятилетия характеризуются ростом объема данных о пространственных структурах белков и последовательностях генов. Накопленный объем информации позволяет провести исследование распределения функциональных сайтов белков в структуре кодирующих генов, что является предметом рассмотрения в данной диссертационной работе. Таким образом, диссертация посвящена изучению лиганд-связывающих функциональных сайтов белков. В диссертации освещаются такие вопросы как взаимосвязь эволюции функции белка и кодирующей его структуры, интерференция генетических сигналов, показано, что для некоторых особенностей кодирования функциональных сайтов белков в генах позвоночных действует отбор.

В настоящее время информация о функциональных сайтах белков используется в фармацевтике для разработки лигандов-ингибиторов или активаторов различных ферментов, в полногеномных исследованиях для предсказания потенциальной функциональности белков, закодированных во вновь секвенированных последовательностях. Полученные диссертантом результаты могут быть использованы для работ в этих направлениях. Таким образом, актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав основного текста, обсуждения, выводов, списка литературы и пяти приложений. Она изложена на 108 страницах и содержит 28 рисунков, 17 таблиц и 2 формулы,

включая таблицы, представленные в приложении. Список литературы содержит 130 наименований.

Во введении обоснованы актуальность темы и ее научная новизна, сформулирована цель и поставлены задачи исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, который включает характеристику различных уровней структурной организации белков, анализ литературы по взаимосвязи эволюции структуры и функции белка. Заключает главу обзор инструментов, посвященных сопоставлению пространственных структур белков и структур кодирующих их генов.

Вторая глава называется «Компьютерная система SitEx». Условно она содержит две смысловых части – обзор структур ресурсов, используемых в последующем для интеграции в единую систему, и собственно разработка компьютерной системы. Оригинальным представляется введение понятия коэффициента разрывности, характеризующего удаленность крайних позиций аминокислотных остатков функционального сайта в последовательности и в экзонной структуре. Дополнительно уделено внимание описанию применения системы для анализа особенностей кодирования функциональных сайтов белков на примере конкретных белков.

Основные результаты диссертационной работы изложены в третьей главе под названием «Статистический анализ закономерностей кодирования функциональных сайтов белков в генах позвоночных». Автором проводится анализ функциональных сайтов, представленных в разработанной им компьютерной системе. На основе полученных данных впервые получены следующие результаты:

- Показано, что экзоны, кодирующие аминокислотные остатки функциональных сайтов, статистически чаще большей длины и сближены между собой в экзонной структуре.
- Кодоны, кодирующие аминокислотные остатки функциональных сайтов на 5'-границе экзона, статистически чаще находятся в ненулевой фазе, чем кодоны, их не кодирующие.

- Вблизи 5'-границы экзона в последовательности при кодировании аминокислотных остатков функционального сайта чаще встречаются более редкие кодоны, кодирующие аспарагин, пролин, глутамин, глутаминовую кислоту и цистеин.

В заключение диссертации приводится обсуждение, в котором кратко сформулированы итоги работы. В третьей главе и обсуждении автор достаточно корректно использует известные научные гипотезы для обоснования и собственных выводов и выдвигаемых предположений, в частности, по вопросам интерференции генетических сигналов и представленности фаз экзонов в зависимости от наличия сигнала функциональных сайтов на границе экзонов.

На основе представленных выводов можно рассматривать паттерн, кодирующий функциональный сайт белка, в качестве эволюционной единицы. В диссертационной работе предпринимается попытка сравнения особенностей функциональных сайтов между гомологичными генами на конкретных примерах, и присутствует оценка используемой выборки на предмет консервативности. Однако вследствие отсутствия оценки характеристик функциональных сайтов на гомологичных последовательностях, рассмотрение такой роли функционального сайта белка в эволюционном аспекте не полностью раскрыто, в то же время это было бы интересно для сравнения модульности домена и функционального сайта.

Таблица 1.1, в которой не содержатся какие либо научные обобщения, а всего лишь приведены сокращенные названия аминокислот, вполне могла быть убрана в приложение или стать составной частью списка сокращений. Имеются стилистические ошибки и опечатки.

Несмотря на присутствующие в диссертационной работе недостатки, есть все основания утверждать, что работа, выполненная Медведевой И.В., внесла значительный вклад в решении задач, стоящих перед современной биоинформатикой в области исследования функциональных сайтов белков. Полученные диссертантом результаты могут послужить основой для

последующих фундаментальных и прикладных исследований в области функциональной геномики и фармакологии.

Представленные в работе результаты исследования достоверны, выводы – обоснованы. Автореферат отражает содержание диссертации. Диссертация соответствует заявленной научной специальности и п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней и присвоения ученых званий".

Основные результаты работы опубликованы в журналах «Nucleic Acids Research» и «Вавиловском журнале генетики и селекции», в материалах четырех российских и международных конференций, получено одно авторское свидетельство.

Все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертация в полной мере удовлетворяет требованиям ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор Медведева Ирина Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент
доктор биологических наук,
зав. лаб. молекулярной биологии
и геронтологии Института биологии
Коми НЦ УрО РАН

Моск А.А. Москалев

Подпись Москалева А.А. заверяю:
учёный секретарь ИБ Коми НЦ УрО РАН

Т.П. Шубина

« 31 » октября 2014 год

