

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сайк Ольги Владимировны «Выявление ассоциативных связей между заболеваниями и генетической регуляцией метаболических процессов на основе автоматического анализа текстов и баз данных» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика»

Вследствие мультифакторности большинства патологических процессов в организме человека, разработка эффективных методов диагностики и поиск оптимального способа лечения заболеваний до сих пор остается неординарной и сложной задачей. Одним из перспективных подходов в данной области является поиск ключевых (хабовых) элементов молекулярно-генетических сетей, реконструированных на основе данных омиксных технологий и данных, депонированных в PubMed. Однако, в настоящее время, несмотря на большой объем проведенных работ, наблюдается острая нехватка инструментов, позволяющих группировать различные молекулярно-генетические объекты (гены, транскрипционные факторы, микроРНК, метаболиты и др.) в единую ассоциативную генную сеть и проводить ее системный анализ. Данный подход дает возможность представить патологический процесс во всей его комплексности и позволяет предсказывать потенциальные маркеры заболеваний и лекарственные мишени, определять механизмы развития патологий. В этой связи, актуальность диссертационной работы Сайк О. В., посвященной разработке инструментов, позволяющих анализировать взаимосвязь «генетическая регуляция – метаболизм – заболевание», не вызывает сомнений.

В ходе работы диссертант разработала базу данных фреймовых моделей Promedia на основе (а) 13 баз данных, находящихся в свободном доступе и содержащих информацию по генам, транскрипционным факторам, ферментам, метаболитам, микроРНК, заболеваниям, сигнальным и метаболическим путям, и (б) системы автоматического анализа текстов научных публикаций ANDSystem, разработанную ранее при участии диссертанта. Далее с помощью полученной базы данных, автор доказала статистическую значимость транзитивных ассоциаций заболеваний с транскрипционными факторами, микроРНК, ферментами и метаболитами, что свидетельствует о возможности использования Promedia для поиска потенциальных маркеров/терапевтических мишеней, ассоциированных с патологическими состояниями.

На следующем этапе работ Сайк О. В. был проведен анализ фреймовых моделей на примере семи конкретных видов социально-значимых заболеваний и был выявлен ряд новых генов/белков и метаболитов, потенциально ассоциированных с данными состояниями. В автореферате приведен один из примеров – автором была предсказана возможная ассоциативная связь между первичной открыто-угольной глаукомой и линолевой кислотой; полученные результаты косвенно подтверждаются опубликованными данными.

Далее диссертант использовала базу данных Promedia для поиска возможных маркеров ревматоидного артрита, сконцентрировав внимание на низкомолекулярных летучих метаболитах ($M < 200$ г/моль, $T_{пл} < 0^{\circ}\text{C}$). В результате анализа было определено 17 метаболитов, ассоциированных с данным заболеванием. Возможность использования ряда выявленных молекул (NO и ацетон) в качестве биомаркеров ревматоидного артрита согласовалась с опубликованными ранее экспериментальными данными.

На заключительном этапе исследования диссертант выполнила поиск генов-кандидатов для генотипирования на более сложной модели - коморбидном состоянии астмы и гипертонии. Ввиду сложности механизмов коморбидности, автором был разработан оригинальных способ ранжирования элементов фреймовых моделей на

основе 10 критериев, включающих уровень центральности генов в генных сетях (как в полных ассоциативных, так и генетических регуляторных), ассоциацию генов с терминами GO, биологическими процессами и полиморфизмами. Среди наиболее приоритетных генов были выявлены IL-10, TLR4 и CAT, которые предлагаются автором в качестве возможных генов-кандидатов для генотипирования коморбидных состояний астмы/гипертонии.

Таким образом, в результате выполнения диссертационной работы Сайк О. В. была разработана база данных фреймовых моделей Promedia, с помощью которой можно успешно выявлять потенциальные маркеры заболеваний, гены-кандидаты для генотипирования и возможные терапевтические мишени, что свидетельствует об однозначной практической значимости работы.

Результаты диссертационной работы прошли апробацию на российских научных конференциях и опубликованы в виде 8 статей в ведущих отечественных и международных журналах.

Данные, представленные в автореферате, позволяют заключить, что диссертационная работа Сайк О.В. является самостоятельным, многоплановым и законченным исследованием, которое по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.09 – «математическая биология, биоинформатика».

Научный сотрудник лаборатории биохимии
нуклеиновых кислот Института химической
биологии и фундаментальной медицины СО РАН
кандидат биологических наук

Марков А. В.

11 октября 2018 г.

630090, Новосибирск, пр-т Академика
Лаврентьева, 8, ИХБФМ СО РАН
Тел.: +7 (383) 363-51-61, e-mail: andmrkv@gmail.com

Подпись Маркова А. В.
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН, к.х.н.



Пестряков П. Е.