

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Карасева Дмитрия Алексеевича
**«Разработка метода протеохеометрики для предсказания
взаимодействий белков и лигандов на основе их локального сходства»**,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика»

In silico методы широко используются на различных этапах разработки лекарственных соединений. В диссертационной работе автор предлагает подход, который позволяет предсказывать белок-лигандные взаимодействия на основе как структуры низкомолекулярного соединения, так и аминокислотной последовательности белка-мишени. Работа весьма актуальна, т.к. для большинства белков человека на данный момент неизвестны какие-либо синтетические соединения – модуляторы активности. При этом метод позволяет получить весьма полезную информацию о характеристиках белков, на основе которых был осуществлен прогноз, т.е. разработанный прогностический подход не является в полной мере «черным ящиком».

Существенным преимуществом является то, что метод дает возможность осуществлять прогноз на основе аминокислотных последовательностей без предварительной обработки. Прогностический и позиционный режимы позволяют, соответственно, рассчитать общую оценку аффинности и получить список аминокислотных остатков, внесших значимый вклад в оценку. Все это в совокупности позволяет проводить исследования селективности низкомолекулярных ингибиторов и выявлять возможные паттерны лигандной специфичности.

К недостаткам работы (вероятно, отчасти обусловленным ограниченностью объема автореферата) можно отнести отсутствие детального описания алгоритма позиционного анализа и его возможностей (в частности, неясно, как именно определяется вероятность участия аминокислотного остатка в связывании, на каком уровне оценивается локальное сходство и как метод работает при наличии в мишени нескольких сайтов связывания).

Дополнительных пояснений требует и приведенный в автореферате пример анализа синтетических последовательностей. В то же время описанный пример анализа реальной мишени выглядит весьма убедительно, хотя желательно было бы упомянуть и другие рассмотренные белки.

Следовало бы также более подробно описать процедуру отбора обучающих выборок – указанные количества белков-мишеней различных классов и особенно их лигандов представляются чрезмерно низкими. При использовании метода перекрестного (скользящего) контроля с исключением по одному важно иметь в виду, что он может давать неоправданно завышенные оценки предсказательной способности. При реализации предложенного метода в виде веб-сервиса целесообразно было бы дать пользователю возможность работы не только в прогностическом, но и в позиционном режиме, т.к. задача идентификации сайта связывания для новой мишени часто представляет самостоятельный интерес. В работе также имеются отдельные опечатки, грамматические ошибки и неудачные формулировки (например, «сценарий протеохеометрики»).

В то же время указанные замечания не умаляют научную значимость и очевидные достоинства прекрасно выполненного диссертационного исследования. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической значимости полученных результатов рассматриваемая диссертационная работа полностью отвечает требованиям, установленным к работам подобного рода. Выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют полученным результатам. Результаты работы опубликованы в пяти международных рецензируемых журналах, три из которых относятся к Q1.

На основании вышеизложенного можно заключить, что работа Д.А. Карасева соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления от 01.10.2018 г. с изменениями от 20.03.2021 г. №426). Уровень и качество

исследований, представленных в диссертации и автореферате Д.А. Карасева, показывают, что автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика».

к.х.н., доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова», E-mail: genie@qsar.chem.msu.ru



Радченко Евгений Валерьевич

Подпись Радченко Е.В. заверяю

09.10.2023



ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»
(химический факультет МГУ)

119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3

<http://www.chem.msu.ru/>

Тел.: +7 (495) 939-1671