

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор Национального  
исследовательского ядерного  
университета «МИФИ»

М. Н. Стриханов

«22» апреля 2014 года

## **О Т З Ы В**

ведущей организации о диссертационной работе Илякай Владиславовны Ромеро Рейес «Оценка аффинности комплексов белок-лиганд с применением нейронных сетей», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

### **Актуальность темы**

Поиск новых базовых структур потенциальных эффективных лекарственных препаратов с требуемыми свойствами является одной из основных задач биомедицинской науки. В то же время, число структур лекарственных препаратов, которые могут быть синтезированы, настолько велико, что их синтез и исчерпывающее биологическое тестирование невозможны без применения компьютерных методов поиска, молекулярного моделирования и конструирования с их помощью структур перспективных лекарственных препаратов. Это позволяет существенно снизить стоимость и ускорить процессы разработки и внедрения новых лекарственных препаратов.

Одной из важных задач при конструировании структур перспективных лекарственных препаратов, требующей компьютерного расчета, является исследование аффинности к макромолекуле-мишени предполагаемых лигандов.

Для оценки аффинности комплексов белок-лиганд используются как оценочные функции, требующие сравнительно небольших вычислительных затрат, но дающие большие погрешности, так и методы с применением молекулярной динамики, дающие более правдоподобные результаты, но более затратные по вычислительным и временным ресурсам, а также методы количественного анализа взаимосвязей «структура-активность» (QSAR). В диссертационной работе И. В. Ромеро Рейес предложен подход, который позволяет

использовать лучшие свойства методов молекулярного моделирования и QSAR с применением искусственных нейронных сетей. Поэтому актуальность работы не вызывает сомнений.

## **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, утвержденная Приказом Минпромторга России № 956 от 23 октября 2009 года, предусматривает стимулирование разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств.

## **Научная новизна исследования**

Автором диссертации разработан оригинальный метод оценки аффинности нестероидных лигандов к рецепторам глюкокортикоидов и прогестерона на основе искусственных нейронных сетей, в котором использованы классические QSAR дескрипторы и термы энергии связывания, полученные методами MM-PB(GB)SA при моделировании молекулярной динамики. Разработаны нелинейные методы снижения размерности для этой модели и показана возможность применения в ней метода расширения вложения для новых точек. Предложенный автором диссертации подход реализован в виде программ, поддерживающих параллельные вычисления на основе графических процессоров (GPU), высоко параллельная архитектура которых позволила существенно сократить время расчета. Программная реализация алгоритмов для их корректной и эффективной работы на GPU потребовала переосмысления и модификации существующих численных методов.

Хотя автор использует уже хорошо зарекомендовавшие себя вычислительные методы, однако представленную комбинацию этих методов, совмещающих докинг, молекулярную динамику, нелинейные методы снижения размерности и искусственные нейронные сети, можно считать новым подходом, позволяющим усовершенствовать уже существующие подходы и основанные на них расчетные схемы. Данный подход позволяет нивелировать недостатки известных подходов и, тем самым, существенно повысить эффективность исследования. Впервые автором: применен метод расширения вложения для новых точек в задаче оценки параметров взаимодействия комплексов белок–лиганд; разработаны оригинальные схемы разбиения на обучающую, тестовую и контрольную выборки для настройки параметров ИНС; разработана эффективная параллельная компьютерная реализация предложенного подхода с использованием технологии CUDA. Показано, что использование графических процессоров

ускоряет процедуру сжатия данных в 7 раз для метода главных компонент и почти в 4 раза для многомерного шкалирования по сравнению с C++ реализацией на процессоре CPU.

### **Практическая значимость работы**

Разработанный подход и созданное программное обеспечение могут найти широкое применение в научно-исследовательских учреждениях, работающих в областях фармацевтической и медицинской химии, а также в учебном процессе высших учебных заведений соответствующего профиля.

Разработанный автором подход был успешно применен в лаборатории структурной биоинформатики ФГБУ «ИБМХ» РАМН для оценки аффинности стероидных лигандов ко всем ядерным рецепторам стероидных гормонов и показал хорошую предсказательную способность. Кроме этого, совместно с вычислительным экспериментом для ряда лигандов-пентаранов рецептора прогестерона был проведен синтез и исследование *in vitro* в Институте органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН и в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова. Предсказанные значения аффинности комплексов рецептор–лиганд хорошо согласуются с результатами экспериментальной проверки.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация И.В. Ромеро Рейес изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав, в которых отражены основные данные литературы и собственные результаты, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 159 источников.

### **Рекомендации по практическому использованию**

Представленные в диссертации результаты рекомендуется использовать в дальнейших исследованиях в научных учреждениях РАН, РАМН, научных и образовательных организациях Минобрнауки и Минздрава Российской Федерации, в особенности в таких как: «Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского» РАН, «Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, «Институт физиологически активных веществ» РАН, «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» РАМН и др.

Результаты исследований И. В. Ромеро Рейес могут быть также использованы в учебном процессе при чтении спецкурсов на Химическом факультете Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Медико-биологическом факультете Российского

национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова и ряда других профильных высших учебных заведений.

### **Замечания**

Работа выполнена и представлена на достаточно высоком научном уровне, с привлечением различных современных методов. Из недостатков работы, имеющихся в работе и в оформлении содержания диссертации и автореферата, можно отметить следующие:

1. Как уже отмечалось выше, в работе были использованы некоторые нелинейные методы снижения размерности. На наш взгляд следовало рассчитать и привести итоговое значение функции стресса для разработанной схемы с использованием этих методов, что позволяет оценить точность процедуры снижения размерности.

2. Ни в литературном обзоре, ни в работе не рассмотрены другие методы построения нелинейной регрессионной модели, например, широко используемые методы, основанные на гауссовых процессах. Представляет научный интерес провести их сравнение с предложенным в работе методом на основе искусственных нейронных сетей.

3. На стр. 79 диссертации на рисунке 3.2 (Сравнение экспериментально измеренных и вычисленных значений аффинности  $Ig(OKA)$  для тестовой выборки молекул прегна-D'-пентаранов) для результатов по методу оценки «3D QSAR с COMSIA» отсутствует подпись и значения коэффициента детерминации и среднеквадратичной ошибки.

Однако отмеченные недостатки носят частный или рекомендательный характер и не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

В целом диссертационная работа И. В. Ромеро Рейес представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную на высоком научном и методическом уровнях. Достоверность данных и полученных результатов не вызывает сомнения. Все выводы в достаточной мере обоснованы. Основные результаты опубликованы в российских и международных рецензируемых журналах, рекомендуемых Минобрнауки для публикации результатов кандидатских диссертаций, представлены в виде докладов на отечественных и международных научных конференциях и достаточно полно отражены в автореферате.

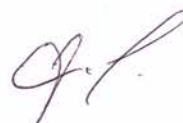
Диссертационная работа И. В. Ромеро Рейес «Оценка аффинности комплексов белок-лиганд с применением нейронных сетей» по актуальности, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор И. В. Ромеро Рейес заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» за разработку математических моделей и эффективных вычислительных схем высокоточных оценок аффинности комплексов белок-лиганд с применением искусственных нейронных сетей.

Автореферат диссертации правильно и полно отражает ее содержание.

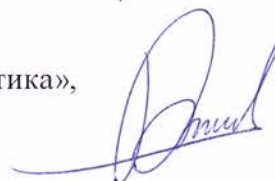
Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры прикладной математики факультета экспериментальной и теоретической физики Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», протокол заседания № 3 от 16 апреля 2014 года.

Зам. зав. кафедры «Прикладная математика»,  
д.ф.-м.н., профессор



А.В. Крянев

Старший преподаватель кафедры «Прикладная математика»,  
к.ф.-м.н.



П.Н. Рябов

Председатель «Совета по аттестации и подготовке  
научно-педагогических кадров НИЯУ МИФИ»,  
д.ф.-м.н., профессор



Н.А. Кудряшов