

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ромеро Рейес Илякай Владиславовны
«Оценка аффинности комплексов белок-лиганд с применением нейронных
сетей»

на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные
методы и комплексы программ

Диссертация посвящена решению одной из наиболее важных и актуальных проблем современной биоинформатики, медицинской химии и фармакологии – вычислительной оценке аффинности лигандов в комплексах «лиганд-белок» и разработке новой компьютерной методологии направленного поиска фармакологически активных соединений с заданным механизмом действия. В настоящее время поиск селективных и высоко аффинных веществ к фармакологически релевантным биомишеням является магистральным направлением в создании новых лекарственных препаратов. Важнейшим этапом такого поиска является оценка методами *in silico* степени связывания новых химических соединений с целевыми белками-мишенями.

Исследование носит фундаментально-прикладной характер. Работу отличает корректно поставленная цель, грамотно сформулированные задачи, адекватно подобранные методы исследования. Бесспорны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

При выполнении исследования автор самостоятельно разработал новый комбинированный подход к оценке аффинности, основанный на сочетании инкрементов энергии взаимодействия «лиганд-белок», полученных в результате молекулярного моделирования, и физико-химических параметров лиганда. При этом для расчета прогнозных зависимостей использованы методы построения многослойных искусственных нейронных сетей, совокупно с методами нелинейного снижения размерности.

Проведенное исследование характеризуется тщательностью подготовки исходного материала: представительные обучающие выборки включают верифицированные данные о структуре и аффинности 63 лигандов к рецепторам прогестерона и 69 лигандов к рецепторам глюкокортикоидов.

Необходимо отметить профессиональное использование современных компьютерных методов молекулярного моделирования, в том числе хорошо зарекомендовавших себя программных пакетов докинга DOCK 6.5, молекулярной динамики AMBER 9.0 и 3D-QSAR SYBYL 8.1.

Убедительно доказана высокая точность разработанной методологии, на примере лигандов к ядерным рецепторам стероидных гормонов: коэффициент детерминации на обучающих выборках составил $R^2 = 0.95 \div 0.96$, а в скользящем контроле по одному – $Q^2 = 0.93 \div 0.95$. Это существенно выше точности молекулярного моделирования с использованием оценочных функций, для которого коэффициент детерминации на обучающих выборках $R^2 < 0.10$.

Следует отметить высокопрофессиональное использование современных средств разработки компьютерных приложений – пакета MATLAB 2012, среды C++, технологии параллельного программирования CUDA.

Диссертантом самостоятельно разработан оригинальный пакет компьютерных программ для численной оценки аффинности лигандов к белкам-мишеням на основе комплексного подхода, совмещающего методы молекулярного моделирования и искусственных нейронных сетей, с реализацией на графических процессорах с применением технологии CUDA.

Корректно доказана эффективность созданного пакета программ – при распараллеливании на 256 сетей время процедуры обучения сокращается в 69 раз.

Предметно и изящно оценена общая точность и эффективность разработанного подхода: проведена оценка аффинности восьми новых лигандов-пентаранов к рецепторам прогестерона; вещества были синтезированы и испытаны *in vitro*. При этом коэффициент детерминации между расчетными и экспериментальными показателями аффинности составил $R^2 = 0.77$, что существенно выше точности 3D-QSAR с использованием методов CoMFA и CoMSIA, для которых аналогичные показатели составили $R^2 = 0.39$ и $R^2 = 0.37$, соответственно.

Замечательно, что данная работа выполнена комплексно, так сказать, *ab ovo* – последовательно проведена разработка математического формализма методологии, создан программный комплекс, выполнена оценка аффинности новых соединений, осуществлен синтез этих новых веществ, произведено их биологическое тестирование *in vitro*.

Особо следует подчеркнуть, что в результате проделанной работы автором разработана методология общего характера и создан реальный рабочий инструмент для поиска высоко аффинных соединений к различным биомишеням и для конструирования новых фармакологически активных соединений с заданными механизмами действия.

Замечаний по автореферату нет. В целом работа построена логично,

реферат диссертации прекрасно оформлен и иллюстрирован, стиль изложения содержателен и корректен. Достоверность данных не вызывает сомнения, выводы соответствуют полученным результатам. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, практически значима. Основные результаты диссертации обсуждались на 6 научных конференциях и симпозиумах, в том числе на 3 международных, подтверждены 4 публикациями в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ.

Все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертация И.В.Ромеро Рейес «Оценка аффинности комплексов белок-лиганд с применением нейронных сетей» является законченной научно-исследовательской работой и соответствует всем квалификационным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Руководитель группы
молекулярного моделирования
и компьютерного поиска
лекарственных веществ
НИИ фармакологии ВолгГМУ,
заместитель председателя
Российской секции
Международного общества
«The Cheminformatics and QSAR Society»,
доктор биологических наук,
старший научный сотрудник

Васильев
Павел Михайлович

400005, Волгоград, пл. Павших борцов, 1, Волгоградский государственный медицинский университет; тел. +7 (844-2) 97-15-34; E-mail: pvassiliev@mail.ru.

