

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 720.001.04 НА БАЗЕ  
ОБЪЕДИНЕННОГО ИНСТИТУТА ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 30 мая 2014 г. № 59

О присуждении Ромеро Рейес Илякай Владиславовне, Россия,  
ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Оценка аффинности комплексов белок-лиганд с применением нейронных сетей» по специальности «05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» принята к защите 21 февраля 2014 г., протокол №57, диссертационным советом Д 720.001.04, создан 11 апреля 2012 г., приказ 105/нк, на базе Объединенного института ядерных исследований, 141980, Московская область, г. Дубна, ул. Жолио-Кюри 6.

Соискатель Ромеро Рейес Илякай Владиславовна, 1987 года рождения, в 2009 году окончила Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», диплом с отличием, факультет экспериментальной и теоретической физики, специальность – прикладная математика и информатика, работает младшим научным сотрудником в лаборатории параллельных вычислений и информационных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича» Российской академии медицинских наук (ФГБУ «ИБМХ» РАМН).

Диссертация выполнена в лаборатории параллельных вычислений и информационных технологий ФГБУ «ИБМХ» РАМН.

Научный руководитель – кандидат физико-математических наук, Филимонов Дмитрий Алексеевич, ФГБУ «ИБМХ» РАН, отдел биоинформатики, лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Баскин Игорь Иосифович, доктор физико-математических наук, МГУ имени М.В. Ломоносова, Физический факультет, ведущий научный сотрудник;

Макеев Всеволод Юрьевич, доктор физико-математических наук, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, заведующий отделом вычислительной системной биологии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Кряневым Александром Витальевичем, доктором физико-математических наук, профессором, заместителем заведующего кафедры «Прикладная математика»; Рябовым Павлом Николаевичем, кандидатом физико-математических наук, старшим преподавателем кафедры «Прикладная математика»; Кудряшовым Николаем Алексеевичем, доктором физико-математических наук, профессором, председателем «Совета по аттестации и подготовке научно-педагогических кадров НИЯУ МИФИ», указала, что диссертационная работа Ромеро Рейес И.В. представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную на высоком научном и методическом уровнях, имеет научную новизну и практическую значимость. Достоверность данных и полученных результатов не вызывает сомнения, все выводы в достаточной мере обоснованы. Диссертационная работа соответствует всем критериям «Положения о присуждении ученых степеней», а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

По теме диссертации опубликовано 9 работ. В рецензируемых научных изданиях – 3 статьи, в материалах всероссийских и международных конференций – 6 работ. В опубликованных работах соискателя отражены все основные результаты диссертации и положения, выносимые на защиту. Вклад автора диссертационной работы в рассматриваемые публикации является определяющим.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Romero Reyes I.V., Fedyushkina I.V., Skvortsov V.S., Filimonov D.A. Prediction of progesterone receptor inhibition by high-performance neural network algorithm // International Journal of Mathematical Models and Methods in Applied Sciences. 2013. V. 7. P. 304-310.
2. Федюшкина И.В., Скворцов В.С., Ромеро Рейес И.В., Левина И.С. Молекулярный докинг и 3D QSAR производных  $16\alpha,17\alpha$ -циклоалканопрогестерона как лигандов рецептора прогестерона // Биомедицинская химия. 2013. Т. 59. № 6. С. 622-635.
3. Федюшкина И.В., Ромеро Рейес И.В., Лагунин А.А., Скворцов В.С. Предсказание спектра действия лигандов рецепторов стероидных гормонов // Биомедицинская химия. 2013. Т. 59. № 5. С. 591-599.
4. Fedyushkina I.V., Romero Reyes I.V. Prediction of Glucocorticoid Receptor Inhibition by High-Performance Neural Network Algorithm // Advances in Mathematical and Computational Methods, 2012. V. 4. P. 203-208.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от профессора Страсбургского университета (Франция), заведующего лабораторией хемоинформатики Александра Варнека; от доктора биологических наук, руководителя группы молекулярного моделирования и компьютерного поиска лекарственных веществ НИИ фармакологии ВолгГМУ, заместителя председателя Российской секции Международного общества «The Chemoinformatics and QSAR Society», старшего научного сотрудника Васильева Павла Михайловича; от кандидата физико-математических наук, старшего научного сотрудника лаборатории моделирования биомолекулярных

систем Института биоорганической химии РАН Чугунова Антона Олеговича; от кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории анализа постгеномных данных ФГБУ «ИБМХ» РАН Пятницкого Михаила Алексеевича; от доктора физико-математических наук, профессора кафедры вычислительной математики механико-математического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова Кумскова Михаила Ивановича. Все отзывы положительные, в них отмечается актуальность диссертационного исследования, научная новизна, адекватность использованных современных методов решаемым задачам, достоверность полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость.

В отзывах присутствуют следующие замечания и вопросы:

- 1) как в названии диссертации, так и по тексту автореферата, некоторые термины употребляются не всегда стилистически правильно; следует говорить не об «аффинности комплексов белок-лиганд», а об аффинности лигандов по отношению к белку; кроме того, вместо термина «энергия взаимодействия комплексов» следует употреблять «энергия взаимодействия лиганд-белок» либо «энергия образования комплексов»;
- 2) недостаточно обоснована необходимость разработки схемы с параллельной формой алгоритма оценки аффинности;
- 3) как, в случае неизвестной пространственной структуры комплекса рецептор-лиганд, можно использовать вычисленные на основе компьютерной модели такой структуры энергетические вклады для определения аффинности молекулы по отношению к рецептору? в чем состоит критерий «успешного докинга», упомянутый на стр. 10 автореферата?
- 4) модель очень успешно работает на тестовой выборке для прогестеронового рецептора; может ли она быть так же успешно применена для оценки селективности или дизайна селективных молекул по отношению к близкородственным ядерным рецепторам?
- 5) в автореферате в примечании 2 сказано, что разработанный метод был использован в диссертации Федюшкиной о спектре действия лигандов

ядерных рецепторов стероидных гормонов; в чем конкретно состоят заслуги Федюшкиной и Ромеро Рейес, учитывая столь близкие темы диссертаций?

б) доступна ли созданная программа для использования другими исследователями в схожих областях?

При этом указывается, что данные замечания и вопросы не снижают достоинств работы, диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу. Во всех отзывах подчеркивается, что диссертация удовлетворяет всем требованиям Минобрнауки, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обусловлен авторитетностью и компетентностью назначенных оппонентов и широкой известностью достижений ведущей организации в тех областях математического моделирования, которые затрагивает диссертация.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований:

- разработан численный метод высокоточной оценки аффинности комплексов лиганд-белок на основе комплексного подхода, совмещающего методы молекулярного моделирования, искусственных нейронных сетей и нелинейного снижения размерности, который позволил повысить точность оценки аффинности комплексов белок-лиганд по сравнению с имеющимися методами;
- предложен новый комбинированный подход оценки аффинности комплексов белок-лиганд на основе не зависящих от химического класса лигандов универсальных дескрипторов, получаемых путем объединения результатов молекулярного моделирования комплексов белок-лиганд и подхода на основе лигандов из выборки с известными свойствами;
- доказана перспективность использования разработанного метода оценки аффинности на примере внутриклеточных рецепторов прогестерона и глюкокортикоидов;

- создана параллельная реализация разработанного численного метода с использованием технологии CUDA.

Теоретическая значимость исследования состоит в следующем:

- показано, что для построения моделей аффинности нестероидных лигандов к внутриклеточным рецепторам прогестерона и глюкокортикоидов важно учитывать как физико-химические свойства лигандов, так и составляющие энергии взаимодействия их комплексов с рецепторами;
- на базе теории искусственных нейронных сетей сделан аргументированный выбор структуры искусственной нейронной сети и проведена ее оптимизация применительно к разработанному численному методу оценки аффинности комплекса белок-лиганд;
- проведена модернизация метода главных компонент и алгоритма обучения искусственных нейронных сетей для создания параллельной компьютерной реализации разработанного метода с использованием графических процессоров;
- раскрыта возможность применения методов молекулярного докинга, молекулярной динамики и искусственных нейронных сетей для точной сортировки лигандов по связыванию в ряду исследуемых химических соединений;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны численный метод оценки аффинности комплексов лиганд-белок и реализующий его комплекс программ; построены модели по связыванию нестероидных лигандов с двумя типами внутриклеточных рецепторов, которые могут быть использованы в исследованиях, направленных на создание новых лекарственных средств. Это продемонстрировано в эксперименте по оценке величины связывания прегна- $D'$ -пентаранов с рецептором прогестерона с последующей экспериментальной проверкой, показавшей хорошее согласие с результатами расчетов;

- параллельная компьютерная реализация численного метода с применением технологии CUDA позволяет ускорить процедуру обучения в ~69 раз при использовании GPU ускорителей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- разработанный подход оценки аффинности комплексов белок-лиганд базируется на анализе и обобщении результатов современных исследований взаимодействия комплексов белок-лиганд;
- выбор теоретической базы для разработанного подхода основывается на широком литературном обзоре существующих методов компьютерного моделирования, анализа многомерных данных и искусственных нейронных сетей, перспектив их использования, ключевых факторов, обуславливающих особенности взаимодействия нестероидных лигандов с внутриклеточными рецепторами прогестерона и глюкокортикоидов, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертационной работы;
- результаты компьютерных предсказаний подтверждены тестированием биологической активности прегна-D'6-пентаранов в экспериментах *in vitro*;
- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации; общепринятые, стандартно используемые программные пакеты (DOCK, SYBYL, AMBER).

Личный вклад соискателя состоит в формулировании целей и задач, а также в непосредственном участии соискателя в получении исходных данных. Основной объем теоретических исследований, изложенных в диссертационной работе, разработка вычислительных алгоритмов и программной реализации, а также расчеты конкретных практических задач выполнены лично автором.

На заседании 30 мая 2014 г. диссертационный совет принял решение присудить Ромеро Рейес И.В. ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в

количестве 15 человек, из них 5 докторов по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета  Иванов В.В.

Ученый секретарь

диссертационного совета  Иванченко И.М.



«30» мая 2014 г.