

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Андрианова Григория Васильевича
на тему: «Разработка новых биоинформатических подходов для подбора
ингибиторов киназной активности»
по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика**

Актуальность исследования

Протеинкиназы давно изучаются в качестве мишеней для лечения онкологических заболеваний. Тем не менее, на данный момент остается проблема разработки селективных ингибиторов, воздействующих на конкретные представители данного семейства белков. В работе Андрианова Г.В. рассматривается возможность использования новых подходов для компьютерного скрининга ингибиторов протеинкиназ (в частности фрагментно-ориентированного метода для поиска по молекулярному подобию) и рационального дизайна их структуры для обеспечения селективного действия. Таким образом, выбранную тему исследования следует признать актуальной.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Андрианова Г.В. построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Диссертация изложена на 116 страницах, содержит 23 рисунка, 5 таблиц, 152 источника литературы, 5 приложений. Работа хорошо оформлена и проиллюстрирована.

Во введении указана актуальность темы и степень ее разработанности, определены цели и задачи работы, указана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы в плане создания новых подходов к поиску ингибиторов протеинкиназ. Приведены сведения о методах исследования и об апробации работы. В обзоре литературы дана структурно-функциональная характеристика протеинкиназ, кратко рассмотрены основные типы киназных

ингибиторов, существующие подходы виртуального скрининга. Описаны материалы и методы исследования с использованием фрагментно-ориентированного дизайна. Приведены результаты исследования, их анализ и обсуждение. Описан разработанный фрагментно-ориентированный подход, а также результаты его тестирования. Обосновывается необходимость моделирования взаимного расположения компонентов тройного комплекса PROTAC для отбора более селективных ингибиторов. Описано дополнительное использование модели машинного обучения для повышения точности предсказания и отсева ложноположительных результатов.

На основании полученных данных автор заключает, что разработанный подход с использованием фрагментно-ориентированного скрининга, моделирования компонентов комплексов PROTAC и внедрением модели машинного обучения может быть эффективно применен для поиска новых ингибиторов протеинкиназ. По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из которых 4 – в журналах Scopus/WoS/RSCI.

Достоверность результатов, теоретическая и практическая значимость работы

Достоверность полученных автором результатов обусловлена применением современных методов моделирования. Исследование позволило предложить новые вычислительные подходы для идентификации ингибиторов киназной активности, полученные данные могут быть полезны при разработке новых ингибиторов протеинкиназ. Следует отметить, что ряд предсказанных соединений был синтезирован и подвержен экспериментальной проверке. Наличие экспериментальной составляющей при проведении исследований, основанных на компьютерном моделировании, имеет важное значение, т.к. позволяет подтвердить/опровергнуть перспективность выбранного подхода и (при необходимости) скорректировать поставленные задачи моделирования.

Научная новизна

В данной работе исследуются новые биоинформатические подходы для выявления ингибиторов киназной активности, которые на данный момент представляют большой интерес для дизайна противоопухолевых препаратов. Предприняты попытки реализовать фрагментно-ориентированный метод для поиска ингибиторов по молекулярному подобию. Помимо предсказания взаимодействий соединений непосредственно с мишенью, исследована возможность применения/моделирования технологии PROTAC, а также возможность внедрения моделей машинного обучения для увеличения точности предсказания.

Обоснованность положений, выносимых на защиту и научных выводов

Положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы в рамках заявленной темы. Представленные выводы о применимости разработанного подхода с использованием фрагментно-ориентированного скрининга, моделирования компонентов комплексов PROTAC и внедрением модели машинного обучения соответствуют поставленным целям и задачам.

Замечания и предложения к работе

- 1) Ни в автореферате, ни в основном тексте не указано, с помощью какой программы и по какому алгоритму производилось объединение фрагментов с базовой скаффолдной структурой при фрагментно-ориентированном дизайне ингибиторов.
- 2) Не приведен конкретный протокол минимизации энергии получаемых структур с помощью PyRosetta (метод минимизации, число шагов и т.д.). В Материалах и методах не хватает конкретики, может быть затруднительно воспроизвести некоторые полученные автором результаты.

- 3) Вместо выражения "ингибиРУЮЩАЯ способность/потенциал/эффект" по тексту более уместно использовать "ингибиТОРНАЯ способность/потенциал/эффект"
- 4) Приложения в тексте обозначены номерами, однако сами приложения в конце текста диссертации имеют буквенные обозначения.
- 5) Цитата: "В данном случае был выбран поиск по молекулярному подобию в качестве метода виртуального скрининга, так как он имеет более высокую точность по сравнению с молекулярным докингом." Я не обнаружил в тексте диссертации каких-либо экспериментальных данных (компьютерных расчетов), позволяющих обосновать данное утверждение.
- 6) В некоторых программах докинга есть функция "ковалентного докинга", когда исследуемый фрагмент (заместитель) докируется относительно фиксированного положения центрального скаффолда. В чем принципиальное преимущество использованного в работе "поиска по молекулярному подобию" перед таким подходом?
- 7) Довольно удивительно видеть в выводах термин "цереблон", который не используется в тексте диссертации.

Заключение

Хотя некоторые мои замечания довольно существенны, я считаю, что они все же не умаляют значимости представленного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Андрианов Г.В. заслуживает присуждения
ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8.
Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
НИИ физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова

НИЛОВ Дмитрий Константинович



11 июня 2025 г.

Контактные данные:

тел.: +7(903)787-7627, e-mail: nilovdm@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.04 – Биохимия

Адрес места работы:

119234, г. Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.40

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,

Отдел биокинетики

Тел.: +7(903)787-7627; e-mail: nilov@belozersky.msu.ru

Подпись сотрудника НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
удостоверяю:

Зам. директора по общим вопросам



Д.К. Нилова

Матвеев

11 июня 2025 г.