

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Андрианова Григория Васильевича «Разработка новых биоинформатических подходов для подбора ингибиторов киназной активности», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.8 – «Математическая биология, биоинформатика».

Рецепторы на поверхности клеток играют ключевую роль в механизмах передачи сигнала обеспечивая протекание множества внутриклеточных процессов. Одним из наиболее значимых семейств белков такого класса являются протеинкиназы, изменяющие конформацию белка-субстрата за счет переноса γ -фосфатной группы АТФ на аминокислотные остатки, такие как тирозин, серин или треонин. На ингибирование протеинкиназ нацелены ряд применяемых в клинике лекарственных препаратов, однако существует проблема в их селективности. Информация о пространственной структуре протеинкиназ существенно помогает изучать их функции, однако для белков данного класса существует ряд трудностей, связанных с их выделением, солюбилизацией и кристаллизацией. По этой причине актуальной задачей является разработка новых методов и подходов структурной биологии для поиска ингибиторов киназной активности. Представленная работа как раз и направлена на разработку новых вычислительных подходов для подбора регуляторов киназной активности с помощью различных методов виртуального скрининга.

В рамках работы был разработан вычислительный метод поиска новых ингибиторов протеинкиназ при помощи совмещения подходов фрагментно-ориентированной разработки лекарств и комбинаторной химии, существенно ускоряющий анализ библиотек низкомолекулярных соединений по сравнению с традиционными методами виртуального скрининга. Разработанная автором новая метрика для анализа доли совместимых комплексов при моделировании взаимного положения компонентов тройного комплекса, позволяет предсказать избирательность взаимодействия PROTAC с мишенью и убиквитинлигазой E3. Таким образом была создана основа для сравнения эффективности различных вычислительных методов для разработки новых ингибиторов протеинкиназ на основе последовательного применения традиционных методов виртуального скрининга, модели машинного обучения vScreenML и определения ингибирующей способности соединений.

Анализ научных публикаций Андрианова Г.В. по теме исследования показывает, что полученные в ходе исследования результаты достаточно полно опубликованы в рейтинговых рецензируемых научных изданиях, а также представлены на ряде международных конференций.

Исходя из анализа содержания автореферата и публикаций по теме работы, можно сделать вывод, что рассматриваемая работа представляет собой целостное широкомасштабное исследование, направленное на поиск ингибиторов киназной активности и разработки на их основе новых лекарственных препаратов. Материалы диссертационной работы в полной мере обладают новизной, практической значимостью и представляют значительный интерес для широкого круга исследователей.

На основе вышесказанного можно заключить, что диссертация Андрианова Григория Васильевича на тему «Разработка новых биоинформатических подходов для подбора ингибиторов киназной активности», отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» (по биологическим наукам), а именно следующим ее направлениям «Компьютерное конструирование лекарств. Анализ взаимосвязей структура-активность», «Математические модели, численные методы, алгоритмы и программные средства применительно к процессам получения, накопления, обработки и систематизации

биологических и медицинских данных и знаний», «Разработка и применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа и прогнозирования свойств биологических объектов на основе анализа больших биомедицинских данных».

Таким образом, соискатель Андрианов Григорий Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика».

доктор физико-математических наук,
заведующий лабораторией структурного
анализа биомакромолекул
ФГБУН «Федеральный исследовательский
центр «Казанский научный центр
Российской академии наук»

Усачев Константин Сергеевич

17.06.2025

