

Aus dem Institut für Molekularbiologie und Bioinformatik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Methodenentwicklung auf der Basis künstlicher neuronaler
Netze für die Klassifikation und Vorhersage der biologischen
Aktivität von Molekülen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alireza Givhchi

aus Iran, Teheran

Gutachter: 1. Prof. Dr. P. Wrede

2. Prof. Dr. H. Ritter

3. Prof. Dr. rer. nat. K. Obermayer

Datum der Promotion: 19.9.2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Zusammenfassung	2
Einleitung	3
Zielstellung	3
Methoden	4
Ergebnisse	7
Diskussion	8
Publikationsliste	10
Publikationen der Dissertation	12
Anteilerklärung	19
Erklärung	20
Danksagung	21
Lebenslauf	22

Abstract

In der ersten Phase dieser Arbeit wurde für den Einsatz im virtuellen Screening (VS) ein Programm zur Visualisierung und „Data mining“ von Moleküldatenbanken implementiert. Das Programm beinhaltet unter anderem Funktionen wie mehrlagige Netze, selbstorganisierende Netze und PLS. In dem folgenden Teilprojekt wird der Einfluss der molekularen Deskriptorvektor-Normierung auf die Klassifikation von „Drug“ und „Non-Drug“ gezeigt. Die eingesetzten Normierungen verbesserten signifikant die Klassifikation. Das nächste Teilprojekt zeigt den Einsatz einer neuen Methode, die „Mehrraum-Klassifikation“ für die Vorhersage von GPCR-Liganden. Die Vorhersage konnte dadurch verbessert werden, dass verschiedene Typen von neuronalen Netzen mit unterschiedlichen Topologien unter Einsatz von einem „Jury-Netz“ angewendet wurden. Ferner wurde eine weitere neue Methode („multitarget dependent transformation“) entwickelt und mit Erfolg getestet. Durch eine Transformation wurden neue „target-abhängige“ Deskriptorvektoren errechnet mit deren Hilfe die Vorhersage der Liganden erheblich verbessert werden konnte. Das Programm ChemSpaceShuttle, beschrieben im ersten Teilprojekt, wurde weiterentwickelt. Die wichtigsten eingefügten Funktionen sind die für die Visualisierung von Molekülstrukturen aus der klassifizierten Datenbank und Ähnlichkeitsberechnungen auf der Basis von so genannten Fingerprints. Die Berechnung der Fingerprints ist SMARTS-basiert und wird mit Hilfe der Software-Bibliothek „OpenBabel“ ausgeführt. Die entwickelten neuronalen Netze wurden erfolgreich für die Klassifikation von MHC-I-bindenden und T-Zell-bindenden Epitope eingesetzt. Es wurden neue, schwach bindende Epitope gefunden, die eine Stimulation von T-Zellen hervorriefen. Daher sind sie gute Kandidaten für die Herstellung von neuen Impfstoffen, die für eine Immuntherapie bei Melanome eingesetzt werden können.

Zusammenfassung

Einleitung

In den Bereichen der Chemieinformatik und Wirkstoff-Forschung werden für die Klassifikation von Molekül-Bibliotheken und der Vorhersage der biologischen Aktivität von Molekülen unterschiedliche Ansätze benutzt. Programme, die möglichst viele Methoden beinhalten, können das computerbasierte Screening, virtuelles Screening (VS) genannt, erleichtern und Kosten sparen. Diese Programme könnten dann das kosten- und zeitintensive *High Throughput Screening* (HTS), das heute hauptsächlich für die Entwicklung eines Medikamentes (Drug Discovery) eingesetzt wird, weitaus effizienter ausnutzen indem eine weitaus geringere Anzahl von Molekülen aus der großen Menge der vorhandenen Molekülen selektiert werden. Die Erstellung solcher fokussierter Bibliotheken kann auch mit den hier implementierten Algorithmen erfolgen.

Zielstellung

Das Ziel ist die Entwicklung neuer Methoden für das virtuelle Screening (VS) auf der Basis von künstlichen neuronalen Netzen für die Klassifikation und Vorhersage biologischer Aktivität von Molekülen. Aus wirtschaftlich-technischer Sicht sollen die entwickelten Methoden durch die Vorhersage der Molekülaktivität die Anzahl der zu untersuchenden Moleküle im High Throughput Screening (HTS) reduzieren und damit Kosten, aber vor allem Zeit sparen.

In dem Teilprojekt *ChemSpaceShuttle* sollen einige dieser Methoden kombiniert, implementiert und in der Praxis getestet werden. Die Algorithmen der künstlichen neuronalen Netze sind ein Teil der Methoden. Sie wurden in den letzten Jahren zur Wirkstoffentwicklung und Vorhersage der biologischen Aktivität eingesetzt. In den weiteren Teilprojekten sollen Methoden auf der Basis neuronaler Netze entwickelt werden, die durch Kombination der verschiedenen Algorithmen zu einer Verbesserung der Klassifikation und Vorhersage führen. Außerdem sollen die implementierten Methoden in der Krebsforschung für die Vorhersage und die Klassifikation von MHC-I-bindenden Epitope eingesetzt und ihre Leistung getestet werden.

Methoden

Der Plan für die Ausführung dieser Arbeit besteht aus 6 Teilprojekten TP1 bis TP6, die unten beschrieben werden.

1. Teilprojekt TP1

Bei dieser Arbeit werden Algorithmen der künstlichen neuronalen Netze in ein Computerprogramm implementiert, die für das Virtuelle Screening von Moleküldatenbanken eingesetzt werden. Das Programm wird durch die Rückkopplung mit den Ergebnissen aus der Praxis optimiert und dabei werden evtl. neue Module eingefügt.

- a) **Daten-Transformation:** Ausgehend von Molekül-Deskriptorvektoren, die in der Eingangsdatei bzw. Datenbank liegen, soll das Programm eine Transformation der N-dimensionalen Vektoren in 3-dimensionale Vektoren ausführen. Die neuen Vektoren sollen in einem 3D-Vektor-Raum als Punkt-Wolke dargestellt werden, wobei die Punkte nach der Aktivität der Moleküle gefärbt werden. Somit wird die Verteilung der verschiedenen Cluster in der Datenbank im 3D-Raum und die Zugehörigkeit der Moleküle, deren Aktivität nicht bekannt ist, zu ihrer Klasse zu sehen sein. Die Transformation wird als NIPALS-Algorithms (Nonlinear Iterative Partial Least Squares) und „encoder networks“ (basiert auf mehrlagigen neuronalen Netze) implementiert.
- b) **Datenvorverarbeitung:** In dieser Phase werden verschiedene Normierungsverfahren implementiert, um vor der Transformation die Deskriptorvektoren zu normieren.
- c) **Klassifikation und Vorhersage:**
 - SOM (self-organized map): Für die Klassifikation der Moleküle werden auf der Basis von selbst-organisierenden neuronalen Netzen (SOM: self-organized map) Funktionen implementiert. Diese Funktionen werden auch als ein separates Programm (ohne Visualisierung der Daten) geschrieben.
 - Klassifikation anhand von Molekülen mit bekannter Aktivität: Durch die Kennzeichnung der Moleküle mit bekannter Aktivität (z.B. Inhibitoren für

bestimmte Targets) wird es möglich sein, ihre Position im 3D-Raum zu zeigen und die Moleküle, die in einem einstellbaren Radius um sie liegen, zu selektieren. Diese Funktion ist hilfreich, wenn z.B. die Liganden eines Targets nicht in einem zusammenhängenden Gebiet, sondern zerstreut in verschiedenen Positionen des 3D-Raums liegen.

- Manuelle Selektion von Subklassen: Um Untermengen aus der gesamten Datenwolke im 3D-Raum manuell selektieren zu können, soll es möglich gemacht werden, mit Hilfe der visuell dargestellten „Selektionskörbe“ in 3D-Raum zu navigieren und die gewünschte Teilmengen nach Einstellung des Selektionsradius zu selektieren. Diese Methode ist dann hilfreich, wenn man sich für eine bestimmte Teilmenge der Daten interessiert, die sich nicht durch andere Methoden automatisch in eine Klasse selektieren lassen.

d) Fingerprintbasierte Ähnlichkeitssuche und e) Deskriptive Statistik der Daten:

Diese Methode wird weiter unten im Teilprojekt TP6 näher erläutert. Da die Funktion zu dem Programm ChemSpaceShuttle gehört, ist der Titel hier auch eingetragen.

2. Teilprojekt TP2: QSAR (Quantitative structure-activity relationship):

Funktionen für die quantitative Struktur-Aktivitätsanalyse von Molekülen werden in diesem Teil des Projektes geschrieben. Die Funktionen werden anhand von Algorithmen mehrlagiger neuronaler Netze implementiert. Hierbei wird es ermöglicht, Modelle für die Vorhersage der biologischen Aktivität von Molekülen zu bilden. Die Leistung der Modelle wird in Studien für die Klassifikation der MHC-I-bindenden T-Zell-Epitope, im Bereich Tumorthherapie, getestet.

3. Teilprojekt TP3 (Ref.: Givehchi et al., *J Mol Model.* 2004 Jun;10(3):204-11): Der Einfluß der Normierung der Moleküldeskriptorvektoren auf die Klassifikation von „Drug“ und „Non-Drug“ wird hier anhand selbst-organisierender neuronaler Netze (SOM) getestet.
4. Teilprojekt TP4 (Ref.: Givehchi et al., *Mol Divers.* 2005;9(4):371-83): Die Untergruppen der Deskriptorvektoren, die aus den Eigenschaften der Moleküle gebildet werden, bilden jeweils einen chemischen Vektorraum. Die Klassifikation und Vorhersage der Klassenzugehörigkeit der Moleküle kann sowohl in den einzelnen Vektorräumen als auch in einem Vektorraum, der durch die Synergie der verschiedenen Vektorräume gebildet

wird, ausgeführt werden. In diesem Teilprojekt wird eine Methode gezeigt, die durch die Synergie der Vektorräume eine Verbesserung der Ergebnisse erreicht.

5. Teilprojekt TP5 (Ref.: Givehchi et al., J Chem Inf Model. 2006 May-Jun;46(3):1078-83): Die folgende Überlegung führte zu diesem Teilprojekt. Wenn es darum geht, eine Moleküldatenbank, die aus Liganden unterschiedlicher Targetfamilien besteht, zu klassifizieren, dann wären hierfür Deskriptorvektoren geeignet, die außer den berechneten Moleküleigenschaften auch Informationen über die Zugehörigkeit der Moleküle zu allen in der Datenbank vorhandenen Targetfamilien liefern. Um diese Annahme zu überprüfen, wird im Teilprojekt TP5 eine Methode entwickelt und anhand der Testdaten getestet.
6. Teilprojekt TP6: Um das Programm *ChemSpaceShuttle* mit neuen Funktionen weiterzuentwickeln, werden folgende Schritte ausgeführt werden,
 - a) 3D-Visualisierung von Strukturen: Weiterhin wird für das Programm *ChemSpaceShuttle* aus dem Teilprojekt TP1 eine Funktion für die 3D-Visualisierung von Strukturen, die in der klassifizierten Datenbank vorkommen, geschrieben. Hierfür wird ein Parser für das SDF-Format (Structure Data File) geschrieben.
 - b) QSAR (Quantitative structure-activity relationship): Funktionen für die quantitative Struktur-Aktivitätsanalyse von Molekülen werden in diesem Teil des Projektes als ein Modul in das Programm *ChemSpaceShuttle* eingefügt.
 - c) Fingerprintbasierte Ähnlichkeitsuche: In dem OpenBabel, ein „Open Source Toolbox“ für Chemie, sind Funktionen zur Ähnlichkeitsuche mit Hilfe der Fingerprints implementiert. Diese Funktionen sollen hier in *ChemSpaceShuttle* integriert und damit die fingerprintbasierte Ähnlichkeitssuche mit *ChemSpaceShuttle* möglich machen.
 - d) Deskriptive Statistik der Daten: Um eine deskriptive Statistik auf die Inputdaten ausführen zu können, werden folgende Funktionen implementiert: Minimalwert, Maximalwert, Mittelwert, Median und Histogramm. Die Histogramme werden in einer 2D-Graphik dargestellt oder als Graphik-Datei exportierbar sein.

Ergebnisse

Anhand zweier Beispiele wurden die implementierten neuronalen Netze und die Visualisierungs-Tools getestet [1].

- 1) Ähnlichkeitsbasierte Selektion der Substanzen für die Entwicklung fokussierter Substanzdatenbanken:

Die berechneten Deskriptorvektoren der Substanzen aus der AIDS-Datenbank von NCI wurden anhand der neuronalen Netze transformiert und visualisiert. Die Verteilung der Datenpunkte im Datenraum zeigt, dass die Substanzen mit ähnlichem IC50-Wert in benachbarten Gebieten liegen.

- 2) Deskriptorselektion für die Klassifikation von „Drugs“ und „Nondrugs“:

Bei dieser Studie wurden die Datenbanken World Drug Index (WDI) und ACD stellvertretend für „drug“ bzw. „non-drug“ eingesetzt. Die Visualisierung der Daten im Datenraum macht deutlich, dass die gewählten Deskriptorvektoren nicht geeignet sind um die beiden Datenbanken zu separieren. Dieses korreliert mit den Ergebnissen aus einer anderen Studie, bei der versucht wurde, die Datenbanken anhand QSAR-Modelle zu klassifizieren.

Der Einfluss der Normierung der Deskriptorvektoren wurde anhand selbstorganisierender Netze (SOM) und mehrlagiger Netze getestet. In beiden Fällen zeigen die Normierungen eine Verbesserung der Vorhersage des „drug-likness“ und Klassifikation der „drug“- „non-drug“-Bibliotheken [4].

Der Einsatz von „Multispace-Klassifikation“ gegenüber der „Single-Space-Klassifikation“ hat bei allen verwendeten Typen der neuronalen Netze (Linear Perceptron, mehrlagige Netze, Radial Basis Function) deutlich die Klassifikation verbessert. Die Klassifikation der GPCR- und non-GPCR-Liganden, die als Test-Datensätze hier eingesetzt wurden, lieferten einen grösseren ROC-Wert (Area under ROC), was einen geringeren Fehler bedeutet [6].

Die mehrlagigen neuronalen Netze, die mit evolutionären Algorithmen trainiert wurden, wurden für die Vorhersage von HLA-bindenden T-Zell-Epitopen eingesetzt. Folgende Deskriptoren wurden ausgewählt, Hydrophobizität, Polarität, Refraktivität und Seitenketten-Volumen. Die Neuronalen Netze, wurden hier als QSAR-Modelle und nicht zur Transformation der Deskriptorvektoren benutzt. Sieben neue T-Zell-Epitope wurden

vorhergesagt, wobei 6 davon von keinem anderen Algorithmus als starke HLA-Binder erkannt wurden [7].

Die Leistung neuronaler Netze, die mit evolutionären Algorithmen trainiert wurden, wurden getestet, um HLA-A*0201-bindende Epitope gegen eine Negativ-Datenbank von nicht-bindende Substanzen zu klassifizieren. Die evolutionären Algorithmen haben hierbei bessere Vorhersage-Ergebnisse geliefert als der Backpropagation-Algorithmus. Die Sensitivität (Q2) hat sowohl im Training- als auch im Test-Datensatz einen größeren Wert betragen [8].

Wenn neuronale Netze zur Vorhersage von Substanzaktivität bzw. Klassenzugehörigkeit als QSAR-Modelle eingesetzt werden, dann werden sie anhand der Moleküldeskriptoren als Input-Vektoren und Aktivität oder Klassenzugehörigkeit als Output-Vektor trainiert. Die Berechnung neuer Deskriptoren, die abhängig von der Aktivität der Moleküle auf verschiedene Tragetts sind (Multitarget Dependent Transformation), führten zu deutlich besserer Vorhersage der Klassenzugehörigkeit. Die Ergebnisse der 10-fachen Kreuz-Validierung zeigten bei Multitarget-Dependent-Transformation eine Reduzierung der falsch-Positiven und falsch-Negativen Vorhersagen [9].

Diskussion

Die Transformation und Visualisierung der mehrdimensionalen Deskriptorvektoren von Substanzen anhand Neuronaler Netze, die in dem Programm *ChemSpaceShuttle* implementiert wurden, zeigen daß solche Tools beim der virtuellen Screening der Bibliotheken sehr hilfreich eingesetzt werden können [1]. Allerdings hat die Wahl der Deskriptoren und die Vorverarbeitung der Deskriptorvektoren, wie hier anhand der Normierung gezeigt wurde, großen Einfluss bei der Vorhersage und Klassifikation der Substanzen [4]. Eine Verbesserung der Klassifikation und Vorhersage kann auch erreicht werden, wenn die hier entwickelte Methode der „Multispace-Klassifikation“ eingesetzt wird. Hiermit kann z.B. beim virtuellen Screening die Anzahl der falsch-Negativen und falsch-Positiven Vorhersagen reduziert werden [6].

In der QSAR-Studie zur Vorhersage der HLA-bindenden T-Zell-Epitope konnte gezeigt werden, daß die richtige Wahl der Deskriptoren und der Einsatz von evolutionären Algorithmen zum Trainieren der neuronalen Netze sehr hilfreich sein kann. Dabei wurden

Epitope gefunden, die von keiner anderen Methode als bindend erkannt werden konnten [7]. Die Leistung der evolutionären Algorithmen wurde in einer zweiten Studie für die Vorhersage von HLA-A*0201-bindender Epitope gezeigt. Die evolutionären Algorithmen haben bessere Ergebnisse geliefert als der Backpropagation-Algorithmus [8].

Um die Vorhersage in den QSAR-Studien zu verbessern, wurde die Methode der Multitarget-Dependent-Transformation vorgeschlagen und getestet. Diese Methode führt zur Deskriptorreduktion und zur deutlich besseren Vorhersage mit den neuronalen Netzen [9].

Publikationsliste

- 1: **Givehchi A**, Dietrich A, Wrede P and Schneider G
ChemSpaceShuttle: A tool for data mining in drug discovery by classification, projection, and 3D visualization, QSAR Comb. Sci., 5 (2003) 549-559.
http://gecco.org.chemie.uni-frankfurt.de/ChemSpaceShuttle_light/index.html
- 2: Schmuker M, **Givehchi A**, Brück A, Proschak E, Scheiffle K, Schwarte F, Tanrikulu Y, Schneider G
The SOMMER Project: 3D SOMS In Research and Teaching
18. CIC-Workshop
Neue Entwicklungen in der Chemoinformatik
14. - 16. November 2004, in Boppard, Germany,
<http://scholle.oc.uni-kiel.de/users/cic/tagungen/workshop04/programde.html>
- 3: **Givehchi A**, Renner S, Fechner U, Seiler C, Barthelmes J, Krömker D
Ein web-basiertes Pharmacophore Dictionary
18. CIC-Workshop
Neue Entwicklungen in der Chemoinformatik
14. - 16. November 2004, in Boppard, Germany,
<http://scholle.oc.uni-kiel.de/users/cic/tagungen/workshop04/programde.html>
- 4: **Givehchi A**, Schneider G
Impact of descriptor vector scaling on the classification of drugs and nondrugs with artificial neural networks.
J Mol Model. 2004 Jun;10(3):204-11.
PMID: 15067522 [PubMed]
- 5: Schmuker M, **Givehchi A**, Schneider G
Impact of different software implementations on the performance of the Maxmin method for diverse subset selection.
Mol Divers. 2004;8(4):421-5.
PMID: 15612646 [PubMed]
- 6: **Givehchi A**, Schneider G.
Multi-space classification for predicting GPCR-ligands.
Mol Divers. 2005;9(4):371-83.
PMID: 16311814 [PubMed]
- 7: Bredenbeck A, Losch FO, Sharav T, Eichler-Mertens M, Filter M, **Givehchi A**, Sterry W, Wrede P, Walden P.
Identification of noncanonical melanoma-associated T cell epitopes for cancer immunotherapy.
J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6716-24.
PMID: 15905511 [PubMed]
- 8: Filter M., Eichler-Mertens M., Bredenbeck A., Losch F. O., Sharav T., **Givehchi A**, Walden P and Wrede P
A Strategy for the Identification of Canonical and Non-canonical MHC I-binding Epitopes Using an ANN-based Epitope Prediction Algorithm

QSAR 2006;25(4):350-358

- 9: **Givehchi A**, Bender A, Glen RC.
Analysis of activity space by fragment fingerprints, 2D descriptors, and multitarget dependent transformation of 2D descriptors.
J Chem Inf Model. 2006 May-Jun;46(3):1078-83.
PMID: 16711727 [PubMed]

- 10: Schmuker M, Schwarte F, Brück A, Proschak E, Tanrikulu Y,
Givehchi A, Scheffele K and Schneider G
SOMMER: Self-Organizing Maps for
Education and Research, J. Mol. Model. (2006) , 13:225-228.

- 11: **Givehchi A**, Ludwig, V, Boden O, Krebs A, Scheffer U, Gobel M, Schneider G,
Classification and Prediction of Tripeptides Inhibiting HIV-1
Tat/TAR-RNA Interaction Using a Self-Organizing Map
Letters in Drug Design & Discovery, Sep. 2007;4(6):410-416(7).

Publikationen der Dissertation

Publikation 1: Givehchi A, Dietrich A, Wrede P and Schneider G
ChemSpaceShuttle: A tool for data mining in drug discovery by classification,
projection, and 3D visualization, QSAR Comb. Sci., 5 (2003) 549-559.

Publikation 2: Givehchi A, Schneider G

Impact of descriptor vector scaling on the classification of drugs and nondrugs with artificial neural networks.

J Mol Model. 2004 Jun;10(3):204-11.

Publikation 3: Givehchi A, Schneider G.

Multi-space classification for predicting GPCR-ligands.

Mol Divers. 2005;9(4):371-83.

Publikation 4: Bredenbeck A, Losch FO, Sharav T, Eichler-Mertens M, Filter M, Givehchi A, Sterry W, Wrede P, Walden P.
Identification of noncanonical melanoma-associated T cell epitopes for cancer immunotherapy.
J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6716-24.

Publikation 5: Filter M., Eichler-Mertensa M., Bredenbeckb A., Loschb F. O., Sharavb T.,
Givehchi A, Walden P and Wrede P
A Strategy for the Identification of Canonical and Non-canonical MHC I-binding
Epitopes Using an ANN-based Epitope Prediction Algorithm
QSAR 2006;25(4):350-358

Publikation 6: Givehchi A, Bender A, Glen RC.

Analysis of activity space by fragment fingerprints, 2D descriptors, and multitarget dependent transformation of 2D descriptors.

J Chem Inf Model. 2006 May-Jun;46(3):1078-83.

Anteilserklärung

Ich Alireza Givehchi hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen.

Publikation 1: **Givehchi A**, Dietrich A, Wrede P and Schneider G

ChemSpaceShuttle: A tool for data mining in drug discovery by classification, projection, and 3D visualization, QSAR Comb. Sci.

70 Prozent

Von der Idee bis zur Entwicklung und Implementierung des gesamten Programmes, Ausführung der Versuche

Publikation 2: **Givehchi A**, Schneider G

Impact of descriptor vector scaling on the classification of drugs and nondrugs with artificial neural networks.

80 Prozent

Entwicklung der Methoden und Implementierung der Algorithmen und Ausführung der Versuche.

Publikation 3: **Givehchi A**, Schneider G.

Multi-space classification for predicting GPCR-ligands.

80 Prozent

Entwicklung der Methoden und Implementierung der Algorithmen und Ausführung der Versuche.

Publikation 4: Bredenbeck A, Losch FO, Sharav T, Eichler-Mertens M, Filter M, **Givehchi A**, Sterry W, Wrede P, Walden P.

Identification of noncanonical melanoma-associated T cell epitopes for cancer immunotherapy.

10 Prozent

Entwicklung des Vorhersageprogrammes

Publikation 5: Filter M., Eichler-Mertensa M., Bredenbeckb A., Loschb F. O., Sharavb T., **Givehchi A**, Walden P and Wrede P

A Strategy for the Identification of Canonical and Non-canonical MHC I-binding Epitopes Using an ANN-based Epitope Prediction Algorithm.

10 Prozent

Entwicklung des Vorhersageprogrammes

Givehchi A, Bender A, Glen RC.

Analysis of activity space by fragment fingerprints, 2D descriptors, and multitarget dependent transformation of 2D descriptors.

J Chem Inf Model. 2006 May-Jun;46(3):1078-83.

50 Prozent

Idee und Entwicklung und der Methode der „multitarget dependent transformation“

Erklärung

„Ich, Alireza, Givchi, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: [Methodenentwicklung auf der Basis künstlicher neuronaler Netze für die Klassifikation und Vorhersage der biologischen Aktivität von Molekülen] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 08.08.08

Unterschrift

Danksagung

Für die Betreuung und die Unterstützung bei meiner Promotionsarbeit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Paul Wrede. Für die konstruktive Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Gisbert Schneider bedanken. Mein Dank gilt auch dem Beilstein-Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt, für die finanzielle Unterstützung.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.