

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Борисевич Софии Станиславовны
«Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов
мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования»,
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Актуальность темы исследования

Все более широкое распространение заболеваний вирусной этиологии требует разработки новых противовирусных препаратов, обладающих малой токсичностью. При этом крайне важна информация о механизме действия соединений противовирусной направленности. В последние годы с этой целью все чаще используются методы молекулярного моделирования, позволяющие теоретически обосновывать вероятность взаимодействия и аффинность лигандов с сайтами связывания биологических мишеней.

Не менее важным этапом в процессе разработки новых противовирусных препаратов является доказательство их эффективности на биологических моделях. Поэтому разработка подходов к обоснованию выбора биологической мишени является актуальной и своевременной.

Целью работы стало создание теоретической методологии, позволяющей дать рекомендации для обоснования выбора биологической мишени среди мембранных вирусных белков, описания механизма противовирусной активности малых молекул и разработки прогностической модели для оценки биологической активности новых соединений.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы шесть задач исследования, которые были успешно решены в ходе выполнения диссертационной работы, что нашло отражение в соответствующих выводах.

Достоверность полученных результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством исследуемого материала, использованием современных методов исследования. Все полученные автором результаты статистически обработаны с помощью современных компьютерных программ, выбор метода обработки соответствовал объему и формату проведенных исследований. Положения и выводы основаны на достоверных статистических данных.

Научная новизна исследования и полученных результатов

- Автором впервые описан и аннотирован альтернативный сайт связывания ингибиторов гемагглютиниона вируса гриппа – малых молекул, состоящих из жесткого гидрофобного каркаса и полярного заместителя.
- Впервые предложен механизм снижения патогенности камфецин-резистентного штамма вируса гриппа, связанный с изменением

энергетического профиля конформационных переходов в НА, что позволяет расширить границы применимости подобного теоретического подхода.

- Впервые построен и аннотирован полноразмерный протонный M2 канал, геометрические параметры которого могут быть в дальнейшем использованы для разработки и создания новых ингибиторов M2 канала и описания механизма противовирусной активности.
- Впервые в работе описано мультитаргентное действие на мембранные белки вируса гриппа каркасных производных на основе терпеновых соединений.
- Использование метода мультилигандной динамики позволило аннотировать потенциальный сайт связывания умифеновира в поверхностном S-белке SARS-CoV-2.
- Теоретически обосновано и подтверждено в биологических тестах, что соединения, подавляющие фузогенную активность гемагглютиниона, могут также ингибировать S-белок.
- Впервые выявлена взаимосвязь между химической структурой ряда лигандов и фармакофорным профилем сайтов связывания ингибиторов поверхностных белков вируса гриппа, коронавируса SARS-CoV-2, вируса Эбола и РСВ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

- В результате диссертационного исследования проведена систематизация знаний, алгоритмов методов молекулярного моделирования и границ их применимости.
- Проведенный анализ фармакофорного сайта связывания ингибиторов F-белка респираторно-синцитиального вируса позволил объяснить противовирусную активность производных фенилкумаринов и N-содержащих производных эфиров (–)-борнеола.
- Разработана и подтверждена прогностическая модель для теоретической оценки противовирусной активности в отношении vaccinia virus (VV) для ряда производных адамантана.
- Подобная методика позволяет получить максимально достоверную информацию о природе взаимодействия исследуемых лигандов и вирусных белков, а также сформулировать рекомендации к дальнейшей структурной оптимизации активных соединений.

Рекомендации по использованию полученных результатов и выводов диссертационной работы

Приведенные в диссертации Борисевич Софии Станиславовны результаты, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе научно-исследовательских и образовательных учреждений.

- Предложена методология использования современных методов молекулярного моделирования для исследования механизма противовирусной активности соединений и создания прогностической модели для оценки фармакологического потенциала новых структур.
- Выявление взаимосвязи между химической структурой и фармакофорным профилем малых органических молекул и строением и фармакофорными особенностями сайтов связывания, расположенных в поверхностных белках вирусов гриппа, коронавируса SARS-CoV-2, вируса Эбола и РСВ может быть использовано для создания противовирусных препаратов (ингибиторов входа) широкого спектра.
- Разработанная методология будет полезна исследователям и может быть применена для изучения других видов биологической активности.
- Результаты диссертационной работы могут быть использованы для разработки новых соединений, проявляющих противовирусную активность, в том числе и противовирусных препаратов широкого спектра действия.

Методология исследования

В своей работе автор использовал разнообразные методы, такие как квантовая химия, молекулярный докинг, молекулярная динамика и метадинамика. Для каждой конкретной задачи в диссертационном исследовании была подобрана своя уникальная комбинация теоретических подходов. Результаты расчётов согласуются с экспериментальными данными.

Степень освещенности основных результатов диссертационной работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 26 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 12 – в журналах первого квартиля (Q1) по медицинской химии, вирусологии, химии и фармакологии. Результаты работы представлены в виде устных и пленарных докладов на российских и международных конференциях.

Автореферат написан простым и понятным языком, а его структура хорошо продумана. В основной части работы есть ссылки на литературный обзор, который представлен в диссертации. В обзоре указаны некоторые спорные вопросы, касающиеся места связывания малых молекул — потенциальных ингибиторов фузогенной активности поверхностных вирусных белков: гемагглютинина вируса гриппа и S-белка коронавируса SARS-CoV-2. В автореферате отмечается, что в существующих базах данных пока нет пространственной структуры полноразмерного M2 канала вируса гриппа, а также нет достоверной информации о месте связывания тековиримата — ингибитора мембранного белка p37, и новых соединений,

активных в отношении ортопоксвирусов. Однако в разделе «Обсуждение результатов» представлены возможные решения этих проблем.

Замечаний по содержанию автореферата, его оформлению и стилю изложения нет. Необходимо отметить высокую научную ценность проведенного диссертационного исследования, результаты которого могут быть использованы для разработки новых соединений, проявляющих противовирусную активность, в том числе и противовирусных препаратов широкого спектра действия.

Заключение

Таким образом, представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Борисевич София Станиславовна, заслуживает присуждения ей учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Отзыв составил:

Заведующая лабораторией медицинской бактериологии
«Санкт-Петербургского научно-исследовательского института
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты
прав потребителей и благополучия человека,
доктор медицинских наук
по специальности 1.5.11. Микробиология

Людмила Александровна Краева

Подпись д.м.н. Л. А. Краевой заверяю:

Ученый секретарь
«Санкт-Петербургского научно-исследовательского института
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты
прав потребителей и благополучия человека
кандидат медицинских наук



Галина Федоровна Трифонова

Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира 14

Телефон: 8 (812) 498 09 39, E-mail: kraeva@pasteurorg.ru

Веб-сайт: <https://www.pasteurorg.ru/>

Я, Краева Людмила Александровна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

22 мая 2024 г.