

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии и
микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

21.05.2024 № 67/01-05-662

Тел: 8 499-193-30-01

Факс: 8 499-193-61-83

На № _____ от _____

<http://www.gamaleya.org>

E-mail: info@gamaleya.org

В диссертационный совет 24.1.092.02 Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирский институт органической химии им.
Н.Н.Ворожцова СО РАН

ОТЗЫВ

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

Поиск новых соединений обладающих противовирусной активностью ведется во всех странах мира. Вспышки вирусных заболеваний захлестнувшие планету в последние десятилетия такие как эпидемии вируса гриппа А (A/H1N1) и коронавирусов (SARS, MERS, COVID-19), показали как отсутствие этиотропных препаратов так и их ограниченность. Это связано с возникновением резистентности вирусов к существующим препаратам, что делает их малоэффективными в борьбе с инфекцией.

В настоящее время задача поиска и разработки, новых биологически активных молекул активно решается методами компьютерного молекулярного дизайна. Попытки достичь количественной оценки корреляции «структура-активность» и прогноза наличия таких свойств для молекулы потенциального лекарства, предпринимаются специалистами в области биоорганической химии, молекулярной биологии, физической и фармацевтической

химии в союзе с программистами и кристаллографами с момента появления вычислительных машин. Экспериментально установленные структуры белков дают фундаментальную информацию о физико-химической природе и биологической функции белков мишеней. Благодаря последним достижениям криоэлектронной микроскопии количество экспериментально определенных структур белковых комплексов с лекарственными препаратами быстро растет. Однако экспериментальные методы являются достаточно дорогостоящими и трудоемкими, поэтому в течение последних двух десятилетий широко исследовались подходы изучения таких взаимодействий с применением виртуальных структур белковых комплексов с молекулами потенциальных лекарственных средств в экспериментах *in silico*.

Диссертационная работа Борисевич С.С. посвящена разработке теоритической методологии, позволяющей проводить выборку белка мишени (среди мембранных белков) и определять механизм действия кандидатной молекулы, или напротив получить прогностические данные для построения такой молекулы *de novo*. С этой целью диссертантом разработан новый метод компьютерного моделирования, сочетающий в себе ряд обязательных элементов таких как: выбор и обоснование биологической мишени, подбор корректного протокола молекулярного докинга с учетом оптимизации положения лиганда в сайте связывания с ключевыми аминокислотными остатками методами молекулярной динамики с обнаружением позиции с минимальными значениями энергии. Результатом совокупности предложенных расчетных подходов является прогностическая модель для теоритической оценки противовирусной активности новых соединений выраженная в доверительном интервале таких значений. Предложенный метод позволяет находить оптимальное положение лиганда в белке мишени и предсказывать значимые для связывания аминокислотные остатки и механизм ингибирующего действия субстанции на процессы репликации вируса. Неоспоримым преимуществом предложенной прогностической модели можно назвать минимизирование работы с высокопатогенными штаммами вирусов такими как вирус Эбола, SARS-CoV-2 и A/H5N1. Однако стоит отметить, что диссертантом признается факт необходимости сочетания методов молекулярного моделирования с биологическими тестами. Все это подтверждает актуальность и новизну диссертационной работы.

Анализируя данные, представленные в автореферате, можно сделать заключение о том, что диссертантом проведена большая аналитическая работа, требующая внимательности, скрупулезности, знаний в области молекулярной биологии, вирусологии, биоорганической

химии, фармацевтики и конечно методов *in silico* и алгоритмов молекулярного докинга. Все полученные данные обработаны с помощью программ для статистической обработки данных. Достоверность полученных результатов можно наблюдать в сравнении с данными биологических экспериментов с участием химических субстанций и лекарственных препаратов использованных диссертантом. Предложенная диссертантом теоритическая модель молекулярного компьютерного моделирования была использована в отношении целого ряда мембранных белков различных вирусов. Одним из наиболее ярких моментов является построение оптимизированной рабочей модели канала М2-вируса гриппа А. Так же значимым результатом является доказательство гипотезы о мультитаргетной природе ингибиторов вируса гриппа А камфецина и гинсамида, действующих помимо основной мишени НА (подавление фузогенной активности), также и блокирующие протонную проводимость канала М2 вируса. Т.е. в данном случае являясь помимо ингибиторов слияния еще и ингибиторами распаковки вирусной частицы.

Автореферат диссертации отличается последовательностью, логичностью и завершенностью изложенного материала, приведены все необходимые графики и таблицы, позволяющие детально ознакомиться с полученными результатами. Автореферат написан понятным языком, материал изложен логически, оформление соответствует требованиям ВАК РФ. Стоит лишь отметить некоторое количество исключительно технических недочетов никак не умаляющих значение это большой и фундаментальной работы.

Так на стр. 3 в разделе актуальность темы несколько не удачно использован термин: «... с заданным типом биологической активности обязательно требует понимания механизма действия противовирусной активности, для чего необходимо...» в данном случае механизм действия относится к субстанции, которая в свою очередь уже обладает противовирусной активностью. Далее стр. 20 в тексте идет отсылка к рис.12А где ТМД «выделен красным кругом» по факту кружок синий. На стр. 32 рис.24 присутствуют два 57-х соединений. Общим пожеланием диссертанту хотелось бы отметить, что в начале или перед значительными фрагментами представляющие значения биологических свойств полученных в экспериментах *in vitro*, стоит сообщить, что данные представленных биологических испытаний являются известным фактом и получены автором из литературы и от коллег и соавторов публикаций. Это упростит понимание для читателя, где данные полученные диссертантов, а где значения для известных соединений полученные из открытых источников.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на всероссийских и международных научных конференциях и опубликованы в 26 печатных работах в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования WOS и Scopus, а также в перечень журналов рекомендованных ВАК.

По актуальности, методическому исполнению, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Борисевич Софии Станиславовны полностью соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, поскольку является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки комплекс методов компьютерного моделирования для описания механизма действия молекул ингибиторов и поиска новых противовирусных средств, что имеет важно практическое значение для создания новых противовирусных (и иных) препаратов, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16, медицинская химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат биологических наук (03.01.03 – молекулярная биология)



Гараев Тимур Мансурович

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Тел.: + 7 (963) 631-61-70
Электронная почта: tmgaraev@gmail.com
«20» мая 2024 г.

подпись Гараева Т.М. заверяю.
ученый секретарь
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России
к.б.н.



Сысолятина Е.В.