

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Борисевич Софии Станиславовны** на тему «**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

Поиск и разработка новых малотоксичных противовирусных препаратов является актуальной задачей медицинской химии и вирусологии, что особенно ярко продемонстрировала пандемия COVID-19. Направленное создание соединений с заданным типом активности, в том числе противовирусной, требует глубокого понимания механизма действия этих соединений. Один из ключевых и бурно развивающихся подходов к выявлению этих механизмов основан на использовании методов молекулярного моделирования. Под методами молекулярного моделирования (молекулярный докинг, молекулярная динамика и метадинамика) понимается совокупность подходов, включающих этапы анализа взаимосвязи «структура-активность» лигандов, изучение структурных особенностей белков в качестве потенциальных биологических мишеней, поиск и описание вероятных сайтов связывания малых молекул, а также оценка аффинности лигандов к рассматриваемым сайтам связывания.

Теоретические методы расчета применяются при обосновании выбора биологических мишеней, при исследовании физико-химической природы взаимодействия активного соединения с белком, при выявлении взаимосвязи между химической структурой и механизмом противовирусного (или любого другого) действия исследуемых соединений. Еще одной важнейшей, хотя и весьма сложной задачей, стоящей в этой области, является создание прогностических моделей, позволяющих предсказать и оценить ту или иную активность новых соединений. Необходимо отметить, что методы молекулярного моделирования (как и любые другие методы исследования физико-химических свойств молекул) имеют свои возможности и границы применимости. Определение этих границ также представляет собой важную задачу, решение которой позволяет ответить на многие вопросы, возникающие в ходе разработки новых биологически активных соединений.

С учетом вышесказанного, диссертационная работа Борисевич С.С., имеющая целью создание теоретической методологии, позволяющей дать рекомендации для обоснования выбора биологической мишени среди мембранных вирусных белков; описание механизма противовирусной активности малых молекул, а также разработку прогностической модели для оценки биологической активности новых соединений, безусловно, обладает **и актуальностью, и фундаментальной и практической значимостью.**

В ходе проведенных исследований автором впервые описан и аннотирован альтернативный сайт связывания ингибиторов гемагглютинина вируса гриппа – малых молекул, состоящих из жесткого гидрофобного каркаса и полярного заместителя; при помощи методов молекулярной метадинамики объяснен механизм снижения патогенности камфецин-резистентного штамма вируса гриппа, связанный с изменением энергетического профиля конформационных переходов гемагглютинина, что позволяет расширить границы применимости подобного теоретического подхода. Впервые построен и динамически аннотирован полноразмерный протонный M2 канал, геометрические параметры которого могут быть в дальнейшем использованы для разработки и создания новых ингибиторов M2 канала, а также описания механизма их противовирусной активности. Эта возможность была продемонстрирована автором на примере молекулярного моделирования мультитаргетного действия на мембранные белки вируса гриппа каркасных производных на основе терпеновых соединений. Использование метода мультилигандной динамики, впервые позволило автору аннотировать потенциальный сайт связывания умифеновира в поверхностном S-белке SARS-CoV-2, расположенный в области гептадного повтора и пептида слияния. Результаты теоретического анализа позволили предположить, что соединения, подавляющие фузогенную активность гемагглютинина, могут также ингибировать S-белок, что в дальнейшем было подтверждено результатами биологических тестов. Отдельно следует отметить разработанную в ходе проведенных исследований прогностическую модель для теоретической оценки противовирусной активности в отношении *vaccinia virus* (VV) для ряда производных адамантана.

Принципиальных вопросов к существу работы после прочтения автореферата диссертации Борисевич С.С. не возникает. Тем не менее, имеются следующие замечания:

- 1) На стр. 12 автореферата, при обсуждении процедуры докинга соединений **2-35** в ТБГХ- и К-сайты связывания гемагглютиниона вируса гриппа, отмечается, что для некоторых соединений была учтена возможность протонирования по атому азота. Возникает вопрос – по какому критерию эти соединения отбирались, поскольку возможность протонирования по атому азота иминной группы имеется, вообще говоря, у всех указанных производных камфоры. Конечно, подобное протонирование зависит от кислотности среды, и это вызывает второй вопрос – при каком значении pH проводилось моделирование? Последний вопрос также относится к процедуре докинга соединений **125-138** в сайты связывания НА вируса гриппа и GP вируса Эбола (стр. 38).
- 2) На той же стр. 12 автором делается вывод о том, что камфецин (и, очевидно, его аналоги, представленные на рисунке 5) может связываться в два сайта гемагглютиниона – ТБГХ- и К-сайты. Очевидно, что в этом случае экспериментальные данные (значения IC_{50}) представляют собой некую усреднённую величину, отражающую тот факт, что часть молекул связывается в одном сайте, часть – в другом. В тоже время, анализ зависимости значений pIC_{50} и энергетических параметров связывания (стр. 13, Рис.6 А,Б) проводился автором для каждого из сайтов отдельно, без учета возможности конкурентного связывания. Это вызывает сразу два вопроса – насколько изменится корреляция между экспериментальными и теоретическими данными при учёте такой возможности и аффинность к какому сайту связывания выше?
- 3) В работе имеются некоторые опечатки и оформительские недочёты, число которых, впрочем, весьма невелико: на рисунке 24 (стр. 32) присутствуют два соединения **57**, не вполне удачными представляются термин «соединение референс» (стр. 34) и фраза «были подвержены» по отношению к докингу соединений (стр. 32); и т.д.

Вышеуказанные замечания никоим образом не влияют на общее весьма благоприятное впечатление от работы. Диссертация Борисевич Софии Станиславовны на тему «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования» представляет собой законченное исследование, результаты которого представляют несомненный теоретический и практический интерес. Высокий уровень, научная новизна, практическая направленность работы позволяют сделать заключение, что диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК Минобрнауки РФ, а её автор – Борисевич София Станиславовна – заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», доктор химических наук, 1.4.3(02.00.03) – Органическая химия

Подпись *Газизов Альмир Сабинович*
 Заверяю *м.п. орг. химии*
Анисимова Е. В.
 "30" *мая* 2024г.



Газизов Альмир Сабинович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8, e-mail: agazizov@iopc.ru, тел.: (843)272-73-24