

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Борисевич Софии Станиславовны «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

Выяснение механизма действия противовирусной активности, в т.ч. и малых молекул, о которых идет речь в рецензируемой работе, в настоящее время является одной из ключевых задач медицинской химии. Действительно, алгоритмизация описания механизма дает в руки исследователя чрезвычайно важный инструмент для познания мира вирусов изнутри, а следовательно, создает предпосылки для разработки и создания мощных методов борьбы с ними, что называется «в моменте». Прошедшая пандемия COVID-19 наглядно показала грандиозный масштаб угрозы существованию человечества. Особенностью упомянутого микромира является его чрезвычайно высокая сложность и запутанность. Кроме того, у исследователей в настоящее время все еще нет надежного физико-химического метода его изучения. Единственным доступным инструментом являются *in silico* исследования (QSAR, молекулярный докинг, молекулярная динамика и др.), результаты которых, дополненные данными биологических испытаний способны, возможно уже в недалеком будущем, создать предпосылки для разработки новых методических подходов для совершения качественного скачка в изучении мира вирусов: обоснование выбора биологических мишеней, установление взаимосвязи между структурой и механизмом действия и др. В связи со всем вышесказанным актуальность диссертационного исследования Борисевич С.С., посвященной созданию теоретической методологии для обоснования выбора биологической мишени среди мембранных вирусных белков, а также описанию механизма противовирусной активности малых молекул и разработки прогностической модели для оценки биологической активности новых соединений, не вызывает ни малейших сомнений.

Уже на первом этапе движения к поставленной цели диссертанту удалось четко структурировать круг задач, решение которых позволило ему с успехом добиться поставленной цели: 1) проведение анализа структурных особенностей и механизма действия мембранных вирусных белков, 2) картирование известных сайтов связывания указанных белков с малыми молекулами со всеми вытекающими подробностями, 3) установление и изучение взаимосвязи между энергетическим профилем конформационных переходов и патогенностью, 4) определение и аннотирование сайтов связывания, 5) оценка аффинности малых молекул к сайтам связывания целого ряда мембранных вирусных белков и, наконец, 6) разработка и создание прогностической модели для предсказания противовирусной активности новых соединений в отношении. Дальнейшие исследования подтвердили истинность предложенной стратегии и возможность ее трансляции и масштабирования для других исследований в данной области.

Дополнительную прелесть диссертации придает классическое построение, включающее: введение, с обозначенной актуальностью, научной новизной и практической значимостью темы исследования, сформулированы цели и задачи; литературный обзор по теме диссертации: раздел, посвященный методам и объектам исследования, описывающий особенности протокола и алгоритма методов молекулярного докинга и динамики, имеется также обсуждение результатов, заключение и основные выводы. Отдельно представлен список основных публикаций по теме.

Практическая ценность выполненного исследования заключается в предложенной и апробированной диссертантом методике применения современных методов молекулярного моделирования для изучения механизма противовирусной активности и создание на ее основе прогностической модели оценки фармакологического потенциала новых молекул. По мнению рецензента, разработанный в работе подход имеет очень широкий потенциал внедрения и распространения на комплексные исследования в родственных сферах. Его

неоспоримым достоинством является надежность и точность. Масштаб проведенных исследований впечатляет – диссертантом проведен расчет с последующим анализом результатов почти 200 соединений! Отметим также, что некоторые результаты, полученные Борисевич С.С. уже сейчас используются в курсе «Введение в медицинскую химию» для студентов Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Важно отметить, что результаты, полученные с использованием *in silico* подхода в полной мере подтверждены как биологическими данными, так и, там, где это необходимо, результатами современных физико-химических методов, что не только обеспечивает их достоверность, но и придает им фундаментальную научную и методическую ценность.

Все разделы автореферата логически связаны между собой и будучи рассмотрены в совокупности формируют цельную и завершенную научно-исследовательскую работу.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 26 статей в высоко рейтинговых (преимущественно, Q1, Q2) российских и международных изданиях, а результаты неоднократно представлялись на научных конференциях, как отечественных, так и международных самого высокого уровня. Опубликованные результаты исследований полностью отражают содержание автореферата.

Автореферат написан хорошим русским языком, однако незначительное количество опечаток, присущих компьютерному набору, так же как использование некоторых жаргонных (профессиональных) слов, типа «изопропил-заместитель» или «изобутил-заместитель» все же имеется. Вместе с тем подкупают и заставляют с восторгом следовать за мыслями и выводами диссертанта, образные обороты типа, упомянутого на стр. 14 аппетитного «гидрофобного сэндвича»).

После ознакомления с авторефератом у рецензента возникли некоторые комментарии и предложения:

1. Рисунки, в частности рис. 2, предпочтительно давать сразу после их упоминания в тексте. Это позволит сэкономить время для анализа представленного материала.
2. Встречаются предположения без аффилиции, т.е. понимания кому они принадлежат, диссертанту или это известные литературные данные. Например: «**Предполагается**, что связывание малой молекулы между двумя *альфа*-спиралями может энергетически затруднить данных процесс» (стр. 9) или «**Вполне вероятно**, что камфецин может связываться в обеих полостях, ингибируя при этом конформационные перестройки НА.
3. Стр. 10: «Вероятно, при этом происходит вращение вокруг дисульфидной связи между а.о. C18 и C2637, связывающих две субъединицы...». Оценивалась ли в работе энергия связи или известны ли литературные данные? Ответ на этот вопрос позволил бы более точно оценить вероятность обозначенного события.
4. Там же, последний абзац, такое ощущение, что отсутствует сноска под номером «3». Действительно, ссылка появляется только на стр. 17. Вывод – искать долго.
5. Долго искал сакральный смысл, с какой целью диссертант разукрасил табл. 2 (стр. 18). Потом решил, что наверно просто красиво.

Необходимо отметить, что все приведенные выше замечания не влияют на высокую оценку научной ценности проведенного диссертационного исследования, а носят, по большей степени, рекомендательный или дискуссионный характер.

В диссертационной работе Борисевич Софии Станиславовны «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования» на основе большого массива экспериментальных данных разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области современной медицинской химии.

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.

Негребецкий Вадим Витальевич, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор РАН, директор Института фармации и медицинской химии, заведующий кафедрой химии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru. тел. +7 (916)853–71–13.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Адрес: 117996, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru; тел.: +7 (495) 434-11-00. Сайт: <https://rsmu.ru>

Я, Негребецкий Вадим Витальевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

17.04.2024

