

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
Борисевич Софии Станиславовны

«Алгоритмы 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

Современные подходы к созданию лекарств немыслимы без теоретического осмысления и описания механизмов их действия на молекулярном уровне. В анализируемой работе разработаны теоретические положения, которые можно использовать для обоснованного выбора биологической мишени, а также описания механизма противовирусного действия биологически активных соединений. Предложены рекомендации для систематизации структурных модификаций агентов, проявляющих противовирусную активность широкого спектра, а также для создания прогностической модели для оценки заданной биологической активности исследуемых структур. Тем самым данная работа может считаться **современной и актуальной**.

Целями анализируемой работы было: 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. Для достижения поставленных целей автором были предложены и решены следующие **основные задачи**:

- детальный анализ структурных особенностей и механизма действия мембранных вирусных белков: гемагглютинаина и протонного M2 канала вируса гриппа, поверхностного S- белка коронавируса SARS-CoV-2, F-белка респираторно-синцитиального вируса (РСВ), гликопротеина вируса Эбола и мембранного белка р37 ортопоксвирусов;
- картирование известных сайтов связывания указанных белков с малыми молекулами, изображение их фармакофорного профиля с указанием ключевых аминокислотных остатков;
- поиск и изучение взаимосвязи между энергетическим профилем конформационных переходов гемагглютинаина вируса гриппа с патогенностью дикого и камфецин-резистентного штаммов;
- определение и аннотирование сайтов связывания соединений, влияющих на фузогенную активность гликопротеинов вируса гриппа, коронавируса SARS-CoV-2 и ингибиторов мембранного белка р37 вирусов ортопоксвирусов;
- оценка аффинности малых молекул к сайтам связывания мембранных вирусных белков; описание природы и динамики взаимодействия лигандов с аминокислотами сайта связывания; определение взаимосвязи между химической структурой лигандов и сродства к сайтам связывания в совокупности с данными биологических тестов; создание рекомендаций к структурной модификации лигандов для увеличения их аффинности;

- разработка и создание прогностической модели для предсказания противовирусной активности новых соединений в отношении ортопоксвирусов.

По мнению составителя отзыва, все основные результаты были получены соискателем в рамках данного цикла исследований. Отмечаю, что содержательная часть диссертационной работы **полностью соответствует** заявленной **цели исследования** и сформулированным **задачам**, по каждой из которых соискателю удалось достичь научно- и практически значимых результатов.

Уровень научной новизны и практической значимости диссертации Борисевич С.С. можно оценить как исключительно высокий. Действительно, ею предложены адекватные модели того, как малые молекулы связываются с гемагглютинином вируса гриппа в месте протеолиза и как стабилизируют конформацию белка. Соответственно, показано, как эти процессы затрудняет последующие конформационные перестройки белка, предшествующие процессу слияния вирусной и клеточной мембран. Нельзя не отметить также следующее: автором работы достоверно установлено, что малые молекулы, содержащие жесткий каркасный фрагмент (липофильного характера) и полярные заместители, могут одновременно связываться в сайтах связывания, расположенных в области гептадных повторов разнообразных поверхностных белков I типа, а именно: гемагглютинина вируса гриппа, S-белка SARS-CoV-2, F-белка РСВ и гликопротеина белка вируса Эбола.

Важнейшим результатом данной работы можно считать то, что предложенный Борисевич С.С. подход может быть использован для разработки прогностических моделей для предсказания других видов активности, при условии обоснованного выбора биологической мишени и достоверных данных о значениях, характеризующих биологическую активность соединений, полученных в результате ряда *in vitro* экспериментов.

Считаю, в ходе выполнения исследований соискатель получил, описал и обсудил обширный теоретический материал, который по своей **новизне, объёму** и научному **качеству** является **достаточным** для докторской диссертационной работы. Основные результаты, полученные соискателем, были опубликованы в 26 статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), а также прошли апробацию в виде большого количества приглашенных докладов на российских и международных конференциях. Стоит отметить, что представленная диссертационная работа является **логически завершенным** самостоятельным научным исследованием.

Диссертационная работа «**Алгоритмы описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования**» по актуальности темы, новизне, объёму, научному и практическому значению полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения **соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук**, в том числе пп. 9-14 «Положения и присуждении ученых степеней» ВАК Министерства

образования и науки Российской Федерации, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановлений правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748) и другим требованиям ВАК.

При этом **автор** работы, Борисевич София Станиславовна, **заслуживает присуждения** ей искомой **степени доктора химических наук** по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Составитель отзыва:

Вацадзе Сергей Зурабович, профессор РАН

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: +7 (499) 137-2944

Электронный адрес: vatsadze@ioc.ac.ru

Дата «17» мая 2024 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.



И.К. Коршевец