

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

Работа была выполнена в лаборатории химической физики «Уфимского
института химии» Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской
академии наук.

Целью исследований, предпринятых автором рассматриваемой
диссертации, является 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.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена
необходимостью совершенствования методов разработки и поиска
высокоэффективны противовирусных препаратов.

Современные подходы к направленному созданию химических
соединений с заданным типом биологической активности требуют
понимания механизма действия противовирусной активности, для чего
необходимо привлечение методов молекулярного моделирования.
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.

Автором разработаны теоретические положения, которые можно использовать для обоснования выбора биологической мишени, описания механизма противовирусного действия биологически активных соединений, для систематизации рекомендаций структурных модификаций агентов, проявляющих противовирусную активность широкого спектра, а также для создания прогностической модели для оценки заданной биологической активности исследуемых структур.

Оценивая **степень разработанности темы**, следует отметить, что, индустрия направленного конструирования новых лекарственных препаратов сравнительно молодая дисциплина, но все же не настолько молодая, как это принято считать. Прорыв был связан с развитием молекулярной биологии, позволившей привлечь к разработкам информацию о геноме, клонировать гены, кодирующие терапевтически важные биологические мишени и экспрессировать их белковые продукты.

В связи с растущим потенциалом структурной биологии, все чаще можно установить экспериментальную трехмерную структуру мишени, или построить ее молекулярную модель, основываясь на гомологии с белком, чья трехмерная структура уже определена.

Докинг позволяет сократить затраты средств и времени за счет проведения процедуры, аналогичной высокопроизводительному скринингу на компьютерных комплексах. При этом для реальных фармакологических испытаний нужно приобретать не целую библиотеку, состоящую из миллиона соединений, а только «виртуальные прототипы». Обычно же, с целью избежания ошибок, скрининг и докинг используются одновременно, взаимно дополняя друг друга.

Очевидно, что драг-дизайн — это будущее фармакологической промышленности. Направленное конструирование новых лекарственных препаратов уже сейчас стало важнейшей частью современного общества,

позволяя победить многие болезни, излечение которых ранее не представлялось возможным.

На защиту автором вынесено 6 положений, которые подкреплены результатами экспериментальных исследований и отражены в выводах.

Научная новизна проведенных исследований состоит в том, что автором впервые описан и аннотирован альтернативный сайт связывания ингибиторов гемагглютиниона вируса гриппа – малых молекул, состоящих из жесткого гидрофобного каркаса и полярного заместителя; объяснен механизм снижения патогенности камфедин-резистентного штамма вируса гриппа; построен и динамически аннотирован полноразмерный протонный M2 канал; описано мультитаргетное действие на мембранные белки вируса гриппа каркасных производных на основе терпеновых соединений; аннотирован потенциальный сайт связывания умифеновира в поверхностном S-белке SARS-CoV-2. Результаты теоретического анализа позволили предположить, 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, которая может быть использована для разработки рекомендаций структурной модификации лигандов с целью повышения их противовирусной активности. Разработана и подтверждена прогностическая модель для теоретической оценки противовирусной активности в отношении vaccinia virus (VV) для ряда производных адамантана. Описаны границы применимости данного подхода.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов состоит в том, что в результате диссертационного исследования проведена систематизация знаний об алгоритмах и методах молекулярного моделирования и о границах их применимости. Предложена методология использования современных методов молекулярного моделирования для

исследования механизма противовирусной активности соединений и создания прогностической модели для оценки фармакологического потенциала новых структур. Обоснована важность сочетания методов молекулярного моделирования с биологическими тестами. Результаты диссертационной работы могут быть использованы для разработки новых соединений, проявляющих противовирусную активность, в том числе и противовирусных препаратов широкого спектра действия.

В автореферате отражены основные идеи и выводы диссертации, показан вклад автора в проведенное исследование, содержатся все необходимые сведения, в том числе список публикаций автора, в которых отражены основные научные результаты диссертации. Данный список включает 26 научных статей, входящих в международные системы цитирования и реферативные базы данных, в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертаций, в том числе 20, из которых в журналах первого и второго квартилей по медицинской химии, вирусологии, химии и фармакологии. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК. Полученные результаты, научные положения, выводы и рекомендации, отраженные в автореферате, что подтверждается представленными экспериментальными данными, полученными с использованием стандартизованных методов исследования.

Вместе с тем следует отметить, что, на наш взгляд, положения, выносимые на защиту 2, 3 и 5 сформулированы не совсем корректно. Положение должно быть сформулировано в утвердительной форме, а не в виде предположения (возможно, может быть и пр.). Замечание не снижает ценность работы.

Заключение: автореферат Борисевич Софии Станиславовны на тему: «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования», на соискание ученой степени доктора химических наук, является законченной

научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской химии и вирусологии, соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в соответствии с Постановлениями правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук. Соискатель достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 1.4.16 – Медицинская химия.

Отзыв составила:

доктор биологических наук, ведущий
научный сотрудник отдела опасных
вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ»
Минобороны России

«7.» мая 2024г.

С.Я. Логинова

Организация: ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Почтовый (юридический) адрес: 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, Октябрьская, д. 11, тел. 8-496-552-12-06.

Автор отзыва: Логинова Светлана Яковлевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Подпись С.Я. Логиновой заверяю:

Ученый секретарь научно-технического совета

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник

«11.» мая 2024 г.



В.П. Краснянский