



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва,
ГСП-1, 119991
Телефон: +7(495) 939-10-00
Факс: +7(495) 939-01-26

14.05.2024 № 323-24/013-03
На № _____



УТВЕРЖДАЮ
Проректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Московский
государственный университет
имени М.В. Ломоносова»
А.А. Федянин

« 14 » _____ 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу 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

Диссертационная работа Борисевич С.С. содержит оригинальные результаты, касающиеся описания механизма противовирусной активности малых молекул – ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования. В работе рассматриваются поверхностные белки I типа: гемагглютинин вируса гриппа, S-белок SARS-CoV-2, F-белок респираторно-синцитиального вируса, гликопротеин вируса Эбола, а также протонный трансмембранный M2 канал вируса гриппа и мембранный белок р37 ортопоксвирусов. Важными результатами данной работы является разработка теоретического положения, которое можно использовать для обоснования выбора биологической мишени, описания механизма противовирусного действия биологически активных соединений и для создания прогностической модели с целью оценки заданной биологической активности исследуемых структур.

1. Актуальность темы диссертации

Актуальность разработки новых эффективных противовирусных агентов с широким спектром действия не вызывает сомнений. Пандемия COVID-19, вызванная распространением коронавируса инфекции SARS-

CoV-2, показала проблемы, с которыми столкнулся весь мир в связи с отсутствием безопасных терапевтических средств для лечения или профилактики стремительно распространяющейся инфекции. 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.

Диссертационная работа Борисевич С.С. посвящена разработке теоретических положений, которые могут быть использованы 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.

2. Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Исследование соответствует задачам мероприятия 1.1. «Проведение исследований, направленных на формирование опережающего научно-технологического задела» федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2021 годы» (Постановление Правительства РФ от 21 мая 2013 г. № 426).

3. Новизна полученных результатов и выводов

В данной диссертационной работе впервые описан фармакофорный профиль альтернативного сайта связывания малых органических молекул – ингибиторов гемагглютинаина вируса гриппа. Показано, что сайт расположен в месте пептида слияния рядом с дисульфидным мостиком, соединяющим две субъединицы белка, и благоприятен для связывания малых молекул, состоящих из жесткого гидрофобного каркаса и полярного заместителя.

Расширены границы применимости методов молекулярной метадинамики: предложен механизм снижения патогенности камфецин-резистентного штамма вируса гриппа, связанный с изменением энергетического профиля конформационных переходов гемагглютинаина.

Используя методологии машинного обучения и гомологического конструирования, 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 противовирусной активности.

В работе описано мультитаргетное действие на мембранные белки вируса гриппа каркасных производных на основе терпеновых соединений, которое может заключаться в совместном ингибировании фузогенной активности гемагглютинаина и блокировании протонного M2 канала.

Использование метода мультилигандной динамики позволило аннотировать сайт связывания ингибиторов фузогенной активности S-белка SARS-CoV-2. Сравнение фармакофорных профилей сайтов связывания, расположенных в области гептадных повторов гемагглютинаина вируса гриппа и S-белка SARS-CoV-2 позволяют предположить, что соединения, ингибирующие слияние клеточной мембраны и мембраны вируса гриппа, могут быть активны и в отношении S-белка. Данные предположения впоследствии были подтверждены результатами биологических тестов с использованием псевдовирусной системы.

Показана взаимосвязь структурных особенностей и фармакофорного профиля ряда малых молекул с фармакофорным профилем сайтов связывания ингибиторов поверхностных белков вируса гриппа, коронавируса SARS-CoV-2, вируса Эбола и РСВ. На основании данного анализа представлены рекомендации по структурной модификации лигандов, с целью повышения их противовирусной активности.

Разработана прогностическая модель для теоретической оценки противовирусной активности в отношении *vaccinia virus* (VV) для ряда производных адамантана. Описаны границы применимости данного подхода. Результаты прогноза находятся в согласии с экспериментальными данными. Представлена фармакофорная модель ингибиторов мембранного вирусного белка p37 ортопоксвирусов.

4. Значимость для науки и практики полученных результатов

В результате диссертационного исследования проведена систематизация алгоритмов методов молекулярного моделирования и границ их применимости. Предложена методология использования современных методов молекулярного моделирования для исследования механизма противовирусной активности соединений, создания прогностической модели для оценки фармакологического потенциала новых структур. В диссертационной работе подчеркивается важность сочетания методов молекулярного моделирования с биологическими тестами. Подобная

методика позволяет получить максимально достоверную информацию о природе взаимодействия исследуемых лигандов и вирусных белков, а также сформулировать рекомендации к дальнейшей структурной оптимизации активных соединений. Данная методология, безусловно, будет полезна исследователям и может быть применена для изучения других видов биологической активности. Результаты диссертационной работы могут быть использованы для разработки новых соединений, проявляющих противовирусную активность, в том числе и противовирусных препаратов широкого спектра действия.

5. Структура и содержание работы

Диссертационная работа построена по стандартному принципу, состоит из введения, литературного обзора, описания методов и объектов исследования, результатов исследования и их обсуждения, завершается выводами, списком литературы и приложением.

Литературный обзор в настоящем виде представляет собой анализ исследований, направленных на поиск антивирусных препаратов с применением методов молекулярного моделирования. В заключении приводится ряд нерешенных проблем в данной области, решение которых предложено в данной диссертационной работе. В отдельном разделе литературного обзора описаны наиболее известные и широко применяемые методы молекулярного моделирования. В целом, литературный обзор написан понятным языком, сложные вопросы изложены на профессиональном уровне.

Раздел «Методы и объекты исследования» содержит информацию о структуре исследуемых лигандов и белков. Описаны особенности методологии подготовки структур к расчетам, молекулярного докинга и моделирования молекулярной динамики.

В следующем разделе приведены основные результаты диссертационной работы: описан альтернативный сайт связывания малых молекул – ингибиторов гемагглютинаина вируса гриппа; представлен энергетический профиль конформационных переходов гемагглютинаина в зависимости от pH среды; с помощью метода мультилигандной динамики аннотирован потенциальный сайт связывания умифеновира в поверхностном S-белке SARS-CoV-2; описана взаимосвязь между химической структурой соединений и фармакофорным профилем сайтов связывания ингибиторов поверхностных вирусных белков I типа (гемагглютинаина вируса гриппа, S-белка SARS-CoV-2, F-белка респираторно-синцитиального вируса и

гликопротеина вируса Эбола). В разделе также приводятся результаты предсказания четвертичной структуры полноразмерного протонного M2 канала вируса гриппа и третичной структуры мембранного белка р37 ортопоксвирусов. Заключительный раздел главы посвящен описанию методологии расчета и созданию прогностической модели на примере производных адамантана – ингибиторов белка р37.

Выводы, вытекающие из представленных данных, полностью отражают существо проведенных теоретических исследований.

Работа изложена на 332 страницах машинописного текста, содержит 170 рисунков, 40 таблиц, список цитируемой литературы (325 литературных источников) и приложения.

6. Рекомендации по использованию результатов диссертации

Борисевич С. С. решена научная проблема в области медицинской химии, результат которой может быть использован для разработки и создания противовирусных препаратов широкого спектра действия.

7. Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 26 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 20 в журналах первого и второго квартилей (Q1, Q2) по медицинской химии, вирусологии, химии и фармакологии. Результаты работы были представлены в виде устных и пленарных докладов на международных и российских конференциях в период с 2018 по 2023 гг.

8. Замечания по диссертационной работе

Несмотря на общую высокую оценку работы, есть некоторые замечания, вопросы и пожелания:

По разделу 3.1.4. При активации гемагглютинаина его вторичная структура, очевидно, может измениться в результате перехода в так называемое «предреакционное» состояние (рисунок 3–29). Об этом автор упоминает на страницах 19–20 литературного обзора (рисунок 1–15). Есть ли у автора какие-либо экспериментальные подтверждения того, что геометрическая структура предреакционного состояния выбрана корректно.

По разделу 3.1.6. Можно ли применить используемую автором методологию для предсказания третичной структуры виropоринов других вирусов? Насколько эта задача актуальна и какие способы валидации структур существуют на данный момент? Если актуальность не вызывает сомнений, то автору можно рекомендовать продолжить исследования в данном направлении.

По разделу 3.5. В данном разделе автор описывает фармакофорный профиль ингибиторов поверхностных вирусных белков I типа, в частности гемагглютинаина вируса гриппа, S-белка коронавирусов, F-белка РСВ и гликопротеина вируса Эбола. Автору можно рекомендовать использовать полученные данные для создания виртуальной библиотеки соединений, потенциально проявляющих противовирусную активность широкого спектра.

По автореферату. В названии работы фигурирует слово «алгоритм», но в автореферате схема алгоритма не приводится, хотя в самой диссертации он описан достаточно подробно.

Заключение

Диссертационная работа Борисевич С. С. является научно-квалификационной работой и соответствует паспорту научной специальности 1.4.16 – Медицинская химия, отрасль науки – химические, а именно пунктам: 2. Использование фундаментальных методов математической химии (компьютерного молекулярного моделирования и QSAR) с целью прогнозирования возможности взаимодействия определенных химических соединений с предполагаемой биологической мишенью, а также для выявления взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью. установление молекулярных мишеней и исследовании химических аспектов молекулярного механизма действия лекарственных препаратов. 5. Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т. ч. двойных, двояко-действующих, гибридных, мультитаргетных лекарств). 8. Физико-химические исследования лиганд-рецепторных взаимодействий с целью выявления фармакологической пригодности соединений. Использование методов докинга, рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии, микрокалориметрии, поверхностного плазмонного резонанса для установления структурно-функциональных взаимоотношений потенциальных лекарственных средств.

В диссертации соблюдены требования, установленные п. 14 (об отсутствии заимствований без ссылок на источник и авторов) «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени, соответствует требованиям пп. 11–13 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426).

Автор диссертации заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 Медицинская химия, отрасль науки – Химические науки.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», протокол № 83 от 18 апреля 2024 г.

Палюлин Владимир Александрович,
Кандидат химических наук (02.00.03 – органическая химия), ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru, тел.: +7(495)939-39-69

Я, Палюлин Владимир Александрович,
согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку

Подпись:

«18» апреля 2024 г.

Милаева Елена Рудольфовна

Доктор химических наук, профессор (02.00.03 – органическая химия, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений), заведующая кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru, тел.: +7(495)939-52-49

Я, Милаева Елена Рудольфовна,

согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку

Подпись:

«18» апреля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Адрес: Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.

Тел: +7(495)939-10-00

e-mail: info@rector.msu.ru

И.о. декана Химического факультета
Московского государственного университета
имени М.В.Ломоносова, профессор



Карлов С.С.

