



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

**Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)**

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru

Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

№

На №

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федерального

государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра Российской
академии наук, доктор биологических
наук


В.Б. Мартыненко
«21» апреля 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук**

Диссертация Борисевич Софии Станиславовны «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории химической физики.

В период подготовки диссертации соискатель Борисевич София Станиславовна работала в должности старшего научного сотрудника в лаборатории химической физики в Уфимском институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН).

В 2003 году Борисевич София Станиславовна окончила химический факультет Башкирского государственного университета по специальности «Химия». В этом же году поступила в очную аспирантуру Уфимской государственной академии экономики и сервиса. Защитила кандидатскую диссертацию 19 октября 2006 года по специальности 02.00.17 математическая и квантовая химия.

Научные консультанты: д.х.н. Яровая Ольга Ивановна, ведущий научный сотрудник отдела медицинской химии, ФГБУН Новосибирского института органической химии имени Н. Н. Ворожцова СО РАН, д.б.н. Зарубаев Владимир Викторович заведующий

лабораторией экспериментальной вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера».

Отзыв рецензента г.н.с., зав. отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», член-корр. РАН, проф., д.б.н., к.ф.-м.н. Владимира Васильевича Поройкого на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Борисевич С. С. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Личный вклад автора состоит в постановке целей и задач исследования, в анализе литературных данных, выполнении теоретических расчётов, их описании, интерпретации и публикации полученных результатов. Соискатель является подготовленным специалистом в области медицинской химии.

Актуальность темы и степень ее разработанности

В ходе выполнения диссертационной работы 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.

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

Научная новизна полученных результатов

В результате проведенного исследования впервые описан и аннотирован альтернативный сайт связывания ингибиторов гемагглютинаина вируса гриппа – малых молекул, состоящих из жесткого гидрофобного каркаса и полярного заместителя. Сайт связывания расположен в месте пептида слияния гемагглютинаина рядом с дисульфидным мостиком, соединяющим две субъединицы белка.

Впервые при помощи методов молекулярной метадинамики, предложен механизм снижения патогенности камфецин-резистентного штамма вируса гриппа, связанный с изменением энергетического профиля конформационных переходов гемагглютинаина, 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 противовирусной активности.

Впервые в работе описано мультитаргентное 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.

Впервые использование метода мультилигандной динамики, позволило аннотировать потенциальный сайт связывания умифеновира в поверхностном S-белке SARS-CoV-2, расположенный в области гептадного повтора и пептида слияния. Фармакофорный профиль данного сайта был сравнен с фармакофорным профилем сайта

связывания, расположенного в области пептида слияния стеблевой части гемагглютинина вируса гриппа. Результаты теоретического анализа позволили предположить, что соединения, подавляющие фузогенную активность гемагглютинина, могут также ингибировать S-белок. Данные предположения впоследствии были подтверждены результатами биологических тестов с использованием псевдовиральной системы.

Проведенный анализ фармакофорного сайта связывания ингибиторов F-белка респираторно-синцитиального вируса позволил объяснить противовирусную активность производных фенилкумаринов и N-содержащих производных эфиров (–)-борнеола, которая может быть связана с влиянием малых молекул на F-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 для разработки рекомендаций их 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.

Практическая значимость и ценность результатов

В результате диссертационного исследования проведена систематизация знаний, алгоритмов методов молекулярного моделирования и границ 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. 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.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов заключается в наличии взаимосвязи результатов масштабных теоретических расчетов с данными биологических экспериментов, а также экспертной оценки редакционных коллегий высоко цитируемых журналов, в которых были опубликованные результаты диссертационного исследования автора.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 22 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 12 – в журналах первого квартиля (Q1) по медицинской химии, вирусологии, химии и фармакологии. Результаты работы были представлены в виде устных докладов на международных и российских конференциях: на XXIV и XXV симпозиумах «Биоинформатика и компьютерное моделирование лекарств» г. Москва (2018, 2019 гг.); на Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы

органической химии» п. Шерегеш, Кемеровской области (2018, 2022 гг.); на 4-й и 5-й Российских конференциях по медицинской химии с международным участием, г. Екатеринбург (2019), г. Волгоград (2022); на Юбилейной V Международной конференции «Молекулярный и биологические аспекты Фармацевтики и Фармакологии» г. Судак, Крым (2019 г.); на Симпозиуме по системной биологии, биоинформатике и биомедицине (Symposium Systems Biology, Bioinformatics and Biomedicine SBioMed-2020) г. Новосибирск (2020 г.); на первой Всероссийской школе для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL2021» г. Новосибирск (2021 г.), на Четвертой международной конференции «Физика – наукам о жизни» г. Санкт-Петербург (2021 г.)

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

Borisevich. S. S. Molecular Modeling of Viral Type I Fusion Proteins: Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin and the Spike Protein of Coronavirus / **S. S. Borisevich**, V. V. Zarubaev, D. N. Shcherbakov, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov: // Viruses – 2023. – V.15 – №4 – P. 902.

Khomenko T. M. New Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication Based on Monoterpene-Substituted Arylcoumarins / T. M. Khomenko, A. A. Shtro, A. V. Galochkina, Y. V. Nikolaeva, A. V. Garshina, **S.S. Borisevich**, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov // Molecules – 2023. – V.28 – № 6 – P. 2673.

Mozhaitsev, E. S. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Cage–Amide Derived Orthopox Virus Replication Inhibitors / E. S. Mozhaitsev, E. V. Suslov, D. A. Rastrepava, O. I. Yarovaya, **S. S. Borisevich**, E. M. Khamitov, D. S. Kolybalov, S. G. Arkhipov, N. I. Bormotov, L. N. Shishkina, O. A. Serova, R. V. Brunilin, A. V. Vernigora, M. B. Nawrozkij, A. P. Agafonov, R. A. Maksyutov, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov // Viruses – 2023. – V. 15 – № 1 – P. 29.

Sokolova A. S. Discovery of N-Containing (–)-Borneol Esters as Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitors / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, L. V. Kuzminykh, A. A. Shtro, A. M. Klabukov, A. V. Galochkina, Y. V. Nikolaeva, G. D. Petukhova, **S. S. Borisevich**, E. M. Khamitov, N. F. Salakhutdinov // Pharmaceuticals – 2022. – V.15. – № 11 – P.1390.

Filimonov A. S. (+)-Usnic Acid and Its Derivatives as Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses / A. S. Filimonov, O. I. Yarovaya, A. V. Zaykovskaya, N. B. Rudometova, D. N. Shcherbakov, V. Yu. Chirkova, **S. S. Borisevich**, O. A. Luzina, O. V. Pyankov, R. A. Maksyutov, N. F. Salakhutdinov // Viruses – 2022. – V.14. – № 10. – P.2154.

O. I. Yarovaya, Borneol Ester Derivatives as Entry Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses / O. I. Yarovaya, D. N. Shcherbakov, **S. S. Borisevich**, A. S. Sokolova, M. A. Gureev, E. M. Khamitov, N. B. Rudometova, A. V. Zybina, E. D. Mordvinova, A. V. Zaykovskaya, A. D. Rogachev, O. V. Pyankov, R. A. Maksyutov, N. F. Salakhutdinov // Viruses – 2022. – Vol.14 – № 6 – P.1295.

Borisevich S. S. Simulation of Molecular Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein in the Presence of Multiple Arbidol Molecules: Interactions and Binding Mode Insights / **S. S. Borisevich**, E. M. Khamitov, M. A. Gureev, O. I. Yarovaya, N. B. Rudometova, A. V. Zybina, E. D. Mordvinova, D. N. Shcherbakov, R. A. Maksyutov, N. F. Salakhutdinov // Viruses – 2022. – V.14 – № 1 – P.119.

Borisevich S. S. Can molecular dynamics explain decreased pathogenicity in mutant camphene-resistant influenza virus? / **S. S. Borisevich**, M. A. Gureev, O. I. Yarovaya, V. V. Zarubaev, G. A. Kostin, N. F. Salakhutdinov: // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics – **2022**. – V. 40 – №.12 – P. 5481-5492.

Chernyshov V. V. Novel O-acylated amidoximes and substituted 1,2,4-oxadiazoles synthesised from (+)-ketopinic acid possessing potent virus-inhibiting activity against phylogenetically distinct influenza A viruses / V. V. Chernyshov, O. I. Yarovaya, I. L. Esaulkova, E. Sinegubova, **S. S. Borisevich**, I. I. Popadyuk, V. V. Zarubaev, N. F. Salakhutdinov: // BMCL – **2022**. – V. 55 – №.1 – P. 128565.

Yarovaya O. I. Synthesis and antiviral properties of tricyclic amides derived from α -humulene and β -caryophyllene / O. I. Yarovaya, K. S. Kovaleva, **S. S. Borisevich**, T. V. Rybalova, Yu. V. Gatilov, E. O. Sinegubova, A. S. Volobueva, V. V. Zarubaev, N. F. Salakhutdinov // Mendeleev Communications – **2022**. – V.32 – №.5 – P. 609-611.

Sokolova A. S. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (+)-Camphor- and (–)-Fenchone-Based Derivatives as Potent Orthopoxvirus Inhibitors / A. S. Sokolova, K. S. Kovaleva, S. O. Kuranov, N. I. Bormotov, **S. S. Borisevich**, A. A. Zhukovets, O. I. Yarovaya, O. A. Serova, M. B. Nawrozkij, A. A. Vernigora, A. V. Davidenko, E. M. Khamitov, R. Y. Peshkov, L. N. Shishkina, R. A. Maksuytov, N. F. Salakhutdinov // ChemMedChem – **2022**. – V.17 – №.12 – e202100771.

Yarovaya O. I. New class of hantaan virus inhibitors based on conjugation of the isoindole fragment to (+)-camphor or (–)-fenchone hydrazine / O. I. Yarovaya, K. S. Kovaleva, A. A. Zaykovskaya, L. N. Yashina, N. S. Scherbakova, D. N. Scherbakov, **S. S. Borisevich**, F. I. Zubkov, A. S. Antonova, R. Yu. Peshkov, I. V. Eltsov, O. V. Pyankov, R. A. Maksuytov, N. F. Salakhutdinov: // BMCL – **2021**. – V. 40 – № 15 – P. 127926.

Khomenko T. M. Monoterpene-Containing Substituted Coumarins as Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Replication / T. M. Khomenko, A. A. Shtro, A. V. Galochkina, Y. V. Nikolaeva, G. D. Petukhova, **S. S. Borisevich**, D. V. Korchagina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov: // Molecules – **2021**. – V. 26. – № 24 – P. 7493.

Volobueva A. S. Discovery of New Ginsenol-Like Compounds with High Antiviral Activity / A. S. Volobueva, O. I. Yarovaya, M. V. Kireeva, **S. S. Borisevich**, K. S. Kovaleva, I. Ya. Mainagashev, Yu. V. Gatilov, M. G. Ilyina, V. V. Zarubaev, N. F. Salakhutdinov // Molecules – **2021**. – V. 26 – № 22 – P. 6794.

Sokolova A. S. Synthesis and Antiviral Activity of Camphene Derivatives against Different Types of Viruses / A. S. Sokolova, V. P. Putilova, O. I. Yarovaya, A. V. Zybina, E. D. Mordvinova, A. V. Zaykovskaya, D. N. Shcherbakov, I. R. Orshanskaya, E. O. Sinegubova, I. L. Esaulkova, **S. S. Borisevich**, N. I. Bormotov, L. N. Shishkina, V. V. Zarubaev, O. V. Pyankov, R. A. Maksuytov, N. F. Salakhutdinov // Molecules – **2021**. – V. 26 – №8 – P. 2235.

Baltina L. A. Glycyrrhetic acid derivatives as Zika virus inhibitors: Synthesis and antiviral activity in vitro / L. A. Baltina, Hsueh-Chou Lai, Ya-Chi Liu, Su-Hua Huang, Mann-Jen Hour, L. A. Baltina, T. R. Nugumanov, **S. S. Borisevich**, L. M. Khalilov, S. F. Petrova, S. L. Khursan, Cheng-Wen Lin // BMC – **2021**. – V. 41 – P. 116204.

Ilyina I. V. Influenza antiviral activity of F- and OH-containing isopulegol-derived octahydro-2H-chromenes / I. V. Ilyina, O. S. Patrusheva, V. V. Zarubaev, M. A. Misiurina, A. V. Slita, I. L. Esaulkova, D. V. Korchagina, Yu. V. Gatilov, **S. S. Borisevich**, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov: // BMCL – **2021**. – V. 31 – P. 127677.

Sokolova A. S. Quaternary ammonium salts based on (-)-borneol as effective inhibitors of influenza virus / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, D. V. Baranova, A. V. Galochkina, A. A. Shtro, M. V. Kireeva, **S. S. Borisevich**, Yu. V. Gatilov, V. V. Zarubaev, N. F. Salakhutdinov: // Archives of Virology – **2021**. – V.166 – P. 1965-1976.

Khomenko T. M. Newtype of anti-influenza agents based on benzo[d][1,3]dithiol core / T. M. Khomenko, V. V. Zarubaev, M. V. Kireeva, A. S. Volobueva, A. V. Slita, **S. S. Borisevich**, D. V. Korchagina, N. I. Komarova, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov: // BMCL – **2020**. – V.30 – №24 – P. 127653.

Artyushin O. I. Synthesis of Camphene and Cytisine Conjugates Using Click Chemistry Methodology and Study of Their Antiviral Activity / O. I. Artyushin, A. A. Moiseeva, V. V. Zarubaev, A. V. Slita, A. V. Galochkina, A. A. Muryleva, **S. S. Borisevich**, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov, V. K. Brel: // Chemistry & Biodiversity – **2019**. – V.16. – №11. e1900340.

Ilyina I. V. Highly potent activity of isopulegol-derived substituted octahydro-2H-chromen-4-ols against influenza A and B viruses / I. V. Ilyina, V. V. Zarubaev, I. N. Lavrentieva, A. A. Shtro, I. L. Esaulkova, D. V. Korchagina, **S. S. Borisevich**, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov // BMCL – **2018**. – V.28 – №11 – P. 2061-2067.

Zarubaev V. V. Selection of influenza virus resistant to the novel camphor-based antiviral camphene results in loss of pathogenicity / V. V. Zarubaev, E. A. Pushkina, **S. S. Borisevich**, A. V. Galochkina, A. V. Garshina, A. A. Shtro, A. A. Egorova, A. S. Sokolova, S. L. Khursan, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov // Virology – **2018**. – V. 524. P. 69-77.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Борисевич С. С. соответствует паспорту научной специальности 1.4.16 – Медицинская химия отрасли 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 исследование 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).

Диссертация «Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования» Борисевич Софии Станиславовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 – Медицинская химия, отрасль науки – Химические науки.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 41 человек. Результаты голосования: «за» – 41 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 1 от 17 апреля 2023г.

Председатель объединенного
семинара УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н.

Сафиуллин Р. Л.

Секретарь объединенного
семинара УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н.

Юсупова А. Р.