

о соискателе ученой степени доктора наук **Борисевич Софии Станиславовне**, представляющей диссертацию по теме **АЛГОРИТМ ОПИСАНИЯ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ МЕМБРАННЫХ ВИРУСНЫХ БЕЛКОВ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

За последние 20-30 лет человечество столкнулось с новыми заболеваниями, которые вызывались ранее неизвестными или возникшими вновь вирусами, такими как новые разновидности коронавирусов (SARS-CoV, MERS-CoV), новыми штаммами птичьего гриппа, свиным гриппом H1N1, вирусом Эбола и Зика. 2020 год вошел в мировую историю как пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусами SARS-CoV-2. И в то же время грипп продолжает оставаться наиболее распространенной инфекционной болезнью. Усложнение эпидемиологической обстановки выдвигает требования к быстрому поиску веществ против широкого спектра вирусов. Без глубокого понимания механизма действия новых противовирусных агентов невозможно разработать и вывести на рынок инновационные противовирусные средства. Диссертация **Борисевич С.С.** на тему **«Алгоритм описания механизма противовирусной активности ингибиторов мембранных вирусных белков методами молекулярного моделирования»** посвящена актуальной проблеме – установлению механизма действия новых низкомолекулярных противовирусных агентов, обладающих прямым противовирусным действием и действующих на мембранные вирусные белки методами современного молекулярного моделирования.

При работе над диссертацией Борисевич С.С. был изучен значительный объем современных литературных источников, посвященных строению мембранных вирусных белков, в первую очередь поверхностных гликопротеинов первого типа. Поведено сравнение строения и описаны известные сайты связывания поверхностных белков вирусов, вызывающих социально-значимые заболевания, а именно: гемагглютенина вируса гриппа HА, гликопротеина S вируса SARS-CoV-2, белка F респираторно-синцитиального вируса и гликопротеина GP вируса Эбола. Важно отметить, что подобных обзоров литературы, охватывающих как механизм действия поверхностных гликопротеинов, так и сравнительный анализ известных сайтов связывания низкомолекулярных ингибиторов ранее опубликовано не было. Кроме поверхностных гликопротеинов в литературном обзоре диссертационного исследования обсуждено строение, функции и известные ингибиторы других мембранных вирусных белков – протонного M2 канала вируса гриппа и высококонсервативного мембранного белка р37 ортопоксвирусов.

Важной частью диссертационного исследования Софии Станиславовны является раздел, посвященный современным методам молекулярного моделирования. В разделе обсуждаются преимущества и недостатки методологии структурно-ориентированного дизайна лекарств и виртуального скрининга. Описываются современные инструменты предсказания третичной структуры белков и сайтов связывания лигандов с белками; программные пакеты, позволяющие проводить молекулярный докинг, молекулярно-динамическое моделирование и метадинамику.

Второй раздел диссертационного исследования посвящён обсуждению используемых в работе методов и объектов исследования. В качестве объектов исследования Борисевич С.С. были

выбраны мембранные вирусные белки: гемагглютинин вируса гриппа; S-белок коронавируса SARS-CoV-2; F-белок респираторно-синцитиального вируса (PCV); гликопротеин (GP) вируса Эбола; M2 протонный канал вируса гриппа и мембранный белок р37 ортопоксвирусов. Подробно расписаны процедуры подготовки протеинов и лигандов; процедуры поиска потенциальных сайтов связывания изученных лигандов с целевыми белками.

Основной раздел диссертационной работы Борисевич С.С. посвящен обсуждению механизма действия низкомолекулярных соединений, активных в отношении различных вирусов и нацеленных на мембранные вирусные белки. Представленное исследование обладает значительной новизной и практической важностью. В частности, впервые показана возможность применения современных методов молекулярной динамики и метадинамики для объяснения снижения патогенности камфецин-резистентных вирусов гриппа; впервые аннотированы сайты связывания соединений, влияющих на фузогенную активность гликопротеинов вируса гриппа и коронавирусов; разработана прогностическая модель для предсказания противовирусной активности новых соединений в отношении ортопоксвирусов, уточнены границы ее применимости.

В результате проведенного исследования проведена систематизация знаний об алгоритмах и методах молекулярного моделирования. Высокая работоспособность и профессионализм позволили Борисевич Софии Станиславовне решить в ходе диссертационного исследования актуальную проблему медицинской химии – разработать общую методологию использования комплекса теоретических исследований в области описания механизма действия новых и известных противовирусных агентов.

При работе над диссертацией София Станиславовна проявила себя как вдумчивый, организованный и ответственный исследователь, способный четко сформулировать цели и задачи, анализировать полученные результаты и подходить к решению задач творчески.

Исследования Борисевич С.С., на которых базируется работа, опубликованы в 26 статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 19 относятся к журналам первого и второго квартиля. София Станиславовна активно участвовала в российских и международных конференциях с устными и пленарными докладами.

Представленное диссертационное исследование соответствует специальности 1.4.16 Медицинская химия, а именно: пункт 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; пункт 5 - Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (вт. ч. двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств); пункт 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 целом, Борисевич С.С. проявила себя сформировавшимся специалистом в области медицинской химии; представленная диссертационная работа является завершенным научным исследованием, обладающим новизной, фундаментальностью и практической значимостью. Считаю, что диссертация Борисевич С.С. соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук (пункты 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842, в редакции от 11 сентября 2021 №1539), а ее соискатель достоин присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 Медицинская химия.

Научный консультант:

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН

Яровая Ольга Ивановна
05.02. 2024.

630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Федеральное
государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Телефон:(383)330-88-50, +7913 9094763

Факс:(383)330-97-52

e-mail: ooo@nioch.nsc.ru (Яровая О.И.)

Подпись Яровой О.И. заверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН

К.х.н. Бредихин Р.А.
05.02.2024

