

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук Ильина Ивана Сергеевича
на тему: «Поиск новых ингибиторов для заданных белков-мишеней
методами молекулярного моделирования»
по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия»**

Актуальность диссертационного исследования И.С. Ильина обусловлена необходимостью развития новых подходов к виртуальному скринингу новых биологически активных веществ на основе молекулярного моделирования взаимодействия лигандов с мишенями для снижения временных и финансовых ресурсов, затрачиваемых при поиске и разработке новых лекарственных препаратов. В работе предложен и апробирован комплексный подход, основанный на сочетании молекулярного докинга и квантовохимических расчетов, что позволило повысить специфичность отбора потенциально активных соединений за счет более корректного учета энтальпийной составляющей в оценочной функции энергии связывания.

Важно отметить, что практическая апробация разработанного диссертантом подхода проведена на примерах поиска новых лигандов фармакологически значимых макромолекуламишеней, включая бета-лактамазу TEM-1, фактор свертывания крови Ха и мультифункциональный белок YB-1. В процессе виртуального скрининга библиотек лекарственно-подобных соединений, содержащих от нескольких сотен до десятков тысяч структурных формул коммерчески доступных веществ, автору удалось отобрать для экспериментального тестирования несколько десятков веществ, что существенно повысило эффективность поиска.

Лучшие из найденных соединений проявили активность в микромолярном диапазоне концентраций; при этом в ряде случаев были выявлены ингибиторы, принадлежащие к химическим классам, в которых ранее эта активность была неизвестна. Это позволяет рассматривать их в качестве отправной точки для последующей оптимизации структуры и свойств (hit-to-lead optimization) с целью создания новых лекарственных препаратов для терапии социально значимых заболеваний, включая бактериальные инфекции, тромбозы, злокачественные новообразования.

Поставленные в работе задачи успешно решены с применением предложенных диссертантом оригинальных расчетных методов. Достоверность результатов проведенного

диссертантом виртуального скрининга не вызывает сомнений, поскольку для двух из трех классов рассмотренных молекулярных мишеней активность отобранных на основании компьютерных оценок соединения протестирована и подтверждена в эксперименте. Теоретическая модель ингибирования лактамазы и идентифицированные на основе этой модели ингибиторы должны быть дополнительно экспериментально валидированы.

Диссертационное исследование характеризуется существенной новизной. Выявленные классы ингибиторов и представляемые ими структурные мотивы являются новыми, для них ингибирование исследуемых белков ранее не было выявлено. Сама методология, в основе которой лежат попытки совместить докинг с более точным описанием молекул с помощью квантово-химического метода PM7, мало исследована на практике, и её применение для указанных мишеней осуществлено впервые.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в десяти статьях в международных и российских рецензируемых журналах, большая часть которых индексируется базами данных Web of Science и Scopus, а также представлены и обсуждены на пяти российских и международных научных конференциях.

Общая оценка диссертационной работы положительная. Однако, несмотря на явную актуальность, новизну, и высокую практическую значимость выполненного исследования, имеется ряд вопросов и замечаний по работе.

1. Утверждение, что суперкомпьютерные ресурсы только начинают применяться в мире для докинга (стр. 4 автореферата) является, на мой взгляд, явным преувеличением (см., например, Ellingson S.R. et al., 2013. DOI: 10.1002/cpe.3070).

2. Это же относится к утверждению «Методология приведенного исследования может служить основой при разработке оригинального лекарственного средства» (стр. 6 автореферата). В создании лекарственных препаратов выделяют две стадии “Research and Development”. Молекулярное моделирование применяется на стадии “Research”, но не “Development”.

3. Приведенные в таблице 1 данные указывают на то, что использование квантовохимических оценок энтальпии связывания лиганда с мишенью повышает сбалансированную точность прогноза; однако при этом падает показатель чувствительности. В зависимости от задачи для исследователя может быть более важным либо показатель специфичности, либо показатель чувствительности. Поэтому нельзя однозначно утверждать,

что использование квантовохимических оценок повышает эффективность поиска. Также следовало бы привести расшифровку сокращений в этой таблице.

4. При расчете оценочной функции энергии связывания учитывали только энтальпию. Есть ли какие-либо обоснования игнорирования энтропийной составляющей?

5. Полученные экспериментальные результаты относительно отсутствия снижения фосфорилирования белка YB-1 в присутствии отобранных на основе виртуального скрининга соединений (стр. 18 автореферата), на первый взгляд, противоречат основной гипотезе, на которой основывалось соответствующее молекулярное моделирование. Или у диссертанта есть иное объяснение?

6. Насколько значимы с учетом величин стандартного отклонения различия в данных по влиянию отобранных соединений на транспорт белка YB-1 в ядро, приведенных на рисунке 3?

7. В разделе «Степень разработанности данной темы» диссертант излишне акцентирует внимание на «отечественной литературе». В этом совершенно нет необходимости, поскольку основные полученные диссертантом результаты опубликованы в международных журналах.

8. В автореферате встречаются отдельные опечатки, жаргонные и стилистически неудачные выражения, например, «ингибиторов работы YB-1» (стр. 3), «исследована способность разработанного протокола» (стр. 5), «по скору» (стр. 13), «полочных соединений» (стр. 14), «в задоченном состоянии» (стр. 15), и др.

Вместе с тем, сделанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования и не изменяют общую положительную оценку работы. Их учет должен способствовать дальнейшему развитию диссертанта и его дальнейшей плодотворной работе в данной области научных исследований.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.08 – «Биоинженерия» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определенным п.п. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о

диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, Ильин Иван Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.08 – «Биоинженерия».

Член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук по специальности 14.00.25 - фармакология, кандидат физико-математических наук по специальности 03.01.02 - биофизика, главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)

Поройков Владимир Васильевич