

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Загрибельного Богдана

на тему: «Платформа генеративной химии в моделировании структур потенциальных лекарственных веществ»

по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы. Поиск и разработка новых низкомолекулярных лекарственных соединений остаются фундаментальной задачей современной фармацевтической науки. Благодаря высокой универсальности и масштабируемости подходов к их созданию и применению, малые лекарственные молекулы занимают ключевое место в лечении широкого спектра заболеваний, включая инфекционные, онкологические, нейродегенеративные и аутоиммунные патологии.

Стремительное развитие технологий искусственного интеллекта (ИИ) оказывает влияние и на фармацевтическую разработку. Современные алгоритмы уже позволяют оперативно собирать и анализировать большие массивы релевантных данных, прогнозировать свойства и моделировать структуры-кандидаты, сокращая временные и финансовые затраты на доклинические этапы разработки. Тем не менее, создание новых лекарств по-прежнему остается сложным, ресурсоемким и многофакторным процессом. Комплексное объединение всех факторов в рамках интегрированных ИИ-платформ для поддержки принятия решений представляется одним из ключевых направлений эволюции фармацевтической исследовательской инфраструктуры. Диссертация Загрибельного Богдана посвящена разработке и описанию одной из первых подобных платформ, а также созданию её базовых модулей, включая инструменты для моделирования структурных тенденций в медицинской химии и оценки синтетической осуществимости соединений, моделируемых на платформе. Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования **актуальна**.

Дополнительно нужно отметить по поводу актуальности, что еще в середине 90-х в выступлениях идеологов предварительного молекулярного моделирования (под руководством Н.С.Зефирова) звучала надежда – как бы заставить компьютер по существующей модели самостоятельно рисовать реально синтезируемые структуры? Звучало фантастически, и вот сейчас, похоже, пришло это время – генерации биологически активных структур, которые можно отправлять в направленный синтез. Следующим этапом может быть объединение методов генеративного ИИ, описанного и примененного в данной работе, с автосинтезом, разрабатываемым в ИОХ РАН (лаб. В.П.Ананикова).

Сформулированная автором **цель работы**: создание и внедрение в разработанную платформу генеративной химии надежных алгоритмов для оценки синтетической осуществимости молекул и их соответствия современным структурным тенденциям медицинской химии, а также проведение модельных экспериментов, демонстрирующих работу платформы на типовых сценариях моделирования лекарственных кандидатов, полностью соответствует тематике исследования. Поставленные задачи логично вытекают из указанной цели и выполнены автором в полном объёме.

Диссертационная работа Загрибельного Б. изложена на 220 страницах и состоит из введения, 3 глав, содержащих обзор литературы, основные методы исследования, результаты и их обсуждение, заключения, списка литературы и приложения. Работа проиллюстрирована 41 таблицей и 77 иллюстрациями, а также 1 таблицей в приложении. Библиографический указатель содержит 196 источников литературы. Автореферат диссертационной работы оформлен корректно и отражает ее содержание.

Во введении автор характеризует актуальность работы, ее новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из 4 разделов и посвящен основным сценариям моделирования структур потенциальных лекарственных веществ на основе структуры биомишени, особенностям такого моделирования в контексте генеративной химии и проблематике, которая возникает при использовании алгоритмов генеративной химии по назначению. Большое внимание уделяется методам моделирования синтетической доступности. Предлагается систематический подход к терминологии в вопросах синтетической осуществимости и синтетической доступности. Приводится качественным образом составленная классификация методов моделирования синтетической доступности, разбираются их преимущества и недостатки. В этом разделе обзор литературы имеет особую методологическую ценность и мог бы быть опубликован в отдельном обзорном исследовании. Оставшаяся часть обзора литературы посвящена краткому представлению эволюции химического пространства малых лекарственных молекул и тех тенденций, которые наблюдаются в изменении структур потенциальных и зарегистрированных лекарственных веществ.

Глава **Материалы и методы** исследования представлена в следующих 2 разделах, первых из которых посвящен форматированию молекулярного дескриптора МСЕ-18, описывающего структурные тенденции в химическом пространстве малых лекарственных молекул, а второй – методу моделирования синтетической доступности ReRSA. Для обоих методов приведено описание сбора баз данных, с помощью которых проводилось их создание и детально разобраны смысловые и вычислительные компоненты, что позволяет воспроизвести методы в полном объеме. В первом разделе главы **Результаты и их обсуждение** автор приводит краткий обзор функционала разработанной платформы генеративной химии, примеры использования платформы в рамках как модельных экспериментов, отражающих основные стратегии дизайна малых лекарственных молекул, на основании структуры мишени, так и в рамках реальных последовательностей по разработке потенциальных лекарственных

веществ, в том числе – доведенных до фазы клинических испытаний. Для каждого модельного эксперимента приведено описание конкретной биологической проблематики, вводных структурных биологических данных, конфигурации генеративного эксперимента и примеры результирующих молекулярных структур с их метриками, в том числе со значениями оценки синтезируемости ReRSA и дескриптора MCE-18. Автор критически подходит к доступному функционалу платформы и приводит отдельные стратегии дизайна малых лекарственных молекул на основании структуры мишени, которые в настоящий момент не могут быть реализованы на платформе. Особое место удалено разработке нового хемотипа ковалентных ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2. Автор показывает какой функционал был использован на первых этапах генеративного дизайна соединений-хитов и на этапе расширения химического пространства соединений-хитов. Несмотря на то, что платформа не поддерживает ковалентный докинг, предлагаемая концепция дизайна, по-видимому, оправдывает себя, поскольку ковалентное связывание как минимум двух представителей обнаруженного хемотипа подтверждается кристаллографическим методом.

В следующем разделе главы **Результаты и их обсуждение** подробно описывается. Так этот раздел наследует от предыдущего. Приведенный квази-ретросинтетический анализ для структур веществ, сгенерированных в ходе модельных экспериментов, демонстрирует, что коммерчески доступные структурные блоки, предлагаемые алгоритмом ReRSA, соответствуют тем, что могут быть обнаружены в ходе «ручного» исполнения планирования синтеза веществ. Помимо структур, сгенерированных на платформе, подобная *in silico* валидация была проведена и на структурах зарегистрированных лекарственных веществ. Учитывая то, что синтез таких соединений может быть трудоемким и многостадийным, даже ограниченный арсенал химических реакций, закодированных в ReRSA, позволяет свести квази-ретросинтетическую трансформацию к релевантным коммерчески-доступным структурным блокам.

Как и в случае модельных экспериментов, автор приводит текущие ограничения алгоритма ReRSA, в частности указывает на невозможность учета стереохимии в ходе квази-ретросинтетических трансформаций, выполняемых в ходе выполнения алгоритма.

Последний раздел – **Результаты и их обсуждение** – посвящен использованию нового дескриптора МСЕ-18, с помощью которого могут быть описаны структурные тенденции в химическом пространстве потенциальных и зарегистрированных лекарственных веществ. На основании собранного уникального набора данных из фармацевтических патентов крупнейших фармацевтических компаний демонстрируется, как на временной шкале изменяются значения структурных дескрипторов, являющихся компонентами функции МСЕ-18. Автором наглядно демонстрируется преимущество функции МСЕ-18 моделировать восходящий структурный тренд, говорящий об усложнении патентуемых молекулярных структур. Другими словами, осуществляется структурное моделирование с обратной связью.

Заключение диссертации полно и последовательно отражает основные результаты работы. Сформулированные выводы являются убедительными, логично следуют из поставленных целей и решённых задач и основаны на собственных вычислительных исследованиях автора. Достоверность и устойчивость полученных данных подтверждены использованием проверенных, статистически обоснованных методов и специализированного программного обеспечения. Изложенные в диссертации материалы **подтверждают достоверность положений, выносимых на защиту**. Автор демонстрирует уверенное владение современными методами медицинской химии, хемоинформатики и органического синтеза. Библиографический список актуален и соответствует тематике диссертации, а также корректно оформлен.

Научная новизна работы состоит в создании нового метода моделирования оценки синтетической осуществимости, который объединяет фильтрацию и

учет статистики встречаемости подструктур в известном химическом пространстве, элементы ретросинтетического анализа и дескрипторы учёта структурной сложности молекул. На примере 5-членных ароматических гетероциклов было впервые продемонстрировано, что автоматизированная генерация больших библиотек SMARTS-подструктур, компрессия SMARTS-строк по атомным примитивам, а также иерархическая организация SMARTS-библиотеки позволяют эффективно учитывать прецедентность подобных таких гетероциклических подструктур при моделировании синтетической доступности. Разработанный дескриптор MCE-18 позволяет, в отличие от дескриптора Fsp³, моделировать восходящий тренд в усложнении молекулярных структур, публикуемых в фармацевтических патентах. В *in silico* валидационной части работы впервые предлагается подход по валидации методов оценки синтетической доступности молекулярных структур через сравнение с их ретросинтетической сходимостью, рассчитанной в ходе автоматизированного ретросинтетического эксперимента. В *in vitro* валидационной части работы, впервые демонстрируется ковалентный ингибитор главной протеазы SARS-CoV-2, основанный на пептидомиметическом каркасе, получаемом по реакции Уги. Здесь автор отзыва намерен обратиться к диссертанту на предмет совместной работы по ковалентной комплементарности своих ингибиторов SARS-CoV-2, синтезированных ранее.

Практическая значимость диссертационного исследования очевидна и заключается в создании двух модулей платформы генеративной химии, ответственных за балансирование синтетической доступности генерируемых структур и их соответствуанию структурным тенденциям, обнаруживаемых среди молекулярных структур, опубликованных в патентах крупнейших фармацевтических компаний. Сама платформа по коммерческой лицензии предоставляется в пользование таким компаниями как Eli Lilly, Takeda, Astellas, Merck, что указывает на высокие стандарты разработки платформы и её ключевых модулей. Разработанный хемотип высокоактивных ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2 обладает высокой научной и практической

ценностью и может быть полезным инструментом в арсенале средств против будущих вспышек коронавирусных инфекций.

Таким образом, **теоретическая и практическая значимость** работы не вызывает сомнений и дополнительно подтверждается получением автором патентов. Кроме того, **основные результаты работы** изложены в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ им. М.В.Ломоносова, а также представлены на российских и международных научных конференциях. Набор публикаций впечатляет.

Работа содержит небольшое количество опечаток, что не мешает ее восприятию. Положительно оценивая диссертацию Загибельного Б., необходимо отметить несколько незначительных замечаний и вопросов:

1) Несмотря на то, что при выборе так называемых робастных реакций для квазиретросинтетических трансформаций в алгоритме ReRSA, автор указывает источник вдохновения для такого выбора, было бы полезно привести детальный статистический анализ использования реакций и сделать вывод о том, какие стратегические реакции обоснованно попадают в число наиболее используемых и потому заслуживают попадания в список квази-реакций алгоритма ReRSA, а какие, ввиду редкого использования, не стоит включать в алгоритм. Фактически, рассчитать вес каждого элемента в обучающей выборке реакций – возможно, здесь нейросети на основе структурного дерева помогли бы. По-видимому, анализ такого набора данных был бы трудоемким, однако снял бы вопросы в обоснованности выбора реакций.

2) На примере прецедентного анализа 5-членных ароматических гетероциклов в референсных наборах данных автором описан анализ подструктур, содержащих до 3 заместителей ароматического кольца. В то же время, например, для тиофена и фурана возможно заместить до 4 атомов водорода в цикле, а для пиррола – даже

до 5 атомов, учитывая возможность замещения на водороде у атома азота пиррольного цикла. Чем автор обосновывает ограничение метода тремя заместителями?

3) Предлагаемый молекулярный дескриптор МСЕ-18, очевидно, отражает структурные тенденции, наблюдаемые в патентах крупнейших фармацевтических компаний, собранных за период до 2018 года. С момента публикации статьи, посвященной дескриптору, прошло 6 лет. Было бы интересно посмотреть, как описанный в 2019 году дескриптор мог бы продолжить описывать восходящий тренд по структурному усложнению представителей запатентованного химического пространства.

Вместе с тем, указанные замечания не носят принципиального характера и не меняют положительного впечатления о выполненном диссертационном исследовании.

Диссертация Загрибельного Богдана является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблематикой платформенных решений генеративной химии, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии.

Диссертация «Платформа генеративной химии в моделировании структур потенциальных лекарственных веществ» Загрибельного Богдана отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций

на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Загрибельный Богдан заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, заведующий лабораторией молекулярного моделирования и направленного синтеза (№ 44) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Свитанько Игорь Валентинович

подпись 06.11.2025

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 137-87-09; рабочий e-mail: svitanko@ioc.ac.ru,

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 -- Органическая химия.

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, дом 47; ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория молекулярного моделирования и направленного синтеза.

Тел. +7 (499) 137-87-09; e-mail: svitanko@ioc.ac.ru

Подпись зав. лаб. ИОХ РАН, д.х.н. Свитанько И.В. удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н *печать*

подпись

И.К. Коршевец