

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

Разработка технологий автоматизированной генерации структур потенциальных лекарственных веществ является важной и актуальной задачей медицинской химии. Одним из основных препятствий на пути активного распространения таких технологий в практике медицинской химии считается низкая синтетическая доступность молекул, которые генерируются при помощи таких технологий. В то же время арсенал реакций, которые широко используются в синтезе потенциальных лекарственных веществ, ограничен. Диссертант использует это обстоятельство для развития методологии оценки синтезируемости малых лекарственных молекул, которая носит название ReRSA и, на инструментальном уровне, связана с ретросинтетическим анализом. Помимо ретросинтетической компоненты, которая сводится к выполнению виртуальных квази-химических превращений, диссертант вводит в методологию ReRSA статистическую компоненту, которая призвана учитывать пофрагментный контекст химического пространства ранее синтезированных соединений. Поскольку синтетическую доступность молекул имеет смысл рассматривать в общем и диалектическом контексте по отношению к новизне молекулярных структур, Загрибельный Богдан уделяет внимание разработке нового дескриптора MCE-18, который должен описывать структурные тренды в химическом пространстве современной медицинской химии. В диссертации продемонстрировано, что разработанный дескриптор имеет преимущество перед долей sp^3 -гибридизированных атомов углерода в моделировании восходящего тренда в усложнении молекулярных структур веществ, патентуемых крупнейшими фармацевтическими компаниями.

На *in silico* уровне, валидация разработанной платформы проводилась при помощи ряда модельных экспериментов, которые призваны оценивать текущую работоспособность платформы и продемонстрировать её функционал на максимально приближенных к

практике современной медицинской химии примерах. Для экспериментальной валидации разработанной платформы генеративной химии автором выбрана главная протеаза SARS-CoV-2, являющаяся проверенной, хорошо изученной терапевтической мишенью, используемой в разработке противокоронавирусных лекарственных средств. При этом дизайн новых ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2 сохраняет актуальность. Разработанные наномолярные ковалентные ингибиторы главной протеазы SARS-CoV-2 в последствии дошедшие до I фазы клинических испытаний представляют новый хемотип противокоронавирусных средств с высокой синтетической доступностью благодаря использованию реакции Уги в качестве инструмента создания пептидомиметического каркаса.

Таким образом, выбранная Загрибельным Б. тема диссертационного исследования является **актуальной**. Цель работы, заключающаяся в обеспечении разработанной платформы генеративной химии надежными алгоритмами оценки синтезируемости и соответствия структурным трендам медицинской химии. Сформулированные задачи соответствуют заявленной теме и выполнены автором в полном объеме. В работе также проведены модельные эксперименты, иллюстрирующие функциональность платформы с позиции базовых сценариев конструирования структур потенциальных лекарственных веществ.

Научная новизна работы состоит в создании нового метода оценки синтезируемости, объединяющей элементы статистического анализа встречаемости подструктур в известном химическом пространстве, ретросинтетический анализ и дескрипторный подход к оценке структурной сложности. В ходе создания молекулярного дескриптора MCE-18 впервые была обозначена разница между sp^3 -гибридизированными атомами углерода, включенными в кольцевые системы и теми, что не включены в циклы, и какое значение имеет эта разница в описании структурных трендов современной медицинской химии.

Практическая значимость исследования очевидна и заключается в реализации алгоритма, осуществляющего моделирование синтезируемости структур потенциальных лекарственных веществ; в создании модельных экспериментов, иллюстрирующие основные сценарии дизайна лекарственных молекул на основе

структуры мишени, которые могут быть использованы для валидации новых платформенных решений для генеративной химии; в разработке нового хемотипа высокоактивных ковалентных ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2, успешно прошедшего фазу доклинической разработки.

Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены получением патентов. Кроме того, **основные результаты работы** изложены в трех 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.

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.

Достоверность полученных диссертантом результатом определяется использованием современных, широко распространенных методов, алгоритмов и программного обеспечения.

Сформулированные автором **выводы** напрямую следуют из полученных результатов и в полной мере отражают суть работы и ее научную значимость. **Положения, выносимые на защиту**, достоверно обоснованы результатами работы и не вызывают сомнений.

Работа содержит небольшое количество опечаток, что не мешает ее восприятию. Положительно оценивая диссертацию Загрибельного Б., необходимо отметить несколько замечаний, не умаляющих ее значимость:

1) При создании базы данных молекулярных структур из фармацевтических патентов и базы данных одобренных лекарственных веществ была произведена кластеризация

соединений на основе расчёта коэффициента Танимото (стр. 48, 49). Не указано, какие дескрипторы/фингерпринты при этом использовались.

2) Дескриптор MSE-18 рассчитывается на основе нескольких параметров, один из которых, наличие центра хиральности (есть он или нет). В то же время бывают молекулы с несколькими центрами хиральности, что возможно усложняет их синтезируемость. Возможно, стоило бы учитывать в расчёте MSE-18 не просто, наличие центра хиральности, но и количество хиральных центров, если их несколько. Исследовалась ли такая возможность?

3) Не расшифровано, что обозначают буквы L с цифрами на рисунках 10, 11.

4) В Таблице 4 не полностью изображены структуры фрагментов, хотя догадаться можно, что имеется ввиду.

5) В тексте диссертации не расшифровывается, что такое ZOOM карты.

6) Что подразумевает под собой термин «темплатный лиганд»? Этот термин происходит от транслитерации английского слова «template» (шаблон)? В таком случае лучше было бы использовать термин «шаблонный лиганд».

Заключение. 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 и органической химии.

Несмотря на сделанные замечания 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 биологических наук, профессор РАН
заведующий кафедрой биоинформатики Института биомедицины (МБФ) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лагунин Алексей Александрович

подпись

06.11.2025

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (495) 434-35-21; рабочий e-mail: lagunin_aa@rsmu.ru Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика.

Адрес места работы: 117513, г. Москва, Островитянова ул., д. 1, стр.1; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Институт биомедицины (МБФ) Тел. +7 (495) 434-35-21; e-mail: lagunin_aa@rsmu.ru

Подпись сотрудника ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), д.б.н., проф. РАН Лагунина А.А. удостоверяю *печать*

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
подпись Демина О.М.
«06» 11 2025г.