

Заключение диссертационного совета МГУ.014.7
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
Решение диссертационного совета от «17» октября 2025 г. № 35

О присуждении **Фоминой Анастасии Дмитриевне**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «**Систематический ансамблевый докинг потенциальных лигандов главной протеазы SARS-CoV-2 и белка NS1 флавивирусов**» по специальности 1.4.16. Медицинская химия (химические науки) принята к защите диссертационным советом 05 сентября 2025 г., протокол № 32.

Соискатель **Фомина Анастасия Дмитриевна** 1996 года рождения, в 2023 году окончила очную аспирантуру химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», период обучения с 01 октября 2019 г. по 30 сентября 2023 г.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории противовирусных лекарственных средств Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» и в лаборатории противовирусных лекарственных средств Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Научные руководители:

– кандидат химических наук, старший научный сотрудник **Палиулин Владимир Александрович**, ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

– кандидат химических наук **Осолодкин Дмитрий Иванович**, заведующий лабораторией противовирусных лекарственных средств Федерального государственного автономного научного учреждения «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Официальные оппоненты:

Свитанько Игорь Валентинович - доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория молекулярного моделирования и направленного синтеза (№ 44), заведующий лабораторией;

Лагунин Алексей Александрович - доктор биологических наук, профессор РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт биомедицины (МБФ), заведующий кафедрой биоинформатики;

Хренова Мария Григорьевна - доктор физико-математических наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет, профессор кафедры физической химии

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области медицинской и вычислительной химии, а также наличием у них научных публикаций по вопросам, близким к проблематике диссертации в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Соискатель имеет **8** опубликованных работ, в том числе **по теме** диссертации **5** работ, из них **3 статьи**, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.16. Медицинская химия (по химическим наукам), а также **1** свидетельство о регистрации в государственном реестре программ для ЭВМ РФ и **1** свидетельство о регистрации в государственном реестре баз данных РФ, приравненные к таковым:

1. **Fomina A.D.**, Uvarova V.I., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A., Osolodkin D.I., Ishmukhametov A.A. Ensemble docking based virtual screening of SARS-CoV-2 main protease inhibitors // *Molecular Informatics*. – 2024. – Vol. 43, No. 8. – P. e202300279. DOI 10.1002/minf.202300279. – EDN APAGEM. Импакт-фактор **3,1 (JIF)**, 2.54 п.л., доля вклада автора 70%;
2. **Фомина А.Д.**, Палюлин В.А., Осолодкин Д.И. Моделирование структуры белка NS1 ортофлавиринов по гомологии для виртуального скрининга потенциальных лигандов // *Биомедицинская химия*. – 2024. – Т. 70, № 6. – С. 456-468. – DOI 10.18097/PBMC20247006456. – EDN PSYRQY. Импакт-фактор **0,941 (РИНЦ)**, 1.5 п.л., доля вклада автора 90%;
[перевод **Fomina A.D.**, Palyulin V.A., Osolodkin D.I. Homology modeling of the orthoflavivirus NS1 protein for virtual screening of potential ligands // *Biomeditsinskaya Khimiya*. – 2024. – Vol. 70, № 6. – P. 456-468. – DOI 10.18097/PBMC20247006456. Импакт-фактор **0,217 (SJR)**, 1.5 п.л., доля вклада автора 90%];
3. Zakharova M.Y., Kaliberda E.N., Kurbatskaia I.N., Smirnov I.V., Knorre V.D., Gabibov A.G., Kuznetsova A.A., Bulygin A.A., Fedorova O.S., Kuznetsov N.A., Uvarova V.I., **Fomina A.D.**, Kozlovskaya L.I., Osolodkin D.I., Ishmukhametov A.A., Egorov A.M., Varnek A. Pre-Steady-State Kinetics of the SARS-CoV-2 Main Protease as a Powerful Tool for Antiviral Drug Discovery // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 773198. – DOI 10.3389/fphar.2021.773198. – EDN UCTNDK. Импакт-фактор **4,8 (JIF)**, 1.5 п.л., доля вклада автора 10%.

4. **Фомина А.Д.,** Осолодкин Д.И. Программный комплекс для систематического ансамблевого докинга // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024684465 Российская Федерация. – Номер заявки 2024684027. – Дата регистрации 17.10.24. – Дата публикации 17.10.24, Бюл. № 10. – EDN CCPFAG. доля вклада автора 90%.
5. **Фомина А.Д.,** Осолодкин Д.И. База данных соединений с экспериментально определенной активностью против главной протеазы β -коронавирусов // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625235 Российская Федерация. – Номер заявки 2024624786. – Дата регистрации 29.10.2024. – Дата публикации 15.11.2024, Бюл. № 11. – EDN LPGAGO. доля вклада автора 90%.

На диссертацию и автореферат поступило **3** дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены актуальные задачи, связанные с проблемой виртуального скрининга органических соединений для поиска потенциальных противовирусных лекарственных средств, имеющие значение для развития медицинской химии:

- **впервые разработана** и реализована стратегия систематического отбора разнообразных ансамблей белковых структур на основании среднеквадратичного отклонения атомов аминокислотных остатков, формирующих сайт связывания.

- **систематизирована** информация об экспериментальном исследовании активности низкомолекулярных соединений в отношении главной протеазы SARS-CoV-2 и других бетакоронавирусов, опубликованная в научной литературе, и оформлена в виде базы данных, в которой содержится количественная информация об эффективности ингибирования протеазы и противовирусной активности, наличии в соединении реакционноспособных групп для ковалентного связывания, а также цифровые идентификаторы источников данных;

- **выявлен** при помощи разработанной методики новый класс ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2 — замещенные тиено[3,2-*d*]пиримидиноны, активность которых подтверждена экспериментально.

- **показано** обогащение прогнозов при построении моделей случайного леса истинноположительными результатами при использовании фингерпринтов взаимодействия относительно аналогичных моделей, основанных на молекулярных фингерпринтах.

- **впервые** проведен систематический поиск пригодных для докинга мест связывания в разных структурах белка NS1 ортофлавиринов и в рамках ансамблевого докинга показано преимущество группировки моделей структуры белка NS1 по переносчикам вируса.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы для виртуального скрининга потенциальных лекарственных препаратов и поиска противовирусных и

противоортофлавивирусных препаратов и рекомендованы к использованию в научно-исследовательских организациях, занимающихся исследованиями в области разработки лекарственных средств.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Выбор разнообразных белковых структур в ансамбли при помощи среднеквадратичного отклонения между координатами атомов аминокислотных остатков, формирующих сайт связывания, позволяет достаточно репрезентативно описать конформационное пространство белка и нивелировать фактор случайности при выборе структуры мишени для виртуального скрининга;
2. Программный комплекс для систематического ансамблевого докинга позволяет составлять разнообразный репрезентативный ансамбль из любого предложенного набора структур белка и рассчитывать консенсусный результат виртуального скрининга;
3. Добавление фингерпринтов лиганд-белкового взаимодействия в модели случайного леса для прогнозирования класса активности низкомолекулярных ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2 позволяет увеличить число истинноположительных результатов;
4. В ходе отбора моделей структур белка NS1 ортофлавивирусов разделение ансамблей по переносчикам вируса является эффективной стратегией при виртуальном скрининге потенциальных лигандов.

На заседании «17» октября 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Фоминой Анастасии Дмитриевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 17, «против» - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета МГУ.014.7,

д.х.н., проф.

подпись

Караханов Э.А.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.7,

к.х.н.

подпись, печать

Синикова Н.А.

17 октября 2025 года