

Отзыв научного руководителя

на диссертационную работу Загрибельного Богдана
«Платформа генеративной химии в моделировании структур потенциальных
лекарственных веществ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия

Загрибельный Богдан, 1997 г.р., окончил химический факультет Московского Государственного университета имени М.В. Ломоносова в 2019 г. и в том же году поступил в аспирантуру на кафедру медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета.

Диссертационное исследование Загрибельного Б. посвящено тематике, стоящей на стыке двух крайне актуальных направлений: моделирование структур потенциальных лекарственных веществ и искусственный интеллект. Современная генеративная химия, задачей которой является автоматизированное моделирование структур веществ с заданными свойствами, как раз, представляет синтез этих двух направлений. В рамках диссертационного исследования представлено как общее описание первой в мире платформы генеративной химии, так и детальное описание разработки отдельных модулей платформы, которой непосредственно занимался соискатель.

Положения, выносимые на защиту обоснованы в должной мере и подкреплены богатым валидационными, наглядными и экспериментальными материалами. Новизна диссертационного исследования неоспорима, поскольку сама описываемая платформа генеративной химии является первой в своем классе и в мире, так и само диссертационное исследование представляет собой первое в России диссертационное исследование по изучаемому предмету.

Диссертационная работа Загрибельного Богдана «Платформа генеративной химии в моделировании структур потенциальных лекарственных веществ» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение нескольких задач современного рационального дизайна малых лекарственных молекул, имеющих значение для развития фармацевтических наук в целом и медицинской химии в частности. Во-первых, представлено решение важнейшей проблемы для автоматизированного моделирования молекулярных

структур потенциальных лекарственных веществ – проблемы адекватного моделирования синтетической доступности молекулярных структур. Помимо новой модели синтетической доступности ReRSA соискателем была предложена первая полноценная теория синтетической доступности, основанная на аппарате теории вероятности. Во-вторых, представлено решение задачи о нахождении функции соответствия структурным трендам современной медицинской химии. Разработанный и валидированный соискателем дескриптор MCE-18 встроен в описанную платформу генеративной химии. В-третьих, поскольку платформа Chemistry42 представляет собой первый в своем классе пример платформы автоматизированного моделирования молекулярных структур потенциальных лекарственных веществ, а примеров того, как создавать демонстрационные (модельные) эксперименты для подобной платформы в наличии не имелось, то само создание таковых экспериментов представляет решение серьезной научной задачи. Модельные эксперименты, разработанные соискателем уже пятый год используются для валидации изменений платформы и для обучения работе с платформой новых пользователей. В-четвертых, при помощи платформы, непосредственное участие в разработке модулей которой принимал соискатель, самым соискателем был реализован проект по созданию нового ингибитора главной протеазы коронавируса SARS-CoV-2. Загрибельный Богдан руководил этим проектом с этапа первичного скрининга для поиска соединений-хитов до этапа номинирования соединений-лидеров. В дальнейшем, после передачи руководства проектом группе по доклиническим испытаниям, Загрибельный Богдан продолжил оказывать консультационную и экспертную поддержку проекта на этапе оптимизации соединения-лидера. Полученный ингибитор представляет собой клинический кандидат (I фаза) уникальный по своим свойствам, включая беспрецедентную синтетическую доступность и пан-коронавирусную активность, и потому имеет существенное значение для подготовки мирового сообщества к будущим пандемиям.

Загрибельный Б. овладел современными методами оптимизации соединений-хитов, навыками руководства ранней разработкой малых лекарственных молекул, проводил молекулярное моделирование всех молекул-кандидатов, курировал все активности по синтезу молекул-кандидатов и их биологическим тестированиям, начиная от биохимических эссе, заканчивая исследованиями по определению *in vivo* эффективности в грызунах.

В процессе выполнения своей исследовательской работы Загрибельный Б. сформировался как способный молодой ученый, умеющий самостоятельно мыслить и плодотворно работать.

Диссертационная работа Загрибельного Богдана соответствует требованиям п.2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова», и может быть рекомендована для рассмотрения в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16. Медицинская химия (химические науки) и 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Научный руководитель:

ведущий научный сотрудник,

заведующий лабораторией медицинской химии и хемоинформатики

центра фундаментальных и прикладных исследований (ЦФПИ)

федерального государственного унитарного предприятия

«Всероссийский научно-исследовательский институт автоматики им. Н.Л. Духова»

кандидат биологических наук

Иваненков Ян Андреевич

Личную подпись Иваненкова Я.А. ЗАВЕРЯЮ: подпись,

Ученый секретарь ФГУП «ВНИИА» Феоктистова Л.В.

03.09.2024

Печать, *подпись*