

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фоминой Анастасии Дмитриевны

на тему: «**Систематический ансамблевый докинг потенциальных лигандов
главной протеазы SARS-CoV-2 и белка NS1 флавивирусов**»

по специальности 1.4.16. Медицинская химия

Разработка противовирусных лекарственных средств является важной и актуальной задачей медицинской химии. Вирусы характеризуются высокой изменчивостью, что определяет потребность в инструментах, ускоряющих процесс поиска новых химических классов активных в отношении вирусных белков-мишеней. В период пандемии COVID-19 эта потребность проявилась особенно остро, и научное сообщество ответило на этот вызов значительным количеством исследовательских работ. В частности, успехи в области структурной биологии и развитие кристаллографического скрининга позволило в короткие сроки получить большое количество структур некоторых коронавируса белков, наиболее интересных в качестве мишеней для лекарственных препаратов. Диссертант использует это обстоятельство для развития методологии ансамблевого докинга – подхода к виртуальному скринингу, в основе которого лежит докинг в набор структур одного и того же белка. Такой метод учитывает конформационную подвижность белка без значительного увеличения вычислительных затрат, поэтому является перспективным для виртуального скрининга.

Для практического применения разработанной методики автором выбраны два объекта. Главная протеаза SARS-CoV-2 является широко используемой мишенью для разработки противокоронавирусных лекарственных средств, и поиск таких соединений сохраняет актуальность. Белок NS1 ортофлавивирусов является значительно менее изученной мишенью. При этом поиск соединений с противоортофлавивирусной активностью является важной задачей, поскольку

ортофлавивирuses вызывают социально-значимые опасные заболевания, такие как лихорадка Денге, лихорадка Зика, лихорадка Западного Нила. В России наибольшую опасность представляет клещевой энцефалит, однако увеличивающийся в последние годы ареал обитания комаров создает опасность распространения и других ортофлавивирусных инфекций. Но в настоящий момент не существует лекарств, действующих после заражения этими инфекциями.

Таким образом, выбранная Фоминой А.Д. тема диссертационного исследования актуальна. Цель работы – разработка автоматизированной, стандартизированной процедуры виртуального скрининга методом ансамблевого докинга для применения в поиске противовирусных лекарственных средств – и сформулированные задачи соответствуют заявленной теме и выполнены автором в полном объеме.

Научная новизна работы состоит в разработке стратегии систематического выбора белковых структур на основании среднеквадратичных отклонений координат тяжелых атомов; выявлении нового класса ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2; применении представления о связывании лиганда с белковой мишенью в виде векторов для прогнозирования класса активности низкомолекулярных органических соединений в отношении главной протеазы SARS-CoV-2; в изучении пригодных для докинга сайтов связывания малых молекул и в демонстрации важности разделения ансамблей белка NS1 для виртуального скрининга на основании переносчиков соответствующих вирусов.

Практическая значимость исследования очевидна и заключается в реализации программы для ЭВМ, осуществляющей составление ансамблей белковых структур и консенсусную оценку результатов ансамблевого докинга; составлении новой базы данных соединений с экспериментально определенной активностью в отношении бетакоронавирусов; формировании прогностических моделей и фокусированных библиотек потенциальных ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2 и белка NS1 ортофлавивирусов.

Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены получением свидетельства о государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ и свидетельства о государственной регистрации в Реестре баз данных. 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 Фоминой А.Д. изложена на 200 страницах и состоит из введения, 7 глав, содержащих обзор литературы, основные методы исследования, результаты и их обсуждение, заключения, списка литературы и 5 приложений. Особое изложение диссертационной работы в структуре разделов обосновано ее методологическим характером и способствует более последовательному изложению результатов исследования. Работа проиллюстрирована 20 таблицами и 86 рисунками, а также 6 таблицами и 17 рисунками в приложениях. Библиографический указатель содержит 275 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.

Выводы, сформулированные автором, 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 и стилистических неточностей, что не мешает ее восприятию. Положительно оценивая диссертацию Фоминой А.Д., необходимо отметить несколько замечаний, не умаляющих ее значимость:

- 1) При описании фильтрации 3D структур из PDB ничего не сказано про величины разрешения комплексов, хотя известно, что трехмерные структуры белков для докинга должны удовлетворять определенному порогу этой величины. Этот параметр лучше учитывать при фильтрации структур комплексов из PDB для повышения качества результатов или, по крайней мере, следовало описать влияние этого параметра на качество докинга.
- 2) Из текста не понятно, была ли создана и применялась ли модель машинного обучения для дополнительной оценки результатов докинга при виртуальном скрининге лигандов белка NS1 ортофлавивирусов, как для Mpro SARS-CoV-2.
- 3) Программный код, разработанный автором исследования доступен не полностью. Следовало выложить его целиком в публично-доступный репозиторий, чтобы работа в полной мере соответствовала критерию воспроизводимости и ее результатами могли пользоваться сторонние исследователи.
- 4). В подписи к рис.1 (стр.11) следовало бы расшифровать используемые аббревиатуры MRC и SRC.

Заключение. Диссертация Фоминой Анастасии Дмитриевны является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой поиска противовирусных лекарственных средств, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии.

Диссертация «Систематический ансамблевый докинг потенциальных лигандов главной протеазы SARS-CoV-2 и белка NS1 флавивирусов» Фоминой Анастасии Дмитриевны отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.16. Медицинская 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 Фомина Анастасия Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская 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

08.10.2025

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