

**ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Андрианова Григория Васильевича
на тему: «Разработка новых биоинформатических подходов для
подбора ингибиторов киназной активности»
по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика**

Протеинкиназы представляют собой одно из наиболее крупных белковых семейств, члены которого часто являются мишенями лекарств, использующимися при лечении разных патологий. Киназы играют ключевую роль в передаче жизненно важных для функционирования клеток сигналов. Несмотря на пристальное внимание к созданию ингибиторов киназ, поиск селективных ингибиторов к конкретным представителям этого семейства затрудняется консервативной структурой АТФ-связывающего сайта, основного места связывания лекарств. Поиск новых подходов к созданию новых селективных ингибиторов киназ, как взаимодействующих, так и не взаимодействующих с АТФ-связывающим сайтом, является очень актуальным и перспективным направлением в создании новых лекарственных веществ. Поэтому диссертационная работа Андрианова Григория Васильевича посвящена разработке новых вычислительных подходов для преодоления существующих ограничений в разработке селективных ингибиторов киназ.

Диссертационная работа написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, заключения, выводов, списка цитированной литературы и приложений. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста. Библиография включает 152 источника. Текст работы логичен и структурирован, написан понятно.

В введении описана актуальность, новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Приведены методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, достоверность

результатов, место выполнения работы и личный вклад соискателя, а также публикация результатов исследования и апробация результатов.

Основные положения, выносимые на защиту и выводы обоснованы, соответствуют описанным полученным результатам и подтверждены публикациями в рецензируемых научных журналах, а также выступлениями на конференциях. Достоверность представленные результаты подтверждается использованием общепринятых статистических методов.

Новизну работы составляет новый метод поиска новых ингибиторов протеинкиназ, совмещающий фрагментно-ориентированную разработку лекарств в области АТФ-связывающего сайта и комбинаторную химию, с использованием которого были предсказаны новые химические соединения, которые могут обладать активностью против CDK2, CDK9, EGFR^{T790M}, CHK1 и ACK1 киназ. Данный подход может быть применим и конструированию активных соединений для других мишеней. Также был разработан новый метод для моделирования трехмерной структуры тройного комплекса мишень-PROTAC-лигаза E3 и метод, позволяющий оценить совместимость PROTAC со структурами мишени и лигазы E3. Также было предложено усовершенствование вычислительного метода vScreenML для снижения количества ложноположительных предсказаний, полученных с помощью традиционных методов виртуального скрининга.

Литературный обзор описывает текущие состояние работ в области диссертационного исследования. Состоит из нескольких разделов, описывающих киназы, их роль в качестве терапевтических мишеней, известные методы и подходы, использующиеся при компьютерном поиске и конструировании новых ингибиторов киназ.

В разделе Материалы и методы детально описываются алгоритмы предложенных методов с использованием фрагментно-ориентированного

дизайна, моделирования взаимодействия мишень-PROTAC-лигаза E3, синтез киназных ингибиторов и определение их активности, подготовка тренировочного набора и обучение vScreenML.

В разделе Результаты и их обсуждение, состоящего из нескольких разделов, комплементарных задачам диссертационной работы, подробно описывается проведение и результаты: 1). фрагментно-ориентированной разработки ингибиторов протеинкиназ (создание библиотек фрагментов, скрининг фрагментов и последующее слияние, оценка попарной аддитивности энергий взаимодействия и селективности из аддитивной энергии фрагментов, скрининг масштабных химических библиотек демонстрирующем значительное повышение эффективности отбора активных соединений по сравнению с случайным поиском); 2) Моделирование структуры тройного комплекса мишень-PROTAC-лигаза E3 (изучение влияния длины линкера PROTAC на эффективность деградации; изучения селективности PROTAC в деградации киназных мишеней), в котором было показано, что взаимодействия тройного комплекса могут быть крайне разнообразными, при этом сохраняя положение лиганда в связывающем сайте мишени, а на селективность влияет как белок-белковое взаимодействие, так и лигаза E3; 3) Поиск новых ингибиторов с помощью традиционных методов виртуального скрининга; 4) Классификация предсказанных моделей при помощи vScreenML, с демонстрацией преимущества в точности предложенного метода по сравнению с альтернативными. Текст и иллюстрации, приведенные в этом разделе, хорошо демонстрируют результаты проведенных исследований, а также их анализ и обсуждение.

В целом работа демонстрирует высокий уровень проведенных исследований и профессионализм автора в данной области. В тоже время при анализе текста диссертации возникло несколько несущественных

замечаний и вопросов в большей степени к форме изложения материала и представлению используемых материалов и методов:

1. В конце литературного обзора не хватает небольшого заключения с переходом к необходимости проведения данного исследования, так как по его прочтению создается впечатление, что все основные проблемы уже решены.

2. Стр. 36. Опечатка в номере Рисунка 10В, а должно быть 9В.

3. Стр.37-38. В разделе «Слияние лучших фрагментов» не написано с использованием каких компьютерных программ проводилась эта процедура. Это были сторонние средства или собственно разработанные?

4. Не написано, как считался коэффициент TanimotoCombo и с использованием какого инструмента он считался.

Вместе с тем, указанные замечания не снижают научной и практической значимости исследования. Диссертационная работа Андрианова Г.В. полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» (биологические науки), в частности следующим ее направлениям: Математическое и компьютерное моделирование биологического действия ксенобиотиков. Компьютерное конструирование лекарств. Анализ взаимосвязей "структура-активность". Содержание диссертации соответствует также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также диссертация оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание

ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Адрианов Григорий Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор РАН
заведующий кафедрой биоинформатики Института биомедицины (МБФ)
«Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации»

Лагунин Алексей Александрович

Контактные данные:

тел.: 7(926)7021503, e-mail: la

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

Адрес места работы:

117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет),
кафедра биоинформатики Института биомедицины (МБФ)
Тел.: +7 (495) 434-35-21; e-mail: lagunin_aa@rsmu.ru