

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
дисертації **ЛОГАЧОВОЇ Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та
комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2»**, яка
подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 10 Природничі науки
за спеціальністю 102 Хімія

1. Оцінка роботи здобувача у процесі підготовки дисертації і виконання індивідуального плану навчальної та наукової роботи. У процесі роботи над дисертаційним дослідженням аспірантка Логачова К.О. дотримувалась індивідуального плану наукової роботи та успішно виконала індивідуальний навчальний план. За час навчання в аспірантурі Логачова К.О. оволоділа такими компетентностями: здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел; здатність виконувати оригінальні дослідження, досягати наукових результатів, які створюють нові знання у галузі хімії та дотичних до неї міждисциплінарних напрямках і можуть бути опубліковані у провідних наукових виданнях з хімії та суміжних галузей; здатність усно і письмово презентувати та обговорювати результати наукових досліджень та/або інноваційних розробок державною та англійською мовами, глибоке розуміння англомовних наукових текстів за напрямом досліджень; здатність застосовувати сучасні інформаційні технології, бази даних, методи молекулярного, математичного і комп'ютерного моделювання та інші електронні ресурси, спеціалізоване програмне забезпечення у науковій та навчальній діяльності; готувати наукові тексти про проміжні та кінцеві результати досліджень, готувати та здійснювати публічну апробацію результатів досліджень.

2. Обґрунтування вибору теми дослідження. Коронавірусна хвороба (COVID-19), що викликана вірусом SARS-CoV-2, призвела до стрімкого поширення захворювання та пандемії на початку 2020 року. Серйозні виклики,

що спричинила пандемія COVID-19, виявили відсутність ефективних ліків та активізували пошук нових антивірусних препаратів. Широкомасштабні міжнародні дослідження дозволили встановити ключові параметри у послідовності біохімічних процесів життєдіяльності вірусу SARS-CoV-2, що відкриває можливості виділити ключові ланки для вибору біологічних молекул-мішеней.

Критичний аналіз сучасної науково-технічної та методичної літератури стосовно сучасного стану щодо захворювання на COVID-19 та поточні тенденції поширення нових штамів вірусу SARS-CoV-2 виявив необхідність розробки інноваційних лікарських засобів від COVID-19, що зумовлена значним ступенем антигенної еволюції вірусу. Обґрунтовано вибір протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-CoV-2, як консервативних мішеней для фармакологічного впливу на коронавірус та аргументовано, що комп'ютерний дизайн та конструювання нових нековалентних інгібіторів є перспективним напрямком розробки протівірусних препаратів.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є молекулярний дизайн, рецептор-орієнтований пошук та комп'ютерне моделювання, молекулярний докінг та 3D-фармакофорний скринінг нових інгібіторів протеаз M^{pro} та PL^{pro} коронавірусу SARS-CoV-2.

Основні завдання роботи:

- створення віртуальних бібліотек нових сполук
- структурна оптимізація молекул-хітів та *in silico* оцінка їх інгібуючої активності
- молекулярно-динамічне моделювання будови та структурно-динамічних властивостей комплексів молекул-лідерів з ключовими протеазами вірусу SARS-CoV-2.

Реалізація мети зумовила необхідність вирішення наступних дослідницьких завдань:

– створити віртуальні еволюційні бібліотеки нових аналогів нірматрелвіру та енсїтрелвіру

- виконати структурну оптимізацію молекул-хітів та провести *in silico* оцінку їхньої інгібуючої активності

- виконати вибір силових полів та провести молекулярно-динамічне моделювання будови та структурно-динамічних властивостей комплексів молекул-лідерів з ключовими протеазами M^{pro} та PL^{pro} вірусу SARS-CoV-2.

Об'єктом дослідження є взаємодія ліганд-рецептор, комп'ютерні моделі ліганд-рецептор, структурно-енергетичні характеристики лігандів, 3D моделі білків-рецепторів, молекулярно-динамічні моделі, фармакофорні моделі для оцінювання ліганд-рецепторного зв'язування.

Предметом дослідження є молекулярний дизайн, докінг та віртуальний скринінг нових молекул-інгібіторів вірусних протеаз M^{pro} та PL^{pro} вірусу SARS-CoV-2.

Методи дослідження. Критичний аналіз наукової літератури та інформаційних ресурсів банків даних, зокрема, SciFinder, Scopus, DrugBank, PubMed, Target & Drug Data for Coronavirus;

- алгоритми еволюційної генерації нових бібліотек та великого хімічного простору органічних лігандів (програмний пакет DataWarrior 6.0);

- створення 3D-фармакофорних моделей, фармакофорний скринінг та докінгу великих бібліотек ліко-подібних речовин (програмні пакети LigandScout 4.5, Biovia DiscoveryStudio v16.1, AutoDock Vina 1.1.2);

- розробка та параметризація повноатомних молекулярно-динамічних моделей, молекулярно-динамічне моделювання комплексів ліганд-протеаза у водному розчині (GROMACS 2019.4);

- візуалізація результатів скринінгу та аналіз 3D-моделей комплексів ліганд-рецептор (VMD 1.9.3, PyMOL 2.5.2).

3. Особистий внесок дисертантки в отриманні наукових результатів та їх новизна. У процесі виконання дисертаційної роботи автором власноруч

виконано генерацію еволюційних бібліотек, проведено розрахунки методом молекулярного докінгу та молекулярно-динамічного моделювання. Проведено аналіз відібраних сполук-лідерів та запропоновано напрямки подальшої структурної оптимізації. Підготовка матеріалів дослідження до друку та написання наукових статей.

Визначення завдань та методів дослідження, критичний аналіз наукової літератури, комп'ютерні розрахунки та аналіз та інтерпретація отриманих результатів, а також формування висновків роботи було проведено спільно з науковим керівником.

Наукова новизна одержаних результатів розкривається у таких положеннях:

- 1) визначено ключові структурні фактори та створено 3D фармакофорні моделі для рецептор-спрямованої генерації нового хімічного простору на основі структур відомих молекул-інгібіторів M^{pro} нірматрелвіру та енсітралвіру.
 - 2) удосконалено підхід до побудови еволюційної бібліотеки перспективних молекул-хітів з використанням різної кількості критеріїв придатності та оцінки фармакокінетичних параметрів ADMET.
 - 3) уточнено специфіку та механізми взаємодії протеаз M^{pro} та PL^{pro} SARS-COV-2 з субстратом.
- запропоновано вісім нових аналогів нірматрелвіру з кращими параметрами зв'язування з протеазою ніж оригінальний інгібітор. Вперше показано, що основні структурні модифікації, які посилюють загальний інгібуючий ефект, локалізовані в азабіцикло[3.1.0]-гексановому та 2-окспіролідіновому фрагментах;
 - запропоновано десять нових аналогів, які мають кращу спорідненість до протеази M^{pro} порівняно з енсітралвіром. Вперше показано, що основні структурні модифікації, які підвищують загальний

протівірусний ефект енсїтрелвіру, локалізовані у фрагментах 1-метил-1Н-1,2,4-тріазолу та 6-хлоро-2-метил-2Н-індазолу.

4) розроблено повноатомні молекулярно-динамічна моделі зв'язування комплексів «молекула-хіт – протеаза» для протеаз M^{pro} та PL^{pro} у водному середовищі на основі силового поля OPLS-AA. Розраховано стабільності комплексу молекула-хіт – протеаза M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 у водному середовищі.

5) встановлено важливу роль ліганд-індукованої конформаційної динаміки в *apo*- та *holo*-формах протеази PL^{pro} при алостеричному механізмі інгібування та розробці нових нековалентних інгібіторів.

4. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються. Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені: послідовними і логічними дослідженнями з використанням методів сучасної комп'ютерної хімії та хемоінформатики; оприлюдненням результатів наукових досліджень на чисельних наукових конференціях.

5. Наукове, теоретичне та практичне значення результатів дисертації. Запропоновано напрямки подальшої структурної оптимізації інсетрелвіру та енсїтрелвіру - інгібіторів головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 на основі аналізу моделі їх зв'язування з активним центром протеази;

- теоретично розраховані структурно-енергетичні характеристики ліганд-рецептор та визначені ефективні молекулярні скаффолди з високою антикоронавірусною активністю дозволять представити лінійку продуктів, перспективних для подальшої фармацевтичної розробки;

- представлені практичні рекомендації для оптимальних умов проведення молекулярно-динамічного моделювання комплексів інгібітор-протеаза M^{pro} та PL^{pro} у водному розчині за фізіологічних умов.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в роботах, опублікованих автором.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті в міжнародних періодичних фахових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus (Q1-Q3), одна стаття категорії «Б» у періодичному фаховому виданні України та вісім тез доповідей на наукових всеукраїнських конференціях.

7. Дотримання академічної доброчесності.

На підставі вивчення тексту дисертації здобувачки, наукових праць здобувачки та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

8. Апробація матеріалів дисертації.

Основні результати дисертації були представлені на наступних наукових з'їздах та конференціях: Ukrainian Conference with International Participation "Chemistry, Physics and Technology of Surface" (Київ, 2022), IX International Scientific and Practical Conference "Chemistry, Bio- and Nanotechnology, Ecology and Economics in the Food and Cosmetic Industry" (Харків, 2022), International Internet Conference "Modern Chemistry of Medicines" (Харків, 2023), International Scientific Internet Conference "Molecular Engineering and Computational Modelling for Nano- and Biotechnology: From Nanoelectronics to Biopolymers" (Черкаси, 2023), XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2023), Scientific and Practical Internet Conference with International Participation "Topical Issues of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy" (Харків, 2023), XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2024" (ХКЧ'24)" (Харків, 2024), XXVI Ukrainian Conference on Organic and Bioorganic Chemistry (Ужгород, 2024).

9. Оцінка структури, мови та стилю дисертації.

Дисертація написана чіткою мовою, структура дисертації відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження. Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступний для сприйняття. Дисертація є завершеною науковою працею, її оформлення відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

10. Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту.

За своїм науковою новизною, практичною значимістю та фаховим спрямуванням дисертаційна робота Логачової К.О. відповідає спеціальності 102 Хімія за наступними пунктами: будова речовин, міжмолекулярні взаємодії, органічні речовини, матеріали та їхні властивості.

11. Результати обговорення та проведення презентації. Рекомендація дисертації до захисту.

Здобувачкою було представлено основні результати дисертаційної роботи на засіданні кафедри неорганічної хімії хімічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна щодо попередньої експертизи дисертації у формі презентації і наукової дискусії після її завершення. За підсумком обговорення, дисертаційне дослідження було оцінено позитивно. Дисертаційна робота Логачової Катерини Олегівни виконана на високому науковому рівні та є цілісним науковим дослідженням, яке відповідає встановленим вимогам чинного законодавства України.

Враховуючи високий рівень дослідження, актуальність, новизну, практичну цінність отриманих результатів та відповідність роботи спеціальності 102 Хімія дисертація Логачової К.О. «Молекулярний дизайн та комп'ютерне

моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» рекомендується до захисту в спеціалізованій вченій раді для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія з галузі знань 10 Природничі науки.

Головуючий, кандидат хімічних наук, доцент,
в.о. завідувача кафедри неорганічної хімії
хімічного факультету
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна



Максим ВОЛОБУЄВ