

ВИСНОВОК

наукового керівника щодо виконання індивідуального плану підготовки
доктора філософії та роботи над дисертацією

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

Логачова Катерина Олегівна у 2021 році закінчила хімічний факультет Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та отримала ступінь «Магістр» за спеціальності «102 - Хімія» і у цьому ж році вступила до аспірантури кафедри неорганічної хімії хімічного факультету.

Навчальна складова індивідуального плану виконання освітньо-наукової програми підготовки доктора філософії Логачової К.О. виконана вчасно та у повному обсязі, складено всі іспити.

Наукова робота Логачової К.О. над темою дисертації почалася у 2021 році з аналізу наукової літератури про загальну характеристику вірусу SARS-CoV-2, його життєвий цикл та реплікацію, з метою виявлення ключових білків-мішеней для розробки нових противірусних препаратів. Зокрема на цьому етапі були проаналізовані відомі на той час противірусні препарати та інгібітори двох ключових протеаз вірусу, а саме, основної протеази M^{pro} та папаїно-подібної протеази PL^{pro}. Були також проаналізовані основні переваги та недоліки існуючих обчислювальних підходів спрямованих на оптимізацію процесу відкриття нових біологічно активних речовин та стратегій комп'ютерного пошуку ліків, що дозволило окреслити основні задачі та сформулювати детальний план роботи над дисертацією.

Перші дослідження були спрямовані на комп'ютерний дизайн нових похідних нірматрелвіру, як перорально активного інгібітора головної протеази M^{pro} вірусу SARS-CoV-2 та ідентифікації його аналогів із вищою

протівірусною активністю. Для виконання цього завдання було створено еволюційну бібліотеку на основі базового скелету нїрматрелвіру шляхом невеликих мутацій, оцінки придатності, ранжування та відбору. На наступному етапі створену бібліотеку було попередньо відфільтровано на основі тривимірної фармакофornoї моделі нїрматрелвіру, побудованої за його рентгеноструктурними даними у комплексі з ферментом Mpro, що дозволило зменшити хімічний простір до 32 активних аналогів. Молекулярний докінг дозволив додатково ранжувати ці активні кандидати, у результаті чого було виявлено до восьми аналогів нїрматрелвіру із кращою спорідненістю до головної протеази.

Наступним етапом досліджень Логачової К.О. був дизайн та пошук нових аналогів енсітрелвіру, який є нековалентним, непептидним інгібітором головної протеази Mpro. Енсітрелвір продемонстрував ефективну протівірусну активність проти різних варіантів коронавірусу *in vitro* і він також є придатним для перорального застосування. Було використано еволюційну структурну оптимізацію початкового скелету енсітрелвіру, що базувалась на основі критеріїв придатності, зокрема молекулярної маси (Mw), cLogP, полярної площі поверхні, структурної та конформаційної подібності, гнучкості та молекулярної форми. Оптимізація еволюційної бібліотеки за допомогою 3D фармакофornoго скринінгу дозволила виявити молекули-лідери з високою спорідненістю до головної протеази Mpro.

На третьому етапі роботи було проведено молекулярно-динамічне моделювання будови та стабільності головної та папаїно-подібної протеази у водному розчині з метою вибору силового поля для моделювання протеаз в фізіологічних умовах. Було встановлено, що за декількома ключовими структурно-динамічними параметрами, таким як, середньоквадратичне відхилення атомів C α поліпептидного скелету, середнє відхилення амінокислотних залишків, та збереження 3D-конфігурації каталітичного центру, силове поле OPLS-AA демонструвало кращу ефективність.

Результати дисертаційної роботи були опубліковані у 4 статтях у міжнародних наукових виданнях, що індексуються у базі даних Scopus та Web of Science; зокрема, 1 стаття у журналі RSC Advances (Scopus, Q1), 1 стаття у Biophysical Chemistry (Scopus, Q2), 1 стаття у Journal of Applied Pharmaceutical Science (Scopus, Q2), 1 стаття у ScienceRise: Pharmaceutical Science (Scopus, Q3). За темою дисертації була опублікована 1 стаття у фаховому науковому виданні категорії «Б» - Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Хімія». Апробація результатів дослідження була представлена на 8 всеукраїнських наукових фахових конференціях.

Дисертаційна робота Логачової К.О. є складовою частиною досліджень, які проводяться у 2022-2025 роки в рамках науково-дослідного проекту Національного фонду досліджень України № 2021.01/0062 «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19», у якому вона є виконавцем. У 2022-2023 роках частина досліджень Логачової К.О. виконувалась в рамках проекту фундаментального наукового дослідження Міністерства освіти і науки України № НДР 0122U001388 «Наночастинки благородних металів функціоналізовані стимул-чутливими лігандами та флуоресцентними барвниками для потреб адресної доставки та моніторингу», що виконувався у Науково-дослідному інституті хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Зважаючи на все згадане вище, вважаю що Логачова Катерина Олегівна за роки навчання в аспірантурі та виконання дисертаційної роботи цілком сформувалась як грамотний та кваліфікований дослідник, спроможний самостійно вирішувати складні наукові задачі.

Дисертаційна робота Логачової Катерини Олегівни «Молекулярний дизайн та комп'ютерне моделювання нових інгібіторів коронавірусу SARS-CoV-2» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 –

«Природничі науки» за спеціальністю 102 – «Хімія» є самостійним та завершеним науковим дослідженням, яке містить нові наукові результати та розв'язує актуальну наукову задачу пошуку нових препаратів проти КОВІД-19, що дозволяє прогнозувати фізико-хімічні властивості нових інгібіторів головної та папаїно-подібної протеаз коронавірусу SARS-CoV-2. За новизною отриманих результатів та їхнім науково-практичним значенням дисертація відповідає вимогам МОН України до дисертацій доктора філософії.

В цілому, вважаю, що наукова складова індивідуального плану роботи Логачової Катерини Олегівни виконана повністю та на високому рівні.

28 лютого 2025 року

Науковий керівник,
професор кафедри неорганічної хімії хімічного факультету
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна,
доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник



Олександр КИРИЧЕНКО

Підпис Олександра Кириченка засвідчую:

Начальник відділу кадрів
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна



Олена ГРОМИКО