

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Державної наукової установи
«Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»
Національної академії наук України»
чл.-кор. НАН України
Валентину ЧЕБАНОВУ

ВІДГУК

офіційного опонента

професора закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, доктора хімічних наук, професора Журавель Ірини Олександрівни на дисертаційну роботу *Коваленко Світлани Вікторівни «Нові біологічно активні речовини – модулятори сіртуїну-1 та сполуки з потенційною противірусною (COVID-19) дією»*, подану до спеціалізованої вченої ради при НТК «Інститут монокристалів» НАНУ на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

1 Актуальність теми дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Коваленко Світлани Вікторівни присвячена важливому напрямку сучасної медичної хімії – цілеспрямованому пошуку біологічно активних агентів в ряду низькомолекулярних гетероциклічних сполук. Реалізований дизайн дослідження базується на достатньо широкій теоретичній базі і полягає у реалізації сучасної концепції таргет-орієнтованого синтезу, а саме в моделюванні ліганд – рецепторної взаємодії з метою оптимізації розробки прототипів потенційних лікарських засобів.

Вважаю за необхідне відзначити вдалий вибір об'єктів дисертаційної роботи, оскільки представлені структури є синтетично доступними та мають достатній потенціал для подальшого раціонального дизайну. Вибір біологічних мішеней також є актуальним і перспективним. Зокрема, низькомолекулярні модулятори сіртуїну-1 (SIRT-1) відкривають шлях до реалізації фармакологічної корекції процесів старіння, запалення та

метаболізму, а розробка молекул, здатних до блокування взаємодії спайкових білків, може бути новітньою стратегією в розробці противірусних агентів.

Все це зумовлює актуальність рецензованого дослідження, яке, окрім цінності для хімічної і фармацевтичної науки, має суттєве соціальне значення і спрямування на забезпечення здоров'я людини. Враховуючи наведене новизна та сучасність рецензованого дослідження не викликають сумніву.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до планів науково-дослідної роботи відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ в рамках НДР відомчого замовлення НАН України «Створення сучасних основ одержання та аналізу речовин і компонентів матеріалів фармацевтичного призначення» (2019-2021рр., номер державної реєстрації 0119U100727).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі представлено науково-методичний підхід до оцінки афінитету нових синтезованих молекул, що містять структурні фрагменти *N*-ацилгідразону, піразолу, імідазолу та бенздіазепіну, по відношенню до окремих рецепторів, зокрема SIRT-1 та спайкового білка SARS-CoV-2.

Уперше систематизовано та обґрунтовано вибір біомішеней для молекулярного докінгу щодо механізмів взаємодії з цільовими білками (SIRT-1 та спайковим білком SARS-CoV-2).

Уперше сформульовано зручний алгоритм відбору інгібіторів і активаторів сиртуїну-1 та в експерименті підтверджено вплив синтезованих речовин на активність ферменту.

Новітнім є обґрунтування та вибір цільової мішені для пошуку противірусних агентів – рецептор-зв'язуючого домену (RBD) спайкового білка.

На основі реалізації запропонованого алгоритму пошуку активних біомолекул визначено ряд сполук з високим рівнем впливу на досліджувані рецептори.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі запропоновані оптимальні методи синтезу та визначені фізико-хімічні характеристики ряду похідних *N*-ацилгідразонів, піразолів, імідазолів та бенздіазепінів.

Сформовано уніфікований алгоритм пошуку модуляторів SIRT-1 та блокаторів домену спайкового білка SARS-CoV-2 з використанням доступної програми AutoDock Vina 1.1.2, розроблено протокол докінгу з фіксацією координат активних сайтів та значущих для прояву активності амінокислотних залишків, що надає можливість практичного застосування алгоритму іншими науковцями й може стати інструментом оптимізації таргет-орієнтованого синтезу.

Проведено високоефективний скринінг синтезованих сполук щодо модулювання активності сиртуїну-1 рекомбінантним білком SIRT-1.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність одержаних результатів не викликає сумнівів, оскільки для їх інтерпретації авторкою використано сучасні розрахункові платформи та фізико-хімічні методи аналізу, застосовано загальноприйнятні підходи до встановлення біологічних властивостей синтезованих сполук.

Логіка, стратегія та планування експерименту базуються на ретельному аналізі літературних даних з досліджуваної проблеми, та на результатах *in silico* таргет-орієнтованого віртуального скринінгу.

Структуру, склад і чистоту синтезованих сполук надійно підтверджено елементним аналізом, методами ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.

Основні положення, представлені дисертанткою, її пояснення і висновки базуються на достатньому масиві експериментальних даних, є достовірними і науково обґрунтованими.

Повнота викладення матеріалів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано три статті у наукових виданнях, що індексуються базами даних *Scopus* та *Web of Science*. Окремі фрагменти дисертаційної роботи обговорювалися на наукових форумах різного рівня; за результатами опубліковано тези 4 доповідей.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатку із списком публікацій здобувачки за темою дисертації та відомостями про апробацію результатів. Робота викладена на 242 сторінках, загальний обсяг основного тексту становить 172 сторінки. Дисертація містить 30 схем, 64 рисунки та 11 таблиць. Перелік використаної літератури складає 358 найменувань.

В огляді літератури представлено дані щодо інноваційних біомішеней для агентів, спрямованих на модуляцію SIRT-1 та на блокування зв'язування ACE2 з RBD SARS-CoV-2, деталізована їх структура та активні сайти, проведено аналіз існуючих досягнень медичної хімії та фармації щодо впливу на зазначені рецептори, обґрунтовано доцільність і актуальність досліджень у цьому напрямку.

У другому розділі складено загальний дизайн дослідження, деталізовано підхід до прогнозування активності досліджуваних лігандів, обговорено варіанти конформаційного розміщення ліганда в сайті зв'язування, здійснено ранжування бібліотеки сполук за показником афінності до біомішені SIRT-1.

У третьому розділі представлено методи синтезу відібраних заміщених імідазолів, *N*-ацилгідрозонів, піразолів та бенздіазепінів, наведено результати докінгових розрахунків щодо їх взаємодії з SIRT-1, та

експериментально підтверджено вплив синтезованих речовин на активність сіртуїну. Авторкою встановлено, що похідні *N*-ацилгідразонів та імідазолів діють як інгібітори рецептора, а похідні бенздіазепіну його активують.

Четвертий розділ присвячено дослідженню можливості синтезованих сполук впливати на активність спайкового білка коронавірусу SARS-CoV-2. Значна увага приділена визначенню сайту зв'язування рецептора для проведення молекулярного докінгу.

П'ятий розділ містить опис методик одержання досліджуваних сполук, їх фізичні характеристики та спектральні дані, а також загальну методику проведення високопродуктивного скринінгу.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації. Текст дисертаційної роботи викладений з дотриманням наукового стилю, в якому відсутні порушення академічної доброчесності, а науково-прикладні, теоретичні та практичні положення, результати та висновки, що представлені в дисертаційній роботі, авторкою отримані особисто.

Оцінюючи дисертаційну роботу Коваленко С. В. в цілому **позитивно**, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження:

- Не зовсім зрозумілим є використання результатів таблиці 2.1 як аргумента на адекватність розробленого протоколу докінгу.
- Сполуки **7 – 10** не зовсім коректно називати *N*-ацилгідразонами.

Вище зазначені зауваження не носять принципового характеру та суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, не знижують її наукової та практичної цінності. У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним поставити декілька питань:

1. Якою за складом була первинна бібліотека сполук, використана Вами для скринінгу?
2. Чи можна вважати валідною процедуру ре-докінгу, запропоновану Вами, якщо вона проводилася лише на одній молекулі-інгібіторі при незмінній структурі рецептора SIRT-1?

3. Чи проводили розділення енантіомерів сполук **7 – 10** та **11 - 13**? Чи не пов'язуєте Ви зміну впливу на рецептор в ряду сполук **5 → 10** саме з появою енантіомерних форм можливо з протилежною дією?

4. Чому в розділі 4 при розрахунках афінитету не було використано ліганд-порівняння?

5. Чи є запропонований Вами алгоритм пошуку модуляторів універсальним, адже кореляції «структура – активність», наведені в роботі, стосуються певних класів сполук?

Відповідність дисертації вимогам МОН. Дисертаційна робота Коваленко Світлани Вікторівни «Нові біологічно активні речовини – модулятори сіртуїну-1 та сполуки з потенційною противірусною (COVID-19) дією» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, науковою новизною, повнотою викладення матеріалу, теоретичним та практичним значенням, повнотою публікацій відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її авторка, Коваленко Світлана Вікторівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

професор закладу вищої освіти

кафедри фармацевтичної технології,

стандартизації та сертифікації ліків

Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету,

доктор хімічних наук, професор

Ірина ЖУРАВЕЛЬ