

ОТЗЫВ

оппонента

на диссертационную работу *Мартыновой Юлии Зайнитдиновны*
**«СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ-,
КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ИНГИБИТОРОВ
ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по научной специальности 1.4.4. Физическая химия

Актуальность темы диссертации

Изучение количественной взаимосвязи между структурой органического соединения и его физико-химическими свойствами является важным разделом в современной физической химии. Создание и разработка новых подходов для моделирования связи «структура-свойство» позволяет раскрыть взаимодействия микро- и макрообъектов термодинамических систем в процессе жизнедеятельности. Физико-химические свойства исследуемых веществ часто изменяются под воздействием внешних факторов, таких как солнечная радиация, температура и многие другие. Одним из важнейших процессов, приводящих к ухудшению характеристик органических соединений, является их окисление атмосферным кислородом. Этот процесс протекает по радикально-цепному механизму, в результате чего органический субстрат подвергается термоокислительной деструкции и теряет свои функциональные свойства.

Для подавления нежелательных процессов свободно-радикального окисления широко используются незначительные добавки веществ, называемых антиоксидантами (АО). Это группа разных классов органических соединений, способных вступать в химические реакции с продуктами радикального и перекисного окисления. В результате происходит замедление свободно-радикальных процессов в различных системах, способных к окислению. Для эффективного и направленного действия АО необходимо количественное определение их характеристик в виде констант скорости стадий механизма, ответственных за ингибирующий эффект. Механизм радикально-цепного окисления органических соединений в присутствии добавок АО очень сложен и требует значительного времени, уникальных и дорогостоящих методов физико-химического эксперимента. Но, известны методы математического моделирования, использование которых позволяет получить необходимые значения количественных характеристик скорости реакции без проведения экспериментальных исследований. Одним из таких методов является моделирование QSAR/QSPR (Quantitative Structure–Activity/Property Relationship), который широко используется при разработке соединений-лидеров и потенциальных лекарственных средств на основе биологически активных соединений.

Метод основан на предположении, что свойства химических веществ определяются их структурой. Суть QSAR/QSPR заключается в описании структур моделируемых соединений с помощью подобранных дескрипторов и использовании этих дескрипторов в сочетании с математическими и статистическими методами для построения моделей QSAR/QSPR, направленных на достоверное количественное предсказание различных видов биологической активности и физико-химических свойств органических соединений. Кроме того, изучение связи «структура-свойство» в ряду различных биологически активных соединений позволяет целенаправленно проводить их модификацию для усиления/ослабления целевого свойства.

Определяющее место среди различных стратегий выбора направлений химической модификации биологически активных веществ занимает рациональный дизайн и синтез этих соединений с использованием современных методов виртуального скрининга, включая QSAR/QSPR-моделирование, поиск фармакофоров и молекулярный докинг. Выбор одного из этих методов зависит в основном от целей исследования. Если конечной целью синтеза является получение биологически активных веществ для дальнейших исследований в условиях *in vitro* без привлечения ферментативных систем, то наиболее предпочтительным в этом случае будет выбор одного из методов 2D-QSAR.

Программой для моделирования количественной связи «структура-свойство», которая реализует 2D-подход, является GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships). Она разработана в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН и хорошо зарекомендовала себя при моделировании различных видов биологической активности и токсичности органических соединений. Отмечается, что по точности и предсказательной способности модели, построенные с использованием программы GUSAR, не уступают другим программным пакетам, включая те, которые реализуют методы 3D-QSAR (CoMFA, CoMSIA и др.). Благодаря этому данное программное обеспечение может успешно применяться для решения множества задач QSAR/QSPR.

Достоверность и обоснованность результатов исследований.

Достоверность полученных Мартыновой Ю.З. результатов теоретических и экспериментальных исследований, обеспечивается корректностью используемых методов компьютерного моделирования, в соответствии с поставленными задачами. Валидность QSAR/QSPR-моделей подтверждается их прогностической способностью в отношении антиокислительной активности и ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 для соединений обучающих и тестовых выборок. В частности, надежность молекулярного докинга обеспечивается удовлетворительным совпадением расчетных и нативных положений тестовых лигандов. Общие выводы и конкретные результаты эквивалентны результатам, полученным другими исследователями.

Научная новизна и практическая значимость

Соискателем Мартыновой Ю.З. построены валидные статистически значимые модели QSAR/QSPR на основе структурно разнородных органических соединений, ориентированных на количественный прогноз константы скорости в виде $\lg k_7$ для антиоксидантов и параметра pIC_{50} для ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. В результате структурного анализа в ряду различных классов азот-, кислород- и серосодержащих соединений, проведенного с использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, выявлены структурные фрагменты, позволяющие управлять антиокислительной активностью изученных соединений, а также их ингибиторной активностью в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. В результате виртуального скрининга предложены соединения-хиты среди различных классов органических веществ с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Для 19 из них выраженные антиокислительные свойства и ингибиторный эффект в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 подтверждены экспериментально независимыми исследованиями, а также выполненными лично исследованиями соискателя. С помощью методов химической кинетики получены количественные характеристики антиокислительной активности в виде констант скорости $\lg k_7$ для пяти производных хроман-6-ол, которых в пределах погрешности совпадают с их предсказанными значениями по построенным в данной работе методам QSPR. Набор моделей для количественного прогноза антиокислительной активности и эффективности ингибирующего действия азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 можно использовать для скрининга базы данных ChEMBL, а также других виртуальных библиотек, с целью поиска новых соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди структурных аналогов изученных классов соединений. Результаты структурного анализа антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 могут быть использованы для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов с целью повышения их терапевтического действия. Найденные кинетические характеристики производных хроман-6-ола могут быть использованы для поиска новых эффективных ингибиторов окисления в ряду изученного класса соединений.

Замечания по работе

1. Цель работы размыта и широка.
2. В литературном обзоре приводится мало ссылок на специфические термины и методики QSAR/QSPR, это затрудняет понимание.
3. Не ясна логика выбора объектов исследования. Выбраны 2 задачи – 1) антиокислительная активность ингибиторов для товаров народного

потребления и 2) ингибиторы фермента 15-ЛОГ и ЦОГ-1, ЦОГ-2. Почему речь идет о таких разных, не связанных объектах (страница 33 диссертации)?

4. Не описана методика подготовки белковых структур к проведению молекулярного докинга. Часто в базах данных структуры содержат «разрывы», лишние атомы, и, отдельная работа – добавление атомов водорода с учетом рН эксперимента.

5. Раздел «Обсуждение результатов» воспринимается тяжело из-за большого числа объемных таблиц, следовало обобщить и вынести большую часть в приложение.

6. Визуализация результатов молекулярного докинга приведена на низком уровне. Так, на рисунках 3.18 – 3.25 не показаны те ключевые взаимодействия, о которых написано в тексте.

7. Не хватает обсуждения структурных особенностей соединений-хитов. Почему, какие именно фрагменты молекулы привели к высокой эффективности?

8. Публикация автора № 11 в списке основных публикаций по теме диссертации вызывает сомнение, и не относится к теме данной работы.

Перечисленные замечания носят непринципиальный характер и не снижают научной значимости результатов диссертационного исследования.

Заключение

Решенная в диссертационной работе Мартыновой Ю.З. задача по установлению связи «структура-свойство» имеет важное значение для физической химии. Выводы, сделанные автором о базовых QSAR/QSPR моделях целевых свойств исследованных химических структур подтверждены экспериментальными исследованиями.

По полученным результатам исследования Мартыновой Ю.З. опубликовано 25 научных работах, из них по теме диссертационной работы опубликованы 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованном ВАК, 3 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, и 12 тезисов докладов в сборниках Всероссийских и Международных конференций.

Тема диссертационной работы Мартыновой Юлии Зайнитдиновны актуальна, материал представляется цельным и логически завершенным, исследования выполнены на высоком уровне с использованием современной методологии виртуального скрининга и молекулярного докинга.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает все этапы исследования и результаты, полученные автором, содержит необходимое и достаточное количество данных и иллюстративного материала в виде графиков и рисунков, как и в диссертации, имеет необходимые пояснения. Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и достоверны. Диссертационная работа Мартыновой Ю.З. является научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача установления

количественной связи между структурой и биологической активностью ряда органических соединений.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. «Физическая химия» по направлениям исследования: 9) Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции. 10) Создание и разработка методов компьютерного моделирования строения и механизмов превращений химических соединений на основе представлений квантовой механики, различных топологических и статистических методов, включая методы машинного обучения, методов молекулярной механики и молекулярной динамики, а также подходов типа структура-свойства.

Диссертационная работа отвечает требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней». Автор работы Мартынова Юлия Зайнитдиновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия.

Оппонент

Кандидат химических наук, (02.00.17 – Математическая и квантовая химия). Старший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов анализа Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Хамитов Эдуард Маратович

Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, д. 71

Тел. +7 989-957-23-14, 8(347) 235-55-60;

E-mail: khamitovem@anrb.ru, chemorg@anrb.ru

Дата: 25.01.2024

Подпись: _____

Даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с защитой Мартыновой Юлии Зайнитдиновны, и их дальнейшую обработку.

подпись кандидата
вз. на рассмотрение



заверяю
Самтаева С.П.