

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Таніна Володимира Олександровича «Нові підходи та *in silico* дослідження інгібіторів протеїнтирозинфосфатази 1B», подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.

Дисертаційна робота Таніна В.О. присвячена розробці нових підходів до пошуку і комп'ютерного моделювання активності органічних сполук – інгібіторів РТР1В, що є актуальним завданням біоорганічної хімії.

Розвиток сучасної комп'ютерної хімії в значній мірі визначається перспективами її практичного застосування в медичній хімії та фармакології. Необхідність розробки все більшого числа фармакологічних препаратів із усе вищою біоактивністю неминуче приводить до необхідності хоча б грубого відсікання завідомо неактивних структур-кандидатів, для чого широко застосовуються QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) та молекулярний докінг. Це, в свою чергу, зумовлює підвищений інтерес до робіт, присвячених розвитку методології моделюванням біохімічних процесів. До цієї категорії належить і дисертаційна робота В.О. Таніна. Тому актуальність роботи не викликає сумніву. У опонента немає принципових заперечень чи зауважень і до технічного рівня її виконання. Публікації основних результатів роботи в рейтингових, у тому числі, і в зарубіжних журналах є свідченням її актуальності.

Структура та загальна характеристика роботи.

Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, переліку літературних джерел, що містить 165 найменувань, в тому числі

публікації, датовані 2015 роком. Робота включає 15 таблиць та 33 рисунки. **Перший розділ** – це літературний огляд, що аналізує сучасний стан досліджень інгібіторів протеїнтирозинфосфатази (РТР). Огляд літератури задуманий та виконаний добре, охоплює всі аспекти проблеми, в тому числі і аналіз теоретичних підходів та основних результатів комп'ютерного пошуку ефективних інгібіторів РТР1В. Літературний огляд має критичний характер, він закладає хорошу основу для подальшого висвітлення матеріалу основної частини дисертації. Так, здобувач особливо підкреслює важливість не тільки ефективності інгібіторів, але й їх селективності по відношенню до інших фізіологічно важливих ензимів. Слід зазначити, що текст **розділу 1**, на жаль, містить ряд невдалих виразів, наприклад: «Робота [81] характерна тим, що...» (с. 33); «...більшість міметиків рТур мають один або кілька негативних зарядів» (с. 28); очевидно, здобувач має на увазі негативно заряджені замісники чи функціональні групи. Як результат, з'являється ще один термін «менш заряджена похідна» (с. 26). Однак, в цілому, літературний огляд є якісним, цікавим і після певного доопрацювання його можна було б опублікувати.

В **розділі 2** докладно розглядається алгоритм та методологія кластеризації структури РТР1В, що здобувач використовував для кількісної оцінки розподілу конформацій ензиму. Незважаючи на те, що матеріал в підрозділі 2.1.2 в цілому зрозумілий для фахівця, він є надто «математичним» і для розуміння деталей підходу читач повинен як мінімум знати призначення та принцип дій окремих процедур, які використовує і про які говорить здобувач. В деяких випадках його пояснення є занадто конспективними. В згаданому підрозділі також є невдалі формулювання. Складається враження, що дисертанту важко перекласти спеціальну термінологію на зрозумілу для хіміків та біохіміків мову. Це, на мій погляд, утруднює сприйняття роботи.

В **третьому розділі** аналізується спроба модифікації здобувачем стандартного пакета програм AutoDock 4.2, що включала кілька основних пунктів (див. підрозділ 3.2.1): 1) фіксацію положення певних атомів у

просторі; 2) обмеження кількості варіантів конформацій тими, що узгоджуються з хімічною логікою; 3) використання для наступного кроку оптимізації найкращої конформації з попереднього циклу; 4) включення зарядів на атомах як додатковий фактор, що враховується при оптимізації 5) попередня обробка вхідних файлів за допомогою інших програм та 6) виконання розрахунків кількома потоками. Далі в підрозділі 3.2.2 докладно пояснюється мета модифікацій. Вважаю окремі підрозділи 3.2.1 та 3.2.2 логічно було б об'єднати. В тексті розділу 3 знову присутні певні мовні недоліки, наприклад, «процедура є відмінною» (очевидно, мається на увазі, «процедура відрізняється»), с. 72. Підрозділ 3.3, як і окремі фрагменти розділу 2, написаний недостатньо докладно, вимагає у читача наявності власного розуміння процедури розрахунків в рамках програми AutoDock 4.2. Таблиця 3.1 містить стовпець «Назва» зі значеннями «1_1», «1_2»..., що вимагає пояснень.

Розділ 4 присвячений використанню іншого відомого підходу, QSAR для прогнозування структури органічних сполук – потенційних інгібіторів РТP1В. Цей підхід є загальноприйнятим та широкоживаним у медичній хімії, тому доцільність його використання та отримані результати не викликають сумніву. Однак є певні зауваження, які знову стосуються оформлення роботи. Запропоновано комбінований підхід, що поєднує методи QSAR з молекулярним докінгом. За допомогою комбінованого підходу проведено віртуальний скрінінг 64000 сполук, який потім був доповнений експериментальними випробуваннями, які виявили досить активні сполуки, причому експериментальні результати були досить близькі до розрахункових.

Основним завданням розділу 5 дисертаційного дослідження була побудова та тестування нових оціночних функцій для молекулярного докінгу, до якого принципових зауважень опонент не має.

Висновки сформульовані здобувачем чітко і коректно.

*Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень,
висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.*

Робота виконана на сучасному рівні, застосовані теоретичні методи та наближення свідчать про коректність та достовірність отриманих результатів. Основні результати роботи опубліковані в міжнародних наукових журналах, і це не дає підстав для сумніву в достовірності та високій якості отриманих здобувачем результатів

Теоретичне і практичне значення роботи.

Дана робота має, без сумніву, чітку практичну спрямованість, оскільки пропонує прикладну модель для відбору для синтезу перспективних структур-кандидатів. Разом з тим, вона розвиває методологію молекулярного докінгу і, таким чином, має також і ознаки фундаментальності.

*Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату,
завершеності дисертації в цілому.*

Робота є завершеним дослідженням, яке має перспективи подальшого розвитку. Дисертація та автореферат написані добре, за винятком певної кількості невдалих виразів та формулювань, про частину з яких уже згадувалось вище. Виклад матеріалу є логічним і не викликає серйозних зауважень. Автореферат коректно та в достатній мірі відображає зміст дисертації. Дещо дратує занадто «канцелярський» стиль, що застосовує здобувач, наприклад: «Іншу модель було побудовано тим самим ASNN алгоритмом» (с. 92). Чому не так: «для побудови іншої моделі застосовувався той самий алгоритм ASNN»? Слід зазначити інші незначні недоліки, які, головним чином, стосуються технічного оформлення роботи:

1. В роботі зустрічаються англіцизми, такі як вирази «ChemAxon стандартизатор» (с. 88), «QSAR моделі» (с. 92), причому, завжди – без

дефісу; слова «Рисунок» та «Таблиця» і відповідні скорочення «Рис.» і «Табл.» чомусь пишуться з великої літери.

2. Підписи до рисунків (як, наприклад, у випадку рис. 2.2) та примітки до таблиць (табл. 2.2) інколи переходять на наступну сторінку.
3. Здобувач дещо зловживає особовими займенниками («ми», «нами»), що не рекомендується робити при написанні дисертаційних робіт.
4. В дисертації є незначна кількість друкарських та граматичних помилок, наприклад, на с. 55 (викоритсання); «водородний» зв'язок на рис. 2.7; на с. 61, табл. 2.4 («файлти»); с. 115 («підходу»); «розділені на» замість «поділені на» (примітка 2 до табл. 5.1) тощо.
5. На ст. 56 здобувач пише: «Точність докінгу можна підвищити шляхом знаходження і використання такої кристалічної структури РТР1В, яка б забезпечувала найнижчу енергію докінгу для ліганду». Чому саме «кристалічної структури», яка, як відомо, завжди є, в певній мірі, продуктом специфічних взаємодій в кристалі? Крім того, атоми водню, положення яких рентгеноструктурним методом не визначається точно, додаються програмами до кристалічних структур досить довільно. Зазвичай для попередньої релаксації структур ензимів їх оптимізують з використанням молекулярної механіки та молекулярної динаміки.
6. Не зрозуміло, що таке «кластер окиснених структур» (с. 62 та табл. 2.5).
7. Трохи дивує висновок про те, що моделі 1 та 2 для аналізу за методом QSAR «різні точки зору на активність». Безпосереднє порівняння розрахованих за двома моделями значень rK_i дає коефіцієнти регресії, близькі до 1 (0.964 та 0.941), і порівняно низькі коефіцієнти кореляції – в обох випадках 0.734. Комбінована модель 3, що використовує моделі 1 та 2 в рамках об'єднаної залежності експериментальних значень rK_i від теоретично розрахованих величин підвищує коефіцієнт кореляції всього лиш до 0.76. Тобто, обидві регресії є близькими за якістю та природою взаємозв'язку, а переваги моделі 3 визначається лише статистикою (взято дві величини для кореляції замість одної).

8. Значення спрогнозованої активності в табл. 4.2, очевидно, повинні означати теоретичні величини pK_i , але про це ніде не вказується.

Однак виявлені недоліки та неточності не впливають на загальне позитивне враження від роботи, її високу оцінку та не ставить під сумнів висновки, зроблені здобувачем.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

На основі викладеного вище можна зробити висновок, що запропонована Таніним В.О. дисертаційна робота «Нові підходи та *in silico* дослідження інгібіторів протеїнтирозинфосфатази 1В» є цілісним і завершеним науковим дослідженням. За своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною одержаних результатів, повнотою викладу в опублікованих працях, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор, Танін Володимир Олександрович, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

в.о. завідувача відділу фізико-хімічних досліджень

Інституту органічної хімії НАН України

докт. хім. наук, ст. наук. співр.

Роженко О.Б.

