

Заключение диссертационного совета МГУ.01.04  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 16 ноября 2020 г. № 44  
о присуждении Ильину Ивану Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой  
степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Поиск новых ингибиторов для заданных белков-мишеней методами молекулярного моделирования» по специальности 03.01.08 - «Биоинженерия» принята к защите диссертационным советом 7 октября 2020 г., протокол № 30.

Соискатель Ильин Иван Сергеевич, 1993 года рождения, в 2017 году окончил специалитет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», специальность - 33.02.01 Фармация. В период подготовки диссертации соискатель являлся аспирантом кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает техником 2-ой категории в лаборатории мобильных и встраиваемых программных систем Научно-исследовательского вычислительного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в лаборатории вычислительных систем и прикладных технологий программирования Научно-исследовательского вычислительного центра МГУ имени М.В. Ломоносова и на кафедре фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель – Сулимов Владимир Борисович, доктор физико-математических наук, доцент, заведующий лабораторией вычислительных систем и прикладных технологий программирования Научно-исследовательского вычислительного центра МГУ имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

1. Тихонов Александр Николаевич, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры биофизики физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

2. Головин Андрей Викторович, доктор химических наук, старший научный сотрудник отдела математических методов в биологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова

3. Романов Алексей Николаевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории гетерогенного катализа Федерального исследовательского центра химической физики имени Н.Н. Семенова РАН

дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI (в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.01.04 по специальности 03.01.08 - «Биоинженерия»):

1. Ilin Ivan, Lipets Elena, Sulimov Alexey, Kutov Danil et al. New factor Xa inhibitors based on 1,2,3,4-tetrahydroquinoline developed by molecular modelling // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2019. Vol. 89. N. June 2019. pp. 215-224. Импакт-фактор по WoS 1,863
2. Sulimov Alexey, Kutov Danil, Katkova Ekaterina, Ilin Ivan, Sulimov Vladimir. New generation of docking programs: Supercomputer validation of force fields and quantum-chemical methods for docking // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2017. Vol.78 N. November 2017. pp. 139-147. Импакт-фактор по WoS 1,863
3. Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A. Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-ij]Quinolin-2(1H)-one as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa // Molecules. 2020. Vol. 25. N. 8. pp. 1889-1889. Импакт-фактор по WoS 3,06
4. Sulimov A.V., Kutov D., Ilin I., Zheltkov D. et al. Supercomputer docking with a large number of degrees of freedom // SAR and QSAR in Environmental Research. 2019. Vol. 30. N. 10. pp. 733-749. Импакт-фактор по WoS 2,287
5. Sulimov A.V., Kutov D.K., Ilin I.S., Sulimov V.B. Docking with combined use of a force field and a quantum-chemical method // Biomeditsinskaya Khimiya. 2019. Vol. 65. N. 2, pp. 80-85. Импакт-фактор по Scopus (SJR) 0,24
6. Sulimov V.B., Ilin I.S., Kutov D.C., Sulimov A.V. Development of docking programs for Lomonosov supercomputer // Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry. 2020. Vol. 7, N. 1, pp. 259-276. Импакт-фактор по Scopus (SJR) 0,22

7. Alexey Sulimov, Danil Kutov, Anna Gribkova, Ivan Ilin et al. Search for Approaches to Supercomputer Quantum-Chemical Docking // *Russian Supercomputing Days*. 2019. Vol. 1129. pp. 363-378. Импакт-фактор по Scopus (SJR) 0,19
8. Сулимов А.В., Кутов Д.К., Тащилова А.С., Ильин И.С. и др. Современные методы разработки новых лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза, журнал - Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019 г. Импакт-фактор (РИНЦ) = 0,26
9. Подоплелова Н.А., Сулимов В.Б., Тащилова А.С., Ильин И.С. и др. Свертывание крови в XXI-м веке: новые знания, методы и перспективы для терапии, журнал - Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019 г. Импакт-фактор (РИНЦ) = 0,26
10. Сулимов А.В., Кутов Д.К., Ильин И.С., Шихалиев Х.С. и др. Докинг олигопептидов, журнал - *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2019 г. Импакт-фактор по WoS 0,423

На диссертацию и автореферат поступило 2 отзыва, все отзывы положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в областях биоинженерии, к которым относится диссертационная работа. Все оппоненты являются активно действующими учеными, регулярно публикующими свои работы в российских и международных научных журналах в сферах исследования, представленной к защите работы.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема, что можно квалифицировать как научное достижение. Впервые:

1. С помощью докинга и последующего постпроцессинга с использованием квантовохимического метода отобран новый класс ингибиторов фактора свертываемости крови Ха на основе 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.
2. Показано, что применение постпроцессинга на основе полуэмпирического метода PM7 и модели растворителя COSMO более чем на 40% снижает число ложноположительных предсказаний при прогнозировании активности в отношении фактора Ха.
3. Разработана теоретическая модель аллостерического ингибирования  $\beta$ -лактамазы ТЕМ-1. Модель подразумевает воздействие на консервативную часть фермента –  $\Omega$ -петлю, которая играет ключевую роль для каталитической активности данного фермента.

4. На основе виртуального скрининга, сочетающего докинг и последующий квантовохимический постпроцессинг, идентифицированы три гидразид-содержащих кандидата в аллостерические ингибиторы  $\beta$ -лактамазы TEM-1.
5. На основе докинга с использованием ансамбля белковых конформаций идентифицированы потенциальные антагонисты процесса перехода YB-1 в ядро, являющиеся производными триазолохиназолинона, дигидрохинолина и 2-аминобензотиазола. Соединения проявили ингибирующее действие в отношении опухолевых клеток *in vitro*. Дополнительные эксперименты для двух производных триазолохиназолинона подтвердили их способность затруднять переход белка YB-1 в ядро.

Теоретическая значимость исследования определяется тем, что методология приведенного исследования может служить основой при разработке оригинального лекарственного средства. Использование методов молекулярного моделирования может способствовать повышению эффективности поиска биологически активных молекул и их оптимизации в процессе создания лекарств. Кроме того, использование данных методов позволяет сократить материальные и временные затраты начальной стадии разработки нового лекарственного препарата.

Практическая значимость исследования заключается в идентификации новых классов ингибиторов таких белков-мишеней как фактор Ха,  $\beta$ -лактамаза TEM-1 и белок YB-1. Найденные структуры ингибиторов могут быть использованы в дальнейшем для получения лидерных соединений в ходе физико-химической оптимизации и проведения дополнительных доклинических испытаний.

Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается тем, что разработанная методика опирается на апробированные процедуры молекулярного моделирования и методы вычислительной химии. Выводы экспериментальной части достоверны, так как получены с использованием адекватных экспериментальных методов.

Автор принимал непосредственное участие в сборе и анализе литературных данных, разработке путей решения поставленных задач, разработке белковых моделей для выбранных терапевтических мишеней, разработке механизма аллостерического ингибирования  $\beta$ -лактамазы TEM-1, выполнении виртуального скрининга в программе SOL для выбранных библиотек соединений, уточнении результатов докинга с помощью полуэмпирического метода PM7 в программе МОРАС, отборе соединений на экспериментальное тестирование, процедуре оптимизации первичных кандидатов в аллостерические ингибиторы  $\beta$ -лактамазы TEM-1, подготовке публикаций, и докладов по теме исследования.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Виртуальный скрининг на основе докинга и последующего расчета энтальпии связывания белок-лиганд полуэмпирическим методом PM7 для поиска потенциальных ингибиторов фактор Ха.
2. Влияние постпроцессинга на основе полуэмпирического метода PM7 и модели растворителя COSMO на точность прогнозирования активности в отношении фактора Ха.
3. Модель аллостерического ингибирования  $\beta$ -лактамазы TEM-1, предполагающая изменение положения консервативного петлевого участка белка. Использование разработанной модели аллостерического ингибирования для поиска аллостерических ингибиторов  $\beta$ -лактамазы TEM-1 с помощью виртуального скрининга на основе докинга и квантовохимического постпроцессинга.
4. Модель домена холодового шока белка YB-1 на основе ансамбля белковых конформаций для поиска антагонистов перехода белка YB-1 в ядро клетки.

На заседании 16 ноября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Ильину И.С. ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.08 - «Биоинженерия».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 9 докторов наук по специальности «Биоинженерия», участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 24, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета  
д.ф.-м.н., профессор

\_\_\_\_\_ Твердислов В.А.

Ученый секретарь диссертационного совета  
к.т.н.

\_\_\_\_\_ Сидорова А.Э.

16 ноября 2020 г.