

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щербакова Кирилла Андреевича «Исследование антиандрогенной активности стероидных гибридов методами молекулярного моделирования», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика

Рак простаты является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужчин старшего возраста. Основными мишенями при лечении этого заболевания являются андрогеновый рецептор (AR) и цитохром P450 17A1 (CYP17A1). Однако, известные антагонисты AR (бикалутамид, энзалутамид, гидроксифлутамид) со временем начинают действовать как агонисты, а применение ингибиторов CYP17A1 сопряжено со значительными побочными эффектами. В связи с этим особый интерес представляет как поиск новых препаратов для лечения этого заболевания, так и поиск принципиально новых мишеней.

В работе Щербакова К.А. методами молекулярного моделирования было изучено взаимодействие двух новых стероидных соединений 171 и 172 с лиганд-связывающим доменом андрогенового рецептора. Было показано, что по данным моделирования молекулярной динамики соединения образуют стабильные комплексы с AR и предположительно могут являться его антагонистами. Вторая часть работы посвящена изучению взаимодействия ингибиторов CYP17A1, абиратерона и галетерона и их 3-кето- Δ^4 -метаболитов с ключевыми ферментами стероидогенеза. Полученные в этой части работы данные позволили объяснить наблюдаемую кооперативность при связывании лигандов в случае некоторых ферментов. Также было сделано предположение, что галетерон может являться более предпочтительным препаратом для лечения рака простаты, поскольку он должен менее значительно влиять на работу цитохрома P450 21A1. Третья часть работы посвящена шаперону HSP90 как потенциальной мишени при лечении рака простаты. Автор предполагает, что ингибирование фосфорилирования белка по остатку Thr-90 может воспрепятствовать активации AR и производит поиск потенциальных ингибиторов этого процесса посредством оригинального подхода. Суть подхода состоит в *de novo* генерации молекул, построении на их основе фармакофорной модели и последующем использовании этой модели для скрининга баз данных низкомолекулярных соединений.

Из недостатков можно отметить наличие некоторого количества орфографических и пунктуационных ошибок, а также стилистических несоответствий.

Несмотря на указанные замечания, диссертационная работа Щербакова К.А., выполнена на высоком научном и методическом уровне с применением современных методов молекулярного моделирования. Основные результаты работы были отражены в научных публикациях и обсуждены на научных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа Щербакова К.А. «Исследование антианδροгенной активности стероидных гибридов методами молекулярного моделирования» соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г №842 (в редакции Постановления правительства Российской Федерации от 20.03.2021 №426)., а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией биохимии патологических процессов Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

Подпись Негановой М.Е. заверяю:
Учёный секретарь ИФАВ РАН, к.х.н.



Неганова Маргарита Евгеньевна

«21» августа 2023 года



Великохатко Татьяна Николаевна

«21» августа 2023 года

Сведения о составителе отзыва:

Неганова Маргарита Евгеньевна

Адрес места работы: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1,
Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

E-mail: neganovam@ipac.ac.ru

Тел.: + 7 (962) 9376869

Сайт организации: <https://www.ipac.ac.ru/>

E-mail организации: ipac@ipac.ac.ru