

**Заключение диссертационного совета 24.1.172.01, созданного на базе
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени
В.Н. Ореховича», по диссертации на соискание ученой степени
кандидата наук**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 05 октября 2023 г. № 9

О присуждении Щербакову Кириллу Андреевичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование антиандрогенной активности стероидных гибридов методами молекулярного моделирования» по специальности 1.5.8. – «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 06 июля 2023, протокол № 7, диссертационным советом 24.1.172.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, созданного Приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г. с внесением изменений Приказом Минобрнауки России № № 561/нк от 03 июня 2021 г. и Приказом Минобрнауки России № 1162/нк от 12 октября 2022 г.

Соискатель Щербаков Кирилл Андреевич, 1990 года рождения.

В 2017 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБОУ ВО) «Марийский государственный университет». В 2021 году окончил очную аспирантуру по специальности «математическая биология, биоинформатика» при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича». Работает младшим научным сотрудником в лаборатории структурной биоинформатики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Диссертация выполнена в лаборатории структурной биоинформатики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Научный руководитель – доктор биологических наук Веселовский Александр Владимирович, заведующий лабораторией структурной биоинформатики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Официальные оппоненты:

Васильев Павел Михайлович, доктор биологических наук ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Научный центр инновационных лекарственных средств, заведующий лабораторией;

Чугунов Антон Олегович, кандидат физико-математических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки (ФГБУН) Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, лаборатория моделирования биомолекулярных систем, старший научный сотрудник;

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение (ФГБУ) «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», гор. Москва, в своём положительном заключении, подписанном кандидатом биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории геномных исследований и вычислительной биологии Захаревич Натальей Владимировной, отметила отсутствие принципиальных замечаний по работе, однако указала на допущенную небрежность в нумерации рисунков и таблиц, а также поставила вопросы, требующие пояснения и уточнения. В частности, вопрос о количестве публикаций по теме диссертации. Кроме того, необходимо уточнить формулировку первой задачи в разделе «Цели и задачи» по поводу исследования механизмов взаимодействия новых стероидных гибридов 171 и

172 методами докинга и молекулярной динамики. Однако указанные замечания не снижают ценности диссертационной работы и не влияют на сделанные в работе выводы.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 9 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 7.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Masamrekh R.A., Filippova T.A., Sherbakov K.A., Veselovsky A.V., Shumyantseva V.V., Kuzikov A.V. Interactions of galeterone and its 3-keto- $\Delta 4$ metabolite (D4G) with one of the key enzymes of corticosteroid biosynthesis - steroid 21-monooxygenase (CYP21A2). // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021. Т. 35. № 2. С. 423–431. Объем статьи – 0.83 условных п.л. Импакт-фактор журнала (2023) — 2.75. В работе изучено взаимодействие галетерона и его активного метаболита D4G с ферментом CYP21A2 при помощи методов абсорбционной спектроскопии и молекулярного докинга. Показано, что галетерон и D4G являются ингибитором типа I для данного фермента. Положения галетерона и D4G, предсказанные докингом, также соответствуют типу ингибирования I. Соискатель планировал вычислительный эксперимент, осуществлял подготовку структуры белка, галетерона и его метаболита для докинга, анализировал данные докинга, готовил текст публикации и работал с текстом на всех этапах рецензирования.

2. Masamrekh R.A., Filippova T.A., Haurychenka Ya.I., Shcherbakov K.A., Veselovsky A.V., Strushkevich N.V., Shkel T.V., Gilep A.A. Usanov S.A., Shumyantseva V.V., Kuzikov A.V. Estimation of the inhibiting impact of abiraterone D4A metabolite on human steroid 21--monooxygenase (CYP21A2)// *Steroids*. 2020a. Т. 154. С. 108528. Объем статьи – 0.73 условных п.л. Импакт фактор журнала (2023) – 2.76. В работе изучено взаимодействие D4A - активного метаболита абиратерона с ферментом CYP21A2 при помощи методов абсорбционной спектроскопии и молекулярного докинга. Показано, что D4A, подобно абиратерону является ингибитором типа II для данного фермента. Положение D4A, предсказанное докингом, также соответствует

типу ингибирования II. Соискатель планировал вычислительный эксперимент, подготавливал структуры белка и метаболита для докинга, анализировал данные докинга, а также готовил текст публикации и работал с текстом на всех этапах рецензирования.

3. Masamrek R. A. и др. Masamrek R.A., Kuzikov A.V., Haurychenka Ya.I., Shcherbakov K.A., Veselovsky A.V., Filimonov D.A., Dmitriev A.V., Zavialova M.G., Gilep A.A., Shkel T.V., Strushkevich N.V., Usanov S.A., Archakov A.I., Shumyantseva V.V. In vitro interactions of abiraterone, erythromycin, and CYP3A4: implications for drug–drug interactions // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2020b. Т. 34. № 1. С. 120–130. Объем статьи – 0.9 условных п.л. Импакт-фактор журнала (2023) — 2.75. В работе изучено взаимодействие абиратерона с CYP3A4 методами дифференциальной спектроскопии и молекулярного докинга. Показано, что абиратерон является ингибитором типа II для CYP3A4. Данные докинга о возможности размещения сразу двух молекул абиратерона в активном центре CYP3A4 подтверждены данными спектроскопии. Соискатель планировал вычислительный эксперимент, осуществлял подготовку структуры белка и абиратерона для докинга, анализировал данные докинга. Соискатель готовил текст публикации и работал с текстом на всех этапах рецензирования.

4. Masamrek R.A., Filippova T.A., Haurychenka Y.I., Sherbakov K.A., Veselovsky A.V., Shumyantseva V.V., Kuzikov A.V. The interactions of a number of steroid-metabolizing cytochromes P450 with abiraterone D4A metabolite: spectral analysis and molecular docking // *Steroids*. 2020c. Т. 162. С. 108693. Объем статьи – 1.0 условных п.л. Импакт-фактор журнала (2023) - 2.76. В работе изучалось взаимодействие абиратерона и D4A, его физиологически активного метаболита, с рядом стероид-метаболизирующих цитохромов P450 (CYP51A1, CYP11A1, CYP19A1) при помощи методов абсорбционной спектроскопии и молекулярного докинга. Показано, что абиратерон и D4A являются лигандами типа I для CYP51A1, что подтвердил и молекулярный докинг. В случае с CYP11A1 абиратерон выступал в качестве лиганда типа II,

а D4A не связывался с ферментом, хотя по данным молекулярного докинга оба лиганда должны являться ингибиторами типа II. D4A оказался ингибитором типа II для CYP19A1, а абиратрон не показал взаимодействий с ферментом. Докинг в CYP19A1 не смог выявить достоверных поз связывания. Соискатель планировал вычислительный эксперимент, подготавливал структуры белков, абиратерона и его метаболита для докинга, анализировал данные докинга, а также готовил текст публикации и работал с текстом на всех этапах рецензирования.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

официального оппонента Васильева Павла Михайловича, доктора биологических наук Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Научный центр инновационных лекарственных средств (НЦИЛС), заведующего лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, в котором нет принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе, однако есть вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы. Так, неясно по каким критериям были отобраны используемые 3-D-модели изучаемых белков; какими ещё эффектами воздействия на андрогеновый рецептор, кроме энергии связывания, можно объяснить более высокую активность соединения 172 по сравнению с соединением 171; каким образом диссертант оценивал качество фармакофорного поиска, применялись ли какие-либо количественные оценки;

официального оппонента Чугунова Антона Олеговича, кандидата физико-математических наук ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, старшего научного сотрудника лаборатория моделирования биомолекулярных систем, в котором есть ряд замечаний. Например, недостаточно объяснены отличия механизма действия соединений 171 и 172 в качестве антогонистов

андрогенового рецептора дикого и мутантного типов в главе 3.1 от известного антагониста бикалутамида; не объясняются причины раковых мутаций андрогенового рецептора; работа по дизайну ингибитора фосфорилирования HSP90 не поддержана экспериментально; не очень убедительна часть работы по изучению динамики спирали андрогенового рецептора, а также указано на наличие ряда орфографических, стилистических и пунктуационных ошибок. Однако, несмотря на перечисленные замечания, работа производит очень хорошее впечатление, а указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

В положительном отзыве на автореферат Негановой Маргариты Евгеньевны, кандидата химических наук, ведущего научного сотрудника, заведующей лабораторией биохимии патологических процессов Института физиологически активных веществ ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, указано на наличие в автореферате ряда орфографических и пунктуационных ошибок, а также стилистических несоответствий. Несмотря на эти замечания, отмечается высокий научный и методический уровень работы.

В положительном отзыве на автореферат Ведерникова Александра Андреевича, кандидата химических наук, доцента кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» замечаний нет;

В положительном отзыве на автореферат Вандышева Дмитрия Юрьевича, кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» отмечается, что имеющиеся опечатки и неточности несколько не снижают высокую научную оценку диссертационной работы Щербакова К.А.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован тем, доктор биологических наук, профессор Васильев Павел Михайлович является крупным специалистом в области математической биологии и фармакологии,

а кандидат физико-математических наук Чугунов Антон Олегович - ведущий специалист в области моделирования биомолекулярных систем, анализа *in silico* структуры мембранных белков;

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства» - один из ведущих научных центров, занимающийся фундаментальными и прикладными разработками, в том числе биоинформатическим анализом данных, получаемых при использовании омикс-технологий.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- впервые методами молекулярного докинга и молекулярной динамики было показано, что два новых стероидных соединения являются антагонистами как дикого типа андрогенового рецептора, так и его мутантных форм;

- впервые методами молекулярного докинга исследовано взаимодействие ингибиторов цитохромов P450, а именно абиратерона и галетерона, а также их 3-кето- Δ^4 -метаболитов с ферментами стероидогенеза, что позволяет предсказывать тип ингибирования каталитической активности;

- разработан оригинальный подход по поиску лигандов для выявленных, но не исследованных сайтов связывания, который был апробирован в поиске ингибиторов сайта фосфорилирования шаперона HSP90.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные результаты могут служить основой для дальнейшей оптимизации стероидных антагонистов андрогеновых рецепторов с целью повышения их специфичности и аффинности как к рецептору дикого типа, так и к его мутантным формам

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики состоит в том, что выявление механизмов взаимодействия

абиратерона, галетерона и их метаболитов со стероид-метаболизующими цитохромами P450 позволяет спрогнозировать изменения в метаболизме стероидных гормонов, которые следует учитывать при разработке более эффективных препаратов для лечения рака простаты.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается применением современных методов и программ по молекулярному моделированию, соответствием полученных моделей с экспериментальными данными, а также публикациями материалов диссертации в профильных научных журналах с серьезным уровнем рецензирования.

Личный вклад соискателя состоит в том, что им проведены поиск и анализ литературы, дизайн и выполнение вычислительных экспериментов, а также последующая обработка полученных данных и подготовка материалов для публикаций.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

На заседании 05 сентября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Щербакову Кириллу Андреевичу учёную степень кандидата биологических наук за выявление механизмов взаимодействия стероидных соединений с молекулярными мишенями для терапии рака предстательной железы.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.8. – «математическая биология, биоинформатика», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против - 0, недействительных бюллетеней – 0.

Зам. председателя Диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Медведев А.Е.

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат химических наук

Карпова Е.А.

05 октября 2023 года