

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата біологічних наук, доцента, завідувача кафедри молекулярної біотехнології та біоінформатики ННІ високих технологій

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

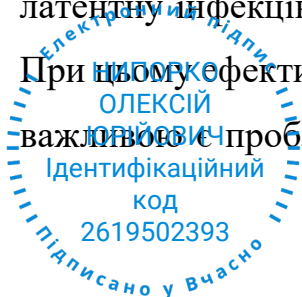
Олексія Юрійовича НИПОРКА

на дисертаційну роботу Заремби Андрія Анатолійовича «**Структуро орієнтована розробка і пошук таргетних антивірусних сполук проти вірусу Епштейна-Барр та SARS-CoV-2**», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія.

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з напрямками науково-дослідних робіт.

Сучасна вірусологія та біомедична наука в цілому знаходяться у стані постійного пошуку нових підходів до протидії вірусним патогенам, які здатні не лише спричиняти гострі інфекційні процеси, але й формувати довготривалі патологічні стани, асоційовані з онкогенезом, імунними порушеннями або хронічними ураженнями різних органів і систем. Особливо це стосується вірусів, що характеризуються високою поширеністю, складним життєвим циклом або значною швидкістю еволюційних змін. Саме до таких патогенів належать вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) та SARS-CoV-2. Зокрема, ВЕБ є одним із найуспішніших людських патогенів. Його особливість полягає не лише у надзвичайному поширенні серед населення планети, а й у здатності підтримувати довготривалу латентну інфекцію та брати участь у розвитку ряду онкологічних захворювань.

При цьому ефективні таргетні препарати проти ВЕБ фактично відсутні. Не менш важливою є проблема SARS-CoV-2, який, незважаючи на завершення пандемії



COVID-19, продовжує залишатися епідеміологічно значущим патогеном внаслідок високої швидкості своєї еволюції.

Водночас сучасний розвиток обчислювальної біології та структурної біоінформатики відкрив принципово нові можливості для пошуку лікарських засобів. Рецептор-орієнтований дизайн ліків нині є одним із найбільш перспективних напрямків раціональної розробки біологічно активних сполук. Його ключова перевага полягає у можливості аналізувати взаємодії між лігандом та наперед визначеною молекулярною мішенню на атомарному рівні, оцінювати стабільність комплексів у часі та прогнозувати перспективність сполук ще до переходу до інструментального дослідження. Саме тому актуальність дисертаційного дослідження Заремби Андрія Анатолійовича, фактично присвяченого рецептор-орієнтованій розробці та пошуку таргетних антивірусних сполук проти вірусу Епштейна-Барр та SARS-CoV-2, не викликає жодного сумніву.

Дисертаційне дослідження виконане у відділі репродукції вірусів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України в межах наукових проєктів: «Особливості репродукції ДНК-вмісних вірусів людини за впливу потенційних противірусних речовин» (реєстраційний номер 0220U000575, 2020–2024 рр.), «Прогнозування біоактивності та створення сучасних підходів до синтезу гетероциклічних сполук для потреб фармацевтичної промисловості» (реєстраційний номер 0123U10137, 2023–2024 рр.) та «Дослідження топологічних особливостей функціональної поверхні факторів життєвого циклу SARS-CoV-2 на предмет їх потенціалу до взаємодії з низькомолекулярними хімічними сполуками» (реєстраційний номер 0125U002921, 2025–2026 рр.).

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

Автором проведено надзвичайно масштабну та комплексну наукову роботу, яка охоплює широкий спектр сучасних методів структурної біології,

біоінформатики та комп'ютерного моделювання. Аналіз дисертації свідчить про високий рівень методичної підготовки здобувача та глибоке розуміння сучасних підходів до рецептор-орієнтованого дизайну лікарських засобів. Робота базується на значному масиві сучасних літературних джерел, які не лише формально процитовані, а й активно використовуються при аналізі та інтерпретації отриманих результатів. Особливо слід відзначити високий рівень опрацювання сучасної літератури, присвяченої молекулярній біології вірусу Епштейна-Барр, SARS-CoV-2, молекулярному докінгу, симуляції молекулярної динаміки та *de novo* дизайну лігандів.

Власний науковий доробок автора є надзвичайно об'ємним і різноплановим. У роботі проведено структурний аналіз антиапоптотичного білка BHRF1, *de novo* розробку потенційного інгібітора EBAl, створення двох поколінь селективних ДНК-поліінтеркаляторів HASDI та HASDI-G2, аналіз еволюційної динаміки SARS-CoV-2 та пошук консервативної кишені у рецепторзв'язуючому домені S-глікопротеїну SARS-CoV-2. Проведено також віртуальний скринінг бібліотеки FDA-схвалених препаратів та оцінку стабільності комплексів за допомогою симуляцій молекулярної динаміки. Оцінку стабільності отриманих комплексів було проведено з використанням методів розрахунку вільної енергії зв'язування MM/PBSA та MM/GBSA, часової еволюції просторової структури досліджуваних комплексів та їх компонентів та динаміки кількості водневих зв'язків між ними. Викладені міркування є підставою для твердження, що наукові положення і висновки, винесені на захист, є обґрунтованими та достовірними. Основні результати роботи логічно пов'язані між собою, а висновки безпосередньо впливають із отриманих автором результатів.

Новизна наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Всі наукові положення, винесені на захист, є новими та оригінальними. Серед найбільш вагомих результатів роботи слід відзначити такі:

- здійснено рецептор-орієнтований дизайн потенційного інгібітора антиапоптозного білка BHRF1 вірусу Епштейна-Барр (EBAI, Epstein-Barr Antiapoptotic Inhibitor);

- створено два покоління селективних ДНК-поліінтеркаляторів HASDI (High-Affinity Selective DNA Intercalator) та HASDI-G2 (High-Affinity Selective DNA Intercalator – Generation 2), потенційно здатних до розпізнавання та зв'язування попередньо заданих послідовностей ДНК;

- ідентифіковано відносно консервативну кішеню у межах hACE2-зв'язуючої поверхні рецепторзв'язуючого домена S-глікопротеїну SARS-CoV-2, здатну ефективно зв'язувати низькомолекулярні інгібітори;

- розроблено нову молекулу, здатну взаємодіяти із зазначеною кішенню на поверхні hACE2-зв'язуючої поверхні декількох штамів SARS-CoV-2;

- шляхом високопропускового віртуального скринінга FDA-схвалених препаратів кетодаролутамід ідентифіковано як потенційний інгібітор взаємодії RBD/hACE2.

Отримані результати суттєво розширюють сучасні уявлення про можливість рецептор-орієнтованого дизайну ліків у контексті противірусної терапії та демонструють перспективність застосування методів молекулярного моделювання для створення нових таргетних антивірусних агентів.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновані здобувачем методичні підходи до створення нових сполук та власне розроблені на їх основі молекули можуть бути використані як основа для подальшої оптимізації перспективних антивірусних речовин та переходу до їх експериментальної перевірки в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*.

Особливий інтерес становлять HASDI та HASDI-G2 як потенційна платформа для створення високоселективних агентів, здатних розпізнавати конкретні ДНК-послідовності. Подібні підходи можуть мати значення не лише

для створення засобів противірусної терапії, а й для застосування в молекулярній медицині, онкології та біотехнології як таких.

Ідентифікація відносно консервативної кишені в межах рецепторзв'язуючого домену S-глікопротеїну SARS-CoV-2 не лише створює перспективну платформу для подальшого пошуку інгібіторів із потенційно широким спектром активності щодо різних варіантів коронавірусу, але й свідчить про можливість створення/пошуку препаратів проти РНК-вірусів, що не втрачають своєї ефективності попри мінливість структури молекулярної мішені.

Крім того, результати роботи мають суттєву навчально-методичну цінність та можуть бути використані при викладанні дисциплін, пов'язаних із біоінформатикою, структурною біологією, молекулярним моделюванням та комп'ютерним дизайном лікарських засобів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати досліджень, представлені у дисертації, повністю викладені у наукових публікаціях автора. За темою дисертації опубліковано 7 статей у фахових наукових виданнях, значна частина яких індексується у міжнародних наукометричних базах даних Scopus та Web of Science. Крім того, результати роботи представлені у тезах міжнародних та вітчизняних наукових конференцій. Публікації повною мірою відображають зміст дисертаційного дослідження та основні результати, отримані здобувачем.

Академічна доброчесність.

Дисертація та наукові публікації, у яких висвітлені основні результати роботи, не містять ознак академічного плагіату, фабрикації або фальсифікації даних.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Представлена до захисту дисертаційна робота є оригінальним науковим дослідженням високого рівня, що суттєво розширює нашу методологічну базу

для розробки противірусних засобів. Водночас у плані наукової дискусії та побажань для подальшої роботи слід зробити декілька зауважень:

1. В роботі автор використовує термін «структуро орієнтований дизайн». Між тим, вся пророблена робота є яскравим прикладом класичного рецептор-орієнтованого дизайну, який не варто було називати альтернативним терміном, який до того ж не має чіткого визначення і використовується надзвичайно обмежено, в основному нефахівцями в галузі раціонального дизайну.
2. Стор 25. Об'єктом дослідження представленої роботи скоріше є явище специфічної взаємодії між біомолекулярними мішенями в складі вірусів та їх специфічними ефекторами, ніж самі біомолекулярні мішені як такі.
3. Обґрунтування вибору вірусів - мішеней для розробки прототипів лікарських засобів носить дещо популіський характер і спрямоване скоріш на широкий загал, ніж на наукове ком'юніті. Паралельна розробка потенційних лікарських засобів проти ДНК- та РНК-вірусів представляється перспективною сама по собі, оскільки дозволяє, як мінімум, перехресну оцінку ефективності технологій драг-дизайну стосовно консервативних і мінливих біомолекулярних мішеней.
4. Стор. 27. Використання терміну «Молекулярна конструкція» стосовно розроблених автором речовин є не досить вдалим в силу своєї неоднозначності. Зокрема, під молекулярними конструкціями часто мають на увазі рекомбінантні молекули ДНК.
5. Стор. 28. Термін «покет» є надзвичайно розповсюдженим в професійному жаргоні драг-дизайнерів, проте виглядає дещо недоречним в науковому тексті.
6. Стор. 29. Незрозуміло, що мається на увазі у вислові «Здобувач особисто проводив підготовку програмного забезпечення для подальших обрахунків».

7. Стор. 30. Некоректно визначено обсяг дисертації. До обсягу дисертаційної роботи не входять анотації, список публікацій та додатки.
8. Стор 62. «Сиквенс» українською «послідовність».
9. Стор. 64. Термін «фармакофорний пошук» є некоректним.
- 10.Стор. 65. «У випадку молекулярного докінгу лише слід зазначити, що використовується загальноприйняте рівняння руху Ньютона, де кожен атом описується як частинка, яка піддається законам класичної механіки». Здається, автор змішав молекулярний докінг з молекулярною динамікою.
- 11.Стор. 73. Мабуть, вибиралося розділення менше 3 ангстрем.
- 12.Стор. 81. Незрозуміло, в чому полягає сенс термінів «основний експеримент» та «додатковий експеримент» та суть відмінності між експериментами.
- 13.Стор. 82, 83, 84. Інформація, наведена на рис. 4.2, 4.3 та 4.4, є практично незрозумілою.
- 14.Розділ 4.2. Інформація про кількість вільні енергії зв'язування інтеркаляторів з фрагментами ДНК та середні кількості водневих зв'язків варто було б представити у вигляді зведеної таблиці, оскільки вона розпорошена по тексту розділу і внаслідок цього важко сприймається та аналізується.
- 15.Розділ 5.1 фактично представляє собою огляд літературних даних і, відповідно, мав би бути представлений в огляді літератури.
- 16.Робота, починаючи зі стор. 22, містить цілу низку пунктуаційних помилок. Зокрема, тексті перших чотирьох речень на зазначеній сторінці відсутні коми, які мають міститися там згідно з правилами української пунктуації. В останньому реченні на сторінці розстановка ком є довільною. На жаль, таке вільне поводження з розділовими знаками зустрічається у тексті роботи з прикметною регулярністю. Зокрема, автор хронічно ігнорує коми перед дієприкметниками.

Водночас, наведені зауваження не зменшують загальної високої наукової цінності виконаної роботи.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Заремби Андрія Анатолійовича «Структуро орієнтована розробка і пошук таргетних антивірусних сполук проти вірусу Епштейна-Барр та SARS-CoV-2» є цілісним завершеним науковим дослідженням, що за своєю актуальністю, методичним рівнем, глибиною розкриття поставлених проблем, науковою новизною та практичною цінністю отриманих результатів, логічністю та обґрунтованістю висновків відповідає вимогам до наукової кваліфікації ступеня доктора філософії, що встановлені Постановою КМУ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01.2022 р. № 44 із змінами редакції постанови Кабінету Міністрів України від 3 травня 2024 року, № 507, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Заремба Андрій Анатолійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри
молекулярної біотехнології та біоінформатики
ННІ високих технологій
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
кандидат біологічних наук, доцент

Олексій НИПОРКО

Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)
відгук_опонента_Нипорко_Заремба_a.pdf

Документ відправлено (05417087): 00:32 07.05.2026
Документ отримано (05417087): 00:32 07.05.2026
Документ переглянуто (05417087): 12:54 07.05.2026

Відправник документу

Електронний підпис

00:32 07.05.2026

Ідентифікаційний код: 2619502393

НИПОРКО ОЛЕКСІЙ ЮРІЙОВИЧ

Власник ключа: НИПОРКО ОЛЕКСІЙ ЮРІЙОВИЧ

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 00:32 07.05.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000009B56D400979C6E06

Тип підпису: удосконалений

Тип сертифікату: кваліфікований