

ВІДЗИВ

На дисертацію Косінської Ганни Павлівни «СТРУКТУРНІ ФАКТОРИ МОЛЕКУЛ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ЇХ ЗДАТНІСТЬ ПРОНИКНЕННЯ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ (ГЕБ)», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Дисертаційна робота Косінської Г.П. присвячена актуальному і можна сказати «вічному» питанню при створенні нових фізіологічно-активних речовин. Вивчення проникності крізь ГЕБ необхідно як для створення нових лікарських засобів, для яких центральна нервова система (ЦНС) є біомішенню, так і для розробки ефективних шляхів терапії захворювань головного мозку.

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, бібліографії та двох додатків. Робота викладена на 178 сторінці (з них 144 –основний текст і 34 – додатки), містить 15 таблиць, 24 рисунки, список використаної літератури з 135 найменувань.

У першому розділі розглянуто гематоенцефалічний бар'єр(ГЕБ), методи експериментального дослідження проникності речовин через ГЕБ, а також проведено аналіз робіт з комп'ютерного моделювання проникності через ГЕБ. Для оцінки проникнення, а також для побудови моделей використовуються кілька показників. Це наприклад величина LogBB (blood-brain) - найбільш широко застосовуваний параметр. Технічно LogBB визначається як співвідношення концентрації досліджуваної речовини в головному мозку і плазмі крові при досягненні системою стаціонарного стану. На основі LogBB використовується класифікація на BBB^+ або BBB^- , тобто сполуки діляться на ті, що проникають через ГЕБ і, відповідно, на ті, що не проникають. При цьому вибір порогового значення LogBB здійснюється різними авторами довільно (в опублікованих роботах ця величина знаходиться в інтервалі від -1 до 0,63). Крім того використовуються такі показники, як LogPS – логарифм добутку проникності і площі поверхні обміну, що є мірою перенесення сполуки з крові у мозок та відображує ступінь проникнення речовини у мозок без відносного зв'язування з білками та $\text{LogP}^{\text{PAMPA-BBB}}$ – логарифм пасивної проникності,

отриманий за допомогою методу PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay), в основі якого лежить використання штучних небіологічних мембран. У першому розділі проаналізовано понад 20 робіт присвячених комп'ютерному моделюванню даних параметрів, та показано, що незважаючи на досить велику кількість таких робіт створення загальної картини проникнення речовин через ГЕБ все ж залишається актуальним завданням. Розглянуті роботи у більшості випадків вирішували локальні завдання прогнозування певних показників на певних класах речовин при обмеженій кількості даних для побудови моделей, в даній роботі була реалізована спроба вирішити завдання для різних показників проникнення ГЕБ, використовуючи підхід симплексного представлення молекулярної структури на 2D рівні.

У другому розділі описано симплексний метод представлення молекулярної структури, методи побудови та оцінки QSAR моделей, а також описано відбір молекул для побудови моделей, описаних у наступному розділі.

У третьому розділі дисертаційної роботи наведено QSAR аналіз впливу структурних факторів на проникнення ГЕБ. У цьому великому розділі розглядається побудова QSAR моделей для різних параметрів, що характеризують проникність речовин через ГЕБ:

- 1) QSAR моделювання LogBB.
- 2) QSAR моделювання LogPS.
- 3) Аналіз проникнення речовин крізь ГЕБ на моделях PAMPA
- 4) Порівняльний аналіз впливу структури та фізико-хімічних чинників на показники проникнення речовин крізь ГЕБ. Внаслідок структурної інтерпретації моделей LogBB, LogPS, logP0PAMPA-BBB виявлено, що в усіх трьох випадках є спільна тенденція впливу різних фрагментів та функціональних груп, яка є приблизно однаковою. Азотвмісні фрагменти (аміни, особливо амідни) негативно впливають на проникну здатність. З іншого боку ароматичні фрагменти (феніл та його заміщені аналоги) сприяють проникненню сполук крізь ГЕБ. Для галогензаміщених сполук спостерігається слабкий позитивний вплив. Значна частина кисневмісних функціональних груп (особливо карбоксильні) мають негативний вплив на процеси проникнення. Аналіз впливу фізико-хімічних чинників на показники LogBB,

LogPS, LogP₀RAMPA-BBB виявив найбільший вплив електростатичних та гідрофобних взаємодій. При цьому баланс полярних та неполярних взаємодій зміщується в бік неполярних в ряду LogBB - LogPS - LogP₀^{RAMPA-BBB}. Визначальна роль гідрофобних взаємодій для RAMPA обумовлена особливостями цієї штучної мембрани.

- 5) Класифікаційні моделі впливу структури речовин на показники їхнього проникнення ГЕБ для пасивної дифузії і транспорту з Р-глікопротеїном.

Для побудови моделей використовувалися методи часткових найменших квадратів (PLS - Partial Least Squares) і випадкового лісу (Random Forest). В усіх випадках за допомогою підходів, описаних у розділі 2 було побудовано моделі, що адекватно описують відповідні властивості хімічних сполук. Використання симплексний метод представлення молекулярної структури дозволяє також досить успішно вирішувати зворотню задачу, тобто визначати фрагменти молекул, що впливають на відповідну термодинамічну властивість, а також applicability domain, тобто область де застосування моделей дає найбільш адекватний результат.

У четвертому розділі описано експертну систему для експертну систему прогнозування проникнення ГЕБ органічними сполуками. QSAR моделі, які були отримані при вирішенні завдань даної дисертаційної роботи, були об'єднані в єдину експертну систему "AcrossBBB", що розрахована на широке коло фахівців і має зручний, інтуїтивно зрозумілий інтерфейс. Експертна система може використовуватися при конструюванні нових лікарських засобів і є результатом даної роботи для широкого практичного використання.

Основні результати роботи викладені у висновках, котрі повністю відповідають отриманим результатам.

Зауважень принципового характеру до дисертації не маю, але в роботі є певні неточності і місця де можна було-би викласти матеріал у більш розширеному вигляді і дещо дискусійні питання:

- 1) В деяких місцях дисертації спостерігається текст «[92 - Error! Reference source not found.]», схоже не знайдено посилання – потрібно за можливості виправити.

- 2) Рис. 6 – можливо краще було би показати цю матрицю відстаней у вигляді таблиці (трикутник над або під діагоналлю).
- 3) Рис 5. Цікаво було би побачити відхилення точок від поверхні моделі або кольором, або у вигляді окремої таблиці.
- 4) У деяких випадках застосовувався метод PLS, а у інших Random Forest. Чим було зумовлено вибір методу, кращими результатами?
- 5) Чи не пробували використовувати більш «модні» на сьогодні методи, типу deep learning?
- 6) Чи пробували використовувати 3D симплекси?
- 7) Проблема проникнення через ГЕБ є досить відомою, дещо дивує невелика кількість даних для побудови молекул, знайдених у літературі, усього 614. Як відомо, такі експериментальні дослідження проводяться у тому числі у Фізико-хімічному інституті ім. Богатського НАН України. Чи не було спроб розширити навчальну вибірку або провести тестування моделей з використанням таких даних?
- 8) Чи не було спроби побудувати консенсусну модель «Проникнення ГЕБ» на основі усіх наведених у дисертаційній роботі моделей?

Вважаю, що представлена дисертація є завершеною науково-дослідною роботою, яка відповідає всім вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій. Автореферат та наведені у ньому публікації повністю відповідають змісту дисертації. Рівень публікацій матеріалів роботи у фахових виданнях та апробація результатів на міжнародних конференціях також засвідчують відповідність представленої роботи вимогам щодо кандидатських дисертацій, а її автор – Косінська Ганна Павлівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент
старший науковий співробітник
Інституту біоорганічної хімії
та нафтохімії НАН України
кандидат хімічних наук

В.Ю. Танчук