

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Тарасюка Алексея Валерьевича

«Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 - биорганическая химия

Актуальность исследования. Работа А.В. Тарасюка посвящена актуальной теме создания низкомолекулярных миметиков регуляторных белков, которые имеют потенциал развития в качестве лекарственных средств лечения неврологических и психиатрических заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофический склероз) и депрессия. Это тяжелые и достаточно распространенные заболевания, борьба с которыми имеет большое гуманистическое, социальное и экономическое значение. В данном случае мишенью для разработки явился мозговой нейротрофический фактор, один из четырех нейротрофинов (NGF, BDNF, NT3 и NT4), обеспечивающих развитие и выживаемость нейронов путем воздействия на тирозинкиназные рецепторы.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые создана группа дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора, обладающих полезной фармакологической активностью. Эта группа была создана на основе оригинальной, развиваемой в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова гипотезы о том, что фармакофорами нейротрофических факторов являются экспонированные наружу центральные дипептидные фрагментами бета-изгибов их петлеобразных структур. При этом Тарасюк А.В. показал, что миметики всех петель мозгового нейротрофического фактора обладают нейропротекторной активностью, и только один из них, миметик 4-й петли, проявляет антидепрессивную активность. Он также показал, что для проявления агонистической активности дипептидными миметикам BDNF, как и полноразмерному нейротрофину, необходима димерная структура. По его данным, мономерные дипептидные миметики бета-изгибов были либо неактивны, либо обладали антагонистической активностью.

Практическая значимость работы состоит в том, что синтезированные дипептиды могут стать основой для создания высокоактивных и селективных лекарственных соединений для лечения таких распространенных заболеваний, как депрессия. Именно такую активность *in vivo* показал димерный дипептидный миметик 4-й петли ГСБ-106.

Диссертационная работа А.В. Тарасюка построена по логичному и стройному плану. Она включает основанный на кристаллической структуре BDNF молекулярный дизайн, синтез сконструированных миметиков, выявление их нейропротективной активности с использованием клеточных технологий и изучение антидепрессивной активности на животной модели. Далее изучение

структуры-активности позволило диссертанту выявить наилучшего кандидата в потенциальное лекарственное вещество, для которого был проведен выбор оптимальной схемы синтеза, на основе которой разработан лабораторный регламент. Наконец, им была разработана фармакопейная статья предприятия на фармсубстанцию.

По материалам диссертации опубликованы 25 печатных работ, из них 12 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 статьи в журналах, индексируемых в РИНЦ, 2 патента РФ (рег. номера 2559880 и 2693479) и 9 тезисов в материалах российских и международных конференций.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича «Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021) по новизне, уровню проведенных исследований и научно-практической значимости результатов. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9- биорганическая химия

Руководитель отдела
молекулярной нейроиммунной сигнализации
Государственного Научного Центра
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
Доктор химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия,
профессор, член-корреспондент РАН

Цетлин Виктор Ионович



12.10.2022

117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

e-mail: victortsetlin3f@gmail.com

Подпись Цетлина В.И. заверяю

Ученый секретарь Института

д.ф.-м.н.



В.А. Олейников