

Директору Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт органической химии
имени Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Палюлин Владимир Александрович, к.х.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова» согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы **Тарасюка Алексея Валерьевича «Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 - биоорганическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН.

Заведующий лабораторией медицинской
химии кафедры медицинской химии и
тонкого органического синтеза
химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова, к.х.н., с.н.с.



В.А. Палюлин



Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Палюлин Владимир Александрович
2. **Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** кандидат химических наук, 02.00.03 – Органическая химия.
3. **Список публикаций оппонента:**
 1. Short peptide with an inhibitory activity on the NMDA/Gly-induced currents / Karlov D.S., Barygin O.I., Dron M.Y., Palyulin V.A., Grigoriev V.V., Fedorov M.V. // *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2019 – V. 30, P. 1-13.
 2. Reverse fragment based drug discovery approach via simple estimation of fragment contributions / Shulga D.A., Ivanov N.N., Palyulin V.A. / *Mendeleev Communications* – 2021, V 31, № 3, P. 291-293.
 3. New nanomolar negative modulators of AMPA receptors / Temnyakova Nadezhda S., Vasilenko Dmitry A., Lavrov Mstislav I., Karlov Dmitry S., Grishin Yuri K., Zamoyski Vladimir L., Grigoriev Vladimir V., Averina Elena B., Palyulin Vladimir A. // *Mendeleev Communications* -2021-, V 31, № 2, P. 219-220.
 4. Discovery of novel tankyrase inhibitors through molecular docking-based virtual screening and molecular dynamics simulation studies / Berishvili V.P., Kuimov A.N., Voronkov A.E., Radchenko E.V., Kumar P., Choonara Y.E., Pillay V., Kamal A., Palyulin V.A. / *Molecules*, - 2020 - V 25, № 14, P. 3171.
 5. Лиганды глутаматных АМРА-рецепторов: механизмы действия и новые хемотипы / Радченко Е.В., Тараканова А.С., Карлов Д.С., Лавров М.И., Палюлин В.А. // *Биомедицинская химия* -2021- том 67, № 3, с. 187-200.
 6. Biphenyl scaffold for the design of NMDA-receptor negative modulators: molecular modeling, synthesis, and biological activity /Karlov Dmitry S., Temnyakova Nadezhda S., Vasilenko Dmitry A., Barygin Oleg I., Dron Mikhail Y., Zhigulin Arseniy S., Averina Elena B., Grishin Yuri K., Grigoriev Vladimir V., Gabrel'yan Alexey V., Aniol Viktor A., Gulyaeva Natalia V., Osipenko Sergey V., Kostyukevich Yury I., Palyulin Vladimir A., Popov Petr A., Fedorov Maxim V. // *RSC Medicinal Chemistry*, -2022 - V 13, № 7, P. 822-830.
 7. In Silico Structure-Based Approach for Group Efficiency Estimation in Fragment-Based Drug Design Using Evaluation of Fragment Contributions / Shulga Dmitry A., Ivanov Nikita N., Palyulin Vladimir A. // *Molecules*, - 2022 - V 27, № 6, P. 1985.
4. **Полное наименование организации, являющееся местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

5. **Занимаемая должность:** ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза.

6. **Контакты:** тел.: +7-916-596-99-69 , e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

К.х.н., ведущий научный сотрудник,
заведующий лабораторией медицинской
химии кафедры медицинской химии и
тонкого органического синтеза
химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова



В.А. Палюлин



ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Тарасюка Алексея Валерьевича на тему: **«Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Актуальность темы исследования

Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) играет центральную роль в поддержании нейропластичности центральной и периферической нервной системы. В различных патологических условиях BDNF увеличивает выживаемость нейронов, стимулирует нейро- и синаптогенез. В связи с этим BDNF рассматривается как перспективная мишень для разработки терапевтических стратегий лечения различных нейродегенеративных и психических заболеваний. Поскольку BDNF обладает неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами, что обусловлено его белковой природой, разрабатываются новые способы доставки нейротрофина в целевые области, такие как генная терапия и микрокапсулирование. Однако наилучшим решением является создание низкомолекулярных миметиков BDNF, активных при системном введении. Такие соединения разрабатываются рядом научных групп за рубежом. В связи с вышеизложенным диссертационная работа Тарасюка А.В., посвященная дизайну, синтезу и изучению фармакологической активности дипептидных миметиков BDNF, несомненно, является актуальной.

Научная новизна

Тарасюком А.В. впервые были получены мономерные и димерные N-ацилдипептидные миметики BDNF на основе структур β -изгибов его отдельных петель. Впервые в мире им был получен димерный дипептидный миметик BDNF, обладающий фармакологическими свойствами полноразмерного нейротрофина, такими как нейропротекторная и антидепрессантоподобная активность. С другой

стороны, было показано, что мономерные дипептидные миметики либо неактивны, либо проявляют антагонистическую по отношению к BDNF активность.

Научно-практическая значимость

Диссертационная работа Тарасюка А.В. обладает большой научной значимостью. Автором было показано, что функции полноразмерного белка BDNF могут быть воспроизведены с помощью низкомолекулярных димерных N-ацилдипептидов, имитирующих структуру β -изгибов его петлеобразных структур. При этом установлена возможность дивергенции функций BDNF с помощью дипептидных миметиков его отдельных петель. Показано, что структурным детерминантом антидепрессантоподобной активности BDNF является центральный дипептидный фрагмент β -изгиба его 4-й петли.

Получен новый системно-активный миметик BDNF, димерный дипептид ГСБ-106, с антидепрессивной и нейропротекторной активностями, для которого в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова завершен полный цикл доклинических исследований в качестве первого потенциального антидепрессанта с BDNF-подобным механизмом действия.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича построена по классическому плану и состоит из введения, литературного обзора, результатов и их обсуждения, экспериментальной части, заключения и практических рекомендаций, выводов, списка литературы. Литературный обзор достаточно подробно освещает структуру, механизмы действия и физиологические функции BDNF, его вовлеченность в патогенез различных заболеваний, а также описанные в литературе низкомолекулярные миметики BDNF. Литературный обзор подтверждает актуальность тематики. Диссертационное исследование Тарасюка А.В. можно условно разделить на 5 частей. Первая часть - дизайн дипептидных миметиков нейротрофина BDNF. Миметики были сконструированы на основе оригинальной гипотезы о том, что фармакофорными участками нейротрофинов являются центральные фрагменты бета-изгибов петлеобразных структур полипептидной цепи как наиболее экспонированные наружу и поэтому предположительно более доступные для взаимодействия с рецептором. Вторая -

синтез сконструированных соединений с помощью классических методов пептидного синтеза в растворе. Третья часть - исследование нейтропротекторной и антидепрессивной активностей *in vitro* и *in vivo* соответственно. В работе использовались валидированные методики, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Также в этой части работы была выявлена связь структуры и активности в ряду синтезированных соединений. Четвертая – выбор оптимальной схемы синтеза соединения-лидера ГСБ-106, на основе которой с участием диссертанта был разработан лабораторный регламент получения фармацевтической субстанции (ФС). Пятая часть – разработка фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на ФС ГСБ-106. Для разработки ФСП были синтезированы согласно лабораторному регламенту три опытные партии субстанции, на которых изучены физико-химические свойства: растворимость, температура плавления, удельный угол оптического вращения, показатель pH раствора субстанции. Получены и отнесены ИК- и ЯМР-спектры образцов субстанции. Установлены основные фармакопейные показатели качества в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIII издания. Достоверность результатов и обоснованность сделанных выводов не вызывает сомнений.

Диссертационная работа представляет собой серьезное научное исследование, которое содержит решение актуальной задачи в области биоорганической и медицинской химии.

При прочтении диссертации принципиальных замечаний не имелось, однако есть уточняющие вопросы:

1) Миметик 1-й петли ГСБ-214 сконструирован с гептаметилдиаминовым спейсером, в отличие от остальных миметиков, для которых использовали спейсер с шестью метиленовыми звеньями. С чем это связано и был ли синтезирован аналог ГСБ-214 с гексаметиленовым спейсером?

2) При конструировании миметика 2-й петли BDNF использовали в качестве N-ацильного радикала остаток неразветвленной капроновой кислоты, тогда как в структуре петли предшествующим бета-изгибу является остаток валина.

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

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, объему, новизне полученных результатов несомненно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор – Тарасюк Алексей Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.4.9 – биоорганическая химия.**

Официальный оппонент

Кандидат химических наук (специальность - 02.00.03 – органическая химия) Палюлин Владимир Александрович, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией медицинской химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д.1 корп.3. Тел: +7 (916) 596-99-69, e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

«28» ОКТАБРЯ 2022 г.

Палюлин В.А.

Подпись В.А.Палюлина заверяю.

Декан Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова,
академик РАН



Калмыков С.Н.