

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

Я, Золотарёв Юрий Александрович, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов Федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» 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.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
фармакологии пептидов
НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ
д.х.н., профессор

Ю.А. Золотарёв

Подпись профессора, д.х.н. Золотарёва Ю.А. заверяю

Заместитель Директора
НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ



И.В.Демидюк

Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Золотарёв Юрий Александрович.
2. **Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** доктор химических наук, 02.00.10 – биоорганическая химия.
3. **Список публикаций оппонента:**
 1. Анксиолитическая и нейропротекторная активность регуляторного пептида HLDF-6 на моделях болезни Паркинсона и тревожных расстройств / Золотарев Ю.А., Ковалев Г.И., Кост Н.В., Дадаян А.К., Козик В.С., Шрам С.И., Васильева Е.В., Богачук А.П., Липкин В.М., Мясоедов Н.Ф. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018, 81(S):92.
 2. Нейропротекторные пептиды регулируют кинетику синтеза белка в гепатоцитах крыс разного возраста / Бродский В.Я., Золотарев Ю.А., Мальченко Л.А., Андреева Л.А., Лазарев Д.С., Буторина Н.Н., Козик В.С., Мясоедов Н.Ф. // Онтогенез. 2019. 50(5):340.
 3. Пептиды Семакс и HLDF-6, введенные крысам разного возраста, регулируют ритм синтеза белка в гепатоцитах, исправляя нарушения при старении / Бродский В.Я., Золотарев Ю.А., Мальченко Л.А., Андреева Л.А., Лазарев Д.С., Буторина Н.Н., Козик В.С., Мясоедов Н.Ф. // Онтогенез. 2020, 51(2):113.
 4. Действие пептида LKEKK на кератиноциты человека / Наволоцкая Е.В., Садовников В.Б., Зинченко Д.В., Золотарев Ю.А., Липкин В.М., Мурашев А.Н. // Биоорганическая химия. 2020, 46(6):670.
 5. Влияние субхронического введения пептида HLDF-6 на эффективность исследовательского поведения мышей линий BALB/C и C57BL/6 / Ковалев Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М., Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Богачук А.П., Липкин В.М. // Биоорганическая химия. 2021, 47(1):144.
 6. Neurotropic peptide HLDF-6-amide reduces age-related decline in sexual activity in old male rats / Sokolov OY, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Zozulya SA, Simonov AN, Kost NV, Dadayan AK, Bogachouk AP, Zolotarev YA. // Exp Gerontol. 2021 Jul 1; 149:111329.
 7. *In silico* Screening and Behavioral Validation of a Novel Peptide, LCGA-17, With Anxiolytic-Like Propertie / Malyshev AV, Sukhanova IA, Zlobin AS, Gedzun VR, Pavshintsev VV, Vasileva EV, Zalevsky AO, Doronin II, Mitkin NA, Golovin AV, Lovat ML, Kovalev GI, Zolotarev YA, Kuchumov AR, Babkin GA, Luscher B. // Front Neurosci. 2021 Aug 2; 15:705590.
 8. Pharmacokinetics and Molecular Modeling Indicate nAChR α 4-Derived Peptide HAAE Goes through the Blood-Brain Barrier / Zolotarev YA, Mitkevich VA, Shram SI, Adzhubei AA, Tolstova AP, Talibov OB, Dadayan AK, Myasoyedov NF, Makarov AA, Kozin SA. // Biomolecules. 2021 Jun 18; 11(6):909.

9. HLDF-6 peptides exhibit neuroprotective effects in the experimental model of preclinical Parkinson's disease / Zolotarev YuA, Shram SI, Dadayan AK, Dolotov OV, Markov DD, Nagaev IYu, Kudrin VS, Narkevich VB, Sokolov OYu, Kost NV // Neuropeptides, 15 Sep 2022, 102287 <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102287>

4. **Полное наименование организации, являющееся местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

5. **Занимаемая должность:** ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов.

6. **Контакты:** тел.: +7-916-605-90-46, e-mail: zolya@img.ras.ru.

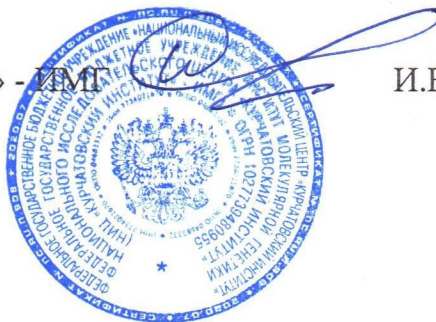
Д.х.н., профессор,
ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
фармакологии пептидов
НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ



Ю.А. Золотарёв

Подпись профессора, д.х.н. Золотарёва Ю.А. заверяю

Заместитель Директора
НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ



И.В. Демидюк

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**», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) относится к семейству нейротрофинов, которое кроме него включает фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 и нейротрофин-4. Благодаря своей способности увеличивать выживаемость нейронов нейротрофины рассматриваются как перспективные нейропротекторные средства. BDNF улучшает выживание и предупреждает дегенерацию нейронов, происходящую при таких заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз, сенсорные нейропатии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия и ряд других. К сожалению, применение BDNF в клинике ограничено неудовлетворительными фармакокинетическими характеристиками белка, прежде всего нестабильностью в биологических жидкостях и низкой способностью проникать через ГЭБ. Поэтому **актуальной задачей** является создание низкомолекулярных миметиков BDNF, обладающих полезными функциями нейротрофина и при этом активных при системном введении. На сегодняшний день в мире созданы как непептидные, так и пептидные миметики BDNF.

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича посвящена дизайну низкомолекулярных - *N*-ацилдипептидных миметиков BDNF, их синтезу и изучению связи структуры миметиков с нейропротекторной и антидепрессивной активностями. На основании структурно-функционального анализа структуры и фармакологической активности исследованных дипептидных миметиков было установлено, что димерный дипептид ГСБ-106 обладает выраженными нейропротекторной и антидепрессивной активностями и для ГСБ-106 была

проведена фармацевтическая разработка в рамках доклинического исследования потенциального лекарственного средства.

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича содержит все необходимые разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы. Автором был проведен тщательный литературный анализ в области структуры нейротрофинов и их рецепторов, описаны известные на сегодняшний день фармакологически активные миметики BDNF.

В обсуждении результатов представлены все этапы проведенной исследовательской работы. Первая часть этого раздела посвящена дизайну низкомолекулярных, а именно дипептидных, миметиков BDNF. На основе отдельных петель нейротрофина сконструированы миметики, представляющие собой как мономерные, так и димерные *N*-ацилдипептиды. Следующая часть обсуждения посвящена синтезу сконструированных пептидов, который проводили классическими методами в растворе с использованием метода активированных эфиров. Синтезированные миметики были изучены на наличие нейропротекторной активности *in vitro*. Далее для пептидов, обладающих нейропротекторным эффектом, в тесте *in vivo* проводили выявление возможного антидепрессивного эффекта. В результате для последующих исследований был выбран димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF - ГСБ-106. Следующая часть обсуждения результатов посвящена структурно-функциональной значимости отдельных участков молекулы соединения лидера – ГСБ-106. Синтезированы его аналоги и диастереомеры, изучена нейропротекторная и антидепрессивная активность соединений. В заключительной части обсуждения результатов описано исследование по выбору оптимальной схемы синтеза и фармацевтической разработке пептида ГСБ-106.

Строение и состав полученных в работе соединений подтверждены автором диссертации с помощью ряда физико-химических методов анализа: одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной (COSY – гомоядерная корреляция, HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляция, HMBC – гетероядерная многосвязная корреляция) ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией.

Новизна и практическая значимость работы заключается в том, что впервые получены мономерные и димерные дипептидные миметики 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF. Впервые в мире показано, что BDNF - подобную активность можно проимитировать димерным *N*-ацилзамещенным дипептидом. Установлено, что для проявления агонистической активности BDNF необходима гомодимерная структура миметика. Получен новый системно-активный димерный дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 с антидепрессивной и нейропротекторной активностями, который является потенциальным лекарственным средством - антидепрессантом, первым в новом классе антидепрессантов с BDNF-подобным механизмом действия.

Полученные новые фармакологически активные дипептидные миметики BDNF могут стать основой для создания оригинальных нейрорепаративных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных и психиатрических заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, инсульта мозга, шизофрении и депрессия.

Таким образом, Тарасюком Алексеем Валерьевичем, проделана обширная научно-исследовательская работа, касающаяся получения дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора и изучения их полезных фармакологических эффектов – нейропротекторного и антидепрессивного.

Основные положения и выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнений.

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

Автореферат Тарасюка Алексея Валерьевича в полной мере отражает результаты, представленные автором в диссертации.

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

- 1) Для соединения лидера – ГСБ-106 в работе были синтезированы и изучены его L,D- и D,L-диастереомеры. Почему не получали D,D - энантиомер ГСБ-106 и димерный дипептидный миметик с обратным расположением аминокислотных остатков?

2) Основным методом образования пептидной связи в работе являлся метод активированных эфиров, однако пептид ГСБ-214 был получен азидным методом. В чём возможное преимущество использование этого метода и получали ли Вы для сравнения целевой пептид методом активированных эфиров?

Стоит подчеркнуть, что вопросы не умаляют достоинства диссертационной работы и не снижают положительную оценку и высокую значимость проведенного исследования. В результате анализа оппонентом текста диссертации, автореферата и публикаций Тарасюка Алексея Валерьевича можно сделать вывод, что **цель работы достигнута, а поставленные задачи решены.**

Диссертационная работа Тарасюка Алексея Валерьевича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, объему, новизне полученных результатов удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским (докторским) 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

Доктор химических наук (специальность - 02.00.10 – биоорганическая химия) Золотарёв Юрий Александрович, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов Федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ), 123182, Российская Федерация, Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2. Тел: +7 (916) 605-90-46, e-mail: zolya@img.ras.ru.

« 14 » октября 2022 г



Золотарёв Ю.А.

Подпись Золотарёва Ю.А. заверяю
Заместитель Директора
НИЦ «Курчатовский институт» ИМГ



Демидюк И.В.