

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ.
Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 30.11.2022 г. № 51

О присуждении Тарасюку Алексею Валерьевичу (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора» по специальности 1.4.9 (Биоорганическая химия) принята к защите 21 сентября 2022 г., протокол № 31 диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), возобновленного 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Тарасюк Алексей Валерьевич 1986 года рождения, в 2009 году окончил Высший химический колледж РАН при Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева, диплом специалиста № ВСГ 3587712. В настоящее время работает старшим научным сотрудником в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Диссертация выполнена в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; научный руководитель — доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Гудашева Татьяна Александровна, руководитель отдела химии лекарственных средств.

Официальные оппоненты:

Золотарев Юрий Александрович (доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов Федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»).

Палюлин Владимир Александрович (кандидат химических наук, доцент, 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»).

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация «Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук» в своем **положительном заключении**, подписанном Бачуриным Сергеем Олеговичем (доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН), указала, что диссертационная работа А.В. Тарасюка по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью удовлетворяет требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Тарасюк Алексей Валерьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к области создания лекарственных средств пептидной природы.

На автореферат поступило 5 положительных отзывов:

от д.х.н., профессора О.М. Вольпиной (главный научный сотрудник лаборатории внесинаптической передачи ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН), д.х.н., член-корреспондента РАН В.И. Цетлина (руководитель отдела молекулярной нейроиммунной сигнализации ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН), к.х.н. Сумбатян Н.В. (доцент, старший научный сотрудник лаборатории белка кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова), к.х.н. Е.В. Радченко (доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова), к.х.н. Н.А. Зефирова (ассистент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова).

Отзывы не содержат принципиальных замечаний.

В дискуссии приняли участие: д.х.н., проф. В.В. Веселовский (заведующий лабораторией полинепределных соединений № 7), д.х.н. А.Р. Хомутов (ведущий научный сотрудник, ИМБ им. Энгельгардта РАН), д.х.н., проф. А.И. Усов (главный научный сотрудник лаборатории химии гликоконъюгатов № 52), чл.-корр. РАН С. Г. Злотин (заведующий лабораторией тонкого химического синтеза им. И. Н. Назарова №11), д.х.н. А.Ю. Сухоруков (заведующий лабораторией химии органических и металл-органических азот-кислородных систем № 9).

Соискатель имеет **25 опубликованных работ по теме диссертации**, из которых **12 статей в рецензируемых журналах, 2 патента РФ и 9 тезисов докладов** на всероссийских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Статьи в рецензируемых журналах

1. Гудашева, Т.А. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора [Текст] / Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, С.В.

- Помогайбо, И.О. Логвинов, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова // Биоорганическая химия. – 2012. – Т. 38, №3. – С. 280-290.
2. **Тарасюк, А.В.** Синтез димерного дипептидного миметика BDNF ГСБ-106, потенциального нейропротективного препарата [Текст] / **А.В. Тарасюк, С.В. Помогайбо, Д.В. Курилов, Т.А. Гудашева** // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 21-28.
 3. **Тарасюк, А.В.** Анализ зависимости структура-активность в ряду аналогов ГСБ-106-дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора [Текст] / **А.В. Тарасюк, Т.А. Гудашева, Н.М. Сазонова, П.И. Антипов, Д.В. Курилов, П.Ю. Поварнина, И.О. Логвинов, Т.А. Антипова** // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40, №2. – С. 142-156.
 4. Гудашева, Т.А. Новый дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора селективно активирует сигнальный путь MAPK-Erk [Текст] / Т.А. Гудашева, **А.В. Тарасюк**, Н.М. Сазонова, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин // Доклады академии наук. Биохимия, биофизика, молекулярная биология. – 2017. – Т. 476, № 1. – С. 108-112.
 5. Сазонова, Н.М. Синтез и биологические свойства нового дипептидного миметика 2-й петли мозгового нейротрофического фактора [Текст] / Сазонова Н.М., **Тарасюк А.В.**, Шумский А.Н., Поварнина П.Ю., Круглов С.В., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 9. – С. 14-21.
 6. Gudasheva, T.A. The Low Molecular Weight Brain-derived Neurotrophic Factor Mimetics with Antidepressant-like Activity [Text] / T.A. Gudasheva, P. Povarnina, **A.V. Tarasiuk**, S.B. Seredenin // Current Pharmaceutical Design. – 2019. – V. 25. – P. 729-737. (IF=3.11, Q2 WoS, Q2 Scopus).
 7. **Тарасюк А.В.** Физико-химические свойства и разработка методик анализа субстанции оригинального антидепрессанта ГСБ-106 [Текст] / **Тарасюк А.В.**, Сазонова Н.М., Шумский А.Н., Некрашевич А.Л., Антипов П.И., Гаевая Л.М., Грушевская Л.Н., Минаев С.В. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. № 1. – С. 41-47.

8. Gudasheva, T.A. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-driven neurotrophic factor: Design and pharmacological properties [Text] / T.A. Gudasheva, P.Y. Povarnina, **A.V. Tarasiuk**, S.B. Seredenin // Medicinal Research Reviews. – 2021. – V. 41(5). – P. 2746-2774. DOI: 10.1002/med.21721. (IF=12.94, Q1 WoS, Q1 Scopus).
9. Тарасюк А.В. Дипептидные миметики NGF и BDNF: дизайн и фармакологические свойства [Текст] / **А.В. Тарасюк**, Т.А. Антипова, П.Ю. Поварнина, Т.А.Гудашева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 2, – С. 59-67.
10. Mezhlumyan A.G. Antidepressant-like Effects of BDNF and NGF Individual Loop Dipeptide Mimetics Depend on the Signal Transmission Patterns Associated with Trk [Text] / Mezhlumyan A.G., Tallerova A.V., Povarnina P.Y., **Tarasiuk A.V.**, Sazonova N.M., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. // Pharmaceuticals. – 2022. – V. 15(3). – P. 284. DOI: 10.3390/ph15030284. (IF=5.86, Q1 WoS, Q1 Scopus).

Патенты

1. Пат. 2559880 Российская Федерация, МПК C07K 5/062, A61K 38/05, A61P 25/28. Замещенный бисдипептид с нейропротективным и антидепрессивным эффектом [Текст] / С.Б. Середенин, Т.А. Гудашева, **А.В. Тарасюк**, Н.М. Сазонова, Т.А. Антипова, И.О. Логвинов, П.Ю. Поварнина, Т.А. Воронина; заявитель и патентообладатель ФГБНУ "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова". – № 2014124855, заявл. 18.06.2014; опубликов. 20.08.2015, Бюл. № 23.
2. Пат. 2693479 Российская Федерация, МПК A61K 38/05, A61P 3/10. Средство, обладающее антидиабетической активностью [Текст] / Середенин С.Б., Островская Р.У., Гудашева Т.А., Ягубова С.С., **Тарасюк А.В.**; заявитель и патентообладатель ФГБНУ "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова". – № 2017140147, заявл. 20.11.2017; опубликов. 20.05.2019, Бюл. № 14.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Сконструирован и синтезирован классическими методами пептидного синтеза в растворе ряд мономерных и гомодимерных *N*-ацилдипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

Показано, что димерные дипептидные миметики, подобно полноразмерному белку BDNF, обладают нейропротекторной активностью *in vitro* в условиях окислительного стресса в концентрациях 10^{-5} - 10^{-9} М. Мономерные миметики в этих условиях неактивны или обладают обратным, нейродегенеративным эффектом.

Найдено, что в ряду синтезированных дипептидных миметиков BDNF с нейропротекторной активностью только димерный миметик 4-й петли гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГСБ-106) обладает свойственной BDNF антидепрессивной активностью.

Синтезированы *L,D*- и *D,L*-диастереомеры и три глициновых аналога ГСБ-106. При изучении связи структуры и нейропротекторной активности **показано**, что нейропротекторная активность дипептида ГСБ-106 стереоспецифична: активностью обладает только *L,L*-диастереомер; *L,D*- и *D,L*-диастереомеры неактивны.

Показано, что минимальным фармакофором 4-й петли BDNF по нейропротекции является фрагмент Ac-Gly-*L*-Lys-, а минимальным фармакофором по антидепрессивной активности - фрагмент Ac-*L*-Ser-*L*-Lys-, оба в димерных структурах.

Дипептид ГСБ-106 отобран для дальнейшего развития в качестве перспективного лекарственного препарата с антидепрессивной и нейропротекторной активностью.

Разработаны технология синтеза и методы контроля качества субстанции ГСБ-106.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

Показано, что функции полноразмерного BDNF могут быть воспроизведены с помощью димерного замещенного дипептида, имитирующего структуру центрального участка бета-изгиба одной из его петель. **Показано**, что за антидепрессивную активность BDNF ответственен центральный дипептидный фрагмент бета-изгиба его наиболее экспонированной 4-й петли. **Показана** возможность дивергенции функций нейротрофина BDNF с помощью дипептидных миметиков его отдельных петель.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия;
- традиционные экспериментальные методики биоорганической химии, в частности пептидного синтеза.
- методы исследования биологической активности в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Получены новые фармакологически активные низкомолекулярные миметики BDNF –димерные *N*-ацилдипептиды с высокой нейропротекторной активностью, которые могут стать основой для создания оригинальных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, инсульта мозга.

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 лекарственного средства – антидепрессанта, первого в новом классе антидепрессантов с BDNF-подобным механизмом действия.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных соединений проводился на современном сертифицированном оборудовании. Для подтверждения строения и чистоты выделенных продуктов **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , двумерная ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, хроматографические методы исследования. Биологическое тестирование синтезированных соединений проведено с использованием современных валидированных методов как на клеточной культуре, так и на животных. Статистическая обработка результатов тестирования осуществлена с использованием адекватных методов

математической статистики. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analysis), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Теоретическая интерпретация полученных экспериментальных данных согласуется с современными представлениями о механизме действия полноразмерного нейротрофина BDNF и его биологических свойствах.

Личный вклад соискателя состоит в том, что он является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: анализе данных литературы по теме диссертационной работы, проведении экспериментальной части исследования и анализе полученных результатов, проведении статистической обработки, формулировании выводов. При активном участии диссертанта подготовлены публикации по результатам работы.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи по созданию низкомолекулярных миметиков отдельных петель BDNF, представляющих собой мономерные и димерные замещенные дипептиды, и изучению их нейропротекторной и антидепрессивной активности, выявлению лидерного соединения, выявлению зависимости его активности от конфигурации и природы аминокислотных остатков. В совокупности полученные результаты имеют важное значение для биоорганической и медицинской химии.

Таким образом, диссертационная работа соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и диссертационный совет принял решение присудить Тарасюку Алексею Валерьевичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.9 — биоорганическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24

человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 16, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель

диссертационного совета

Директор ИОХ РАН



академик М.П. Егоров

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.х.н. Г. А. Газиева

30 ноября 2022 г.