

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., член-корр. РАН Н.Э. Нифантьев (председатель), д.х.н., проф. В.В. Веселовский, д.х.н. А.Ю. Сухоруков, рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Тарасюка Алексея Валерьевича «Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора»**, (научный руководитель – д.б.н., проф., член-корр. РАН Гудашева Т.А.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. - биоорганическая химия, установила:

Диссертационная работа Тарасюка А.В. “Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора” посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. 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 особенно привлекателен в этом отношении, так как он улучшает выживание и предупреждает дегенерацию нейронов, вовлеченную в такие заболевания, как боковой амиотрофический склероз, сенсорные нейропатии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона. Кроме того, хорошо известно, что BDNF играет важную роль в депрессии.

Таким образом, BDNF является перспективной терапевтической мишенью. Однако применение нативного нейротрофина в клинике ограничено его неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами: нестабильностью в биологических жидкостях и низкой способностью

проникать через ГЭБ. Эти проблемы могут быть решены с помощью низкомолекулярных миметиков BDNF.

На сегодняшний день в мире созданы как непептидные, так и пептидные миметики BDNF. Данная работа посвящена созданию дипептидных миметиков, поскольку они, в отличие от экзогенных соединений малотоксичны, а в сравнении с более крупными пептидами обладают такими преимуществами, как способностью проникать через биологические барьеры за счет пассивного и активного транспорта, большей энзиматической стабильностью. Всё это позволяет в ряде случаев создавать на их основе высокоэффективные перорально активные лекарственные препараты.

В связи с вышесказанным диссертационная работа, посвященная дизайну, синтезу и изучению связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора является актуальной.

Ранее в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова была предложена новая стратегия создания низкомолекулярных миметиков нейротрофинов – агонистов и антагонистов Trk-рецепторов. Ее ядром явилась гипотеза 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. С ее помощью были созданы высокоактивные дипептидные миметики NGF.

Данная работа является распространением этой стратегии на создание дипептидных миметиков BDNF.

В диссертационной работе сконструированы мономерные (ГСБ-207, ГСБ-104) и гомодимерные (ГСБ-214, ГТС-201, ГСБ-106) *N*-ацилдипептидные миметики 1, 2 и 4-й петель BDNF. Соединения синтезированы методами классического пептидного синтеза в растворе и очищены ВЭЖХ. Изучение фармакологической активности *in vitro* показало, что все димерные миметики

обладают агонистической нейропротекторной, а мономерные были неактивны (ГСБ-207) или обладали антагонистической нейродегенеративной активностью (ГСБ-104). Миметик 4-й петли, гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-серил-лизина) (ГСБ-106), кроме того, проявлял антидепрессивную активность. Для выяснения влияния на фармакологическую активность природы боковых радикалов и конфигурации а.к.о. ГСБ-106 были синтезированы и изучены его глициновые аналоги (ГТ-105, ГТ-107, ГТ-106Ас) и диастереомеры (ГТ-106DL и ГТ-106LD). Показано, что нейропротекторная активность стереоспецифична по обоим а.к.о. и не зависит от природы боковой группы остатков серина и биоизоостера Asp (моносукцинила). В то же время, для антидепрессивной активности необходимы боковые группы обоих а.к.о. (*L*-лизин и *L*-серин), а *N*-сукцинильный заместитель может быть заменен на *N*-ацетил, но с уменьшением активности. ГСБ-106 был выбран в качестве соединения-лидера для дальнейшего развития в качестве перспективного антидепрессанта. Для ГСБ-106 была разработана оптимизированная методика синтеза и фармакопейная статья предприятия. К настоящему времени ГСБ-106 успешно прошел полный цикл доклинических исследований.

Новизна работы. 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 димерная структура миметика. Мономерные дипептидные миметики отдельных петель либо неактивны, либо проявляют антагонистическую активность.

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.

Практическая значимость проведенных исследований заключается в том, что получены новые фармакологически активные дипептидные миметики BDNF с высокой нейропротекторной активностью, которые могут стать основой для создания оригинальных нейропсихотропных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных и психиатрических заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, инсульты мозга, шизофрения и депрессия. Получен новый системно-активный димерный дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 с антидепрессивной и нейропротекторной активностями, для которого завершен полный цикл доклинических исследований в качестве лекарственного средства – антидепрессанта, первого в новом классе антидепрессантов с BDNF-подобным механизмом действия.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии, ОФ ВЭЖХ. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

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.

Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.9. – биорганическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 25 публикаций по теме диссертации. Из них **12 статей в журналах, рекомендованных ВАК**, 2 статьи, рецензируемые в журналах РИНЦ, 2 патента, 9 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора ” Тарасюка А.В. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Тарасюка А.В. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – биорганическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Золатарёв Ю.А., ФГБУ Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт» и к.х.н. Палюлин Владимир Александрович «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова») и ведущая организация (Институт физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Тарасюка А.В. по теме “Дизайн, синтез и изучение связи структуры и фармакологической активности дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора ” принято 21 сентября 2022 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

член-корр. РАН, д.х.н. Н.Э. Нифантьев

д.х.н., проф. В.В. Веселовский

д.х.н. А.Ю. Сухоруков

Подписи член-корр. РАН, д.х.н. Н.Э. Нифантьева, д.х.н., проф. В.В. Веселовского, д.х.н. А.Ю. Сухорукова заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

21 сентября 2022

