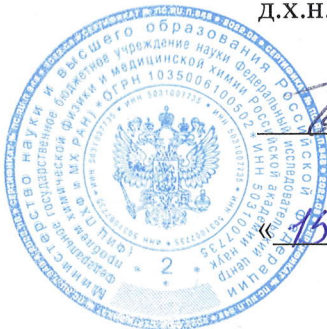


«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора

Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра проблем
химической физики и медицинской химии
Российской академии наук
д.х.н. Бадамшина Э.Р.



Бадамшина

«15» июля 2024 г

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии
Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)
(142432, Московская обл., г. Черноголовка, проспект Академика Семенова, д. 1,
адрес сайта: <https://www.icp.ac.ru/>)

Диссертация «N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» на
соискание ученой степени кандидата химических наук выполнена в Институте
физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики
и медицинской химии Российской академии наук.

В период подготовки диссертации соискатель Головаш Софья Романовна работала
в лаборатории фосфорорганических соединений Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской
академии наук (ИФАВ РАН), который в 2022 г. был преобразован в структурное
подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской
химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН), в должности младшего
научного сотрудника.

Соискатель в 2016 г. окончил факультет Почвоведения Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности «химия почв».

В 2019 г. соискатель окончил факультет фундаментальной физико-химической инженерии Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности «прикладная физика и математика».

В 2019 – 2023 гг. соискатель прошел обучение в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки по специальности 02.00.03 Органическая химия (новый шифр 1.4.3). Справка об обучении с результатами сдачи кандидатских экзаменов выдана в 2023 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Федеральным исследовательским центром проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук.

Научный руководитель – Рагулин Валерий Владимирович, доктор химических наук (специальность 02.00.03, новая 1.4.3 – органическая химия), главный научный сотрудник лаборатории фосфорорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ.

По итогам обсуждения диссертации «N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» на семинаре Отдела органической химии ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН принято следующее заключение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Головаш Софьи Романовны посвящена разработке методов получения фосфиновых кислых пептидов – изостеров природных пептидов, как потенциальных ингибиторов цинк-зависимых пептидаз.

Актуальность темы

Болезнь Альцгеймера является одним из самых распространенных дегенеративных заболеваний нервной системы [1,2].

На сегодняшний день существует несколько теорий развития заболевания, одной из которых является амилоидная теория. Согласно этой теории, бета-амилоид (A β 42) принимает непосредственное участие в развитии болезни Альцгеймера, образуя так называемые амилоидные бляшки.

Согласно литературным данным, при одновременном введении 4-месячным трансгенным мышам амилоида A β 42 и Ac-IGL производного пептида (32-34) – наблюдается значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с введением только амилоида A β 42.

Однако пептиды подвергаются гидролитическому и ферментативному расщеплению благодаря воздействию различных пептидаз, в том числе матриксных металлопротеиназ (ММП), которые представляют собой широкое семейство цинк-содержащих эндопротеаз, вовлеченных во множество биологических процессов.

Замена природной пептидной связи $\{C(O)NH\}$ на негидролизуемый метиленфосфорильный фрагмент $\{P(O)(OH)CH_2\}$ приводит к имитации переходного состояния пептидного гидролиза с тетракоординированным атомом углерода, тем самым обеспечивая эффективное ингибирование нежелательных ферментативных реакций с участием соединений пептидного строения.

Поэтому дипептидные составляющие амилоида A β 42 могут являться перспективными объектами для фосфиновой структурной модификации путем встраивания в молекулу исходного дипептидного компонента амилоида метиленфосфорильного фрагмента.

Таким образом, развитие методологии синтеза фосфиновых псевдо-пептидов – структурных изостеров дипептидных составляющих A β 42, их аналогов и гомологов является актуальной задачей.

Новизна и практическая значимость результатов работы

Синтезирован ряд новых фосфиновых изостеров дипептидных составляющих бета-амилоида A β 42 и их гомологов с помощью N+PC процедуры синтеза.

Разработана удобная N+PC процедура синтеза глицил-содержащих псевдо-дипептидов, труднодоступных с помощью других методов.

Обнаружены интермедиаты реакции – фосфолактоны с трех- и четырехкоординированным фосфором.

Исследована реакционная способность фосфонистых карбоновых кислот и предложена спирофосфорановая гипотеза в механизме образования фосфор-углеродной связи.

Разработана N+PC процедура синтеза труднодоступных фосфиновых аспартил-содержащих пептидов с использованием ацеталей.

Была показана высокая ингибирующая активность синтезированных фосфиновых дипептидов по отношению к лейцинаминопептидазе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов, полученных в работе, обеспечивается согласованностью и непротиворечивостью результатов, полученных с помощью разных современных методов

анализа, стабильной воспроизводимостью экспериментальных данных и их соответствии сведениям, имеющимся в научной литературе. Результаты работы подвергались многократной независимой положительной экспертизе и опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science, и относящихся к журналам K1 и K2 в классификации ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения и результаты диссертации неоднократно обсуждались на российских и международных конференциях:

1. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» 12-14 сентября 2022 г., г. Новосибирск, Россия.
2. VI Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» 17-18 ноября 2022 г., г. Уфа, Россия.
3. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» 26-30 июня 2023 г., г. Новосибирск, Россия.
4. X Молодежная конференция ИОХ РАН 29-31 мая 2023 г.

Плановый характер работы

Исследования по теме диссертации выполнены в рамках государственного задания ИФАВ РАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН (№ FFSG-2024-0019 и FFSG-2024-0021) и поддержаны грантами Российского научного фонда (23-23-00158) и Российского фонда фундаментальных исследований (№18_03_00959).

Полнота опубликования результатов и ценность научных работ соискателя ученой степени

Всего по материалам диссертации соискателем совместно с соавторами опубликовано 5 статей в отечественных и иностранных рецензируемых научных журналах, а также 4 тезиса докладов на конференциях разного уровня.

Статьи по результатам работы:

1. С.Р. Головаш, М.Э. Дмитриев, В.И. Шестов, В.В. Рагулин. Синтез фосфиновых изостеров лейцил- и изолейцилглицинов // Журнал общей химии, 2020, 90(9), С. 1636–1640. DOI:10.1134/S107036322009008X
2. С.Р. Головаш, О.С. Григоркевич, Г.С. Цебрикова, М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин. Синтез фосфинового аналога аланиллейцина. Ж. общ. химии. 2020. Т.90. № 4. С. 645-649. DOI: 10.31857/S0044460X2004-228

3. **Dmitriev, M.E., Golovash, S.R., Borodachev, A.V., Ragulin, V.V.** Mechanism of Phosphorus-Carbon Bond Formation in the Amidoalkylation of Phosphonous Carboxylic Acids. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, Vol. 86. N 1, P. 593–600. DOI:10.1021/acs.joc.0c02259
4. **Golovash S.R., Borodachev A.V., Dmitriev M.E., Ragulin V.V.** N + PC strategy for the synthesis of phosphinic pseudopeptides incorporating glycine isostere // *Mendeleev Communications*, Vol. 33, N 6, 2023, P. 784-785.
5. **С.Р.Головаш, Д.Е.Иванов, А.В.Бородачев, В.И.Шестов, М.Э.Дмитриев, В.В.Рагулин.** Синтез фосфоизостеров дипептидных компонент амилоида *Журнал общей химии*. 2024. Т.94. № 1. С. 98-104.

Все статьи, выполненные в соавторстве, процитированы в диссертации в соответствии с п. 14 критериев «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений. Результаты, описанные в диссертации, являются оригинальными, отсутствуют заимствованные материалы без ссылки на источник заимствования.

В опубликованных материалах довольно полно изложены основные результаты исследования.

Статьи [1] и [2] содержат данные по химической модификации природных дипептидных составляющих бета-амилоида и их гомологов.

В работе [1] приведены данные по получению фосфиновых изостеров лейцил- и изолейцилглицинов, описанные в первой части второй главы Обсуждение результатов.

Статья [2] содержит результаты синтеза псевдоаланиллейцина – ближайшего гомолога глицил-лейцина, которые изложены во второй части обсуждения результатов.

Работа [3] содержит данные исследования механизма образования фосфор-углеродной связи в амидоалкилировании фосфонистых карбоновых кислот. Статья [4] содержит результаты получения глицил-содержащих фосфиновых кислых пептидов с использованием N+PC подхода. Статья [5] посвящена разработке простого метода синтеза фосфиновых изостеров дипептидных компонент амилоида.

Экспериментальные данные, включая описание спектральных данных в статьях приведены в главе «Экспериментальная часть».

Ценность научных работ соискателя для специальности «Органическая химия» обусловлена их теоретической и практической значимостью для развития данной области

химической науки, а именно – разработкой методов получения новых биологически активных органических соединений, представляющих собой более стабильные к воздействию пептидаз фосфиновые псевдопептиды, некоторые из которых показали высокие ингибирующие свойства по отношению к лейцинаминопептидазе.

Личный вклад автора

закключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, поиске и систематизации литературы, написании литературного обзора, интерпретации и описании спектров полученных соединений. Первоначальная идея диссертационной работы, определение ее целей и задач, сформулирована научным руководителем В.В. Рагулиным. Вся экспериментальная работа выполнена автором лично, как и очистка полученных веществ. Оформление результатов в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично либо при непосредственном участии автора. Спектры ЯМР получены при помощи аналитического центра коллективного пользования, биологическое тестирование выполнено сотрудником Института молекулярной генетики К.В. Шевченко.

Соответствие диссертации научным специальностям, отрасли науки

Диссертация Головаш С.Р. на тему: «N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой синтезированы фосфиновые псевдодипептидные составляющие трипептида IGL и других структурных фрагментов бета-амилоида и показана их активность, как ингибиторов лейцинаминопептидазы. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в п. 1 (Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений.), 3 (Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности и использование для этих целей таких приемов, как изменение конформационной подвижности исходной молекулы, биоизостерическая замена, создание аналогов по принципу трехмерного фармакофорного подобия и др.) и 5 (Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т.ч. двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств)).

Решение о рекомендации работы к защите

Диссертация Головаш Софьи Романовны «N+PC методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» соответствует всем критериям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений применительно к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Заключение принято на заседании семинара Отдела органической химии и перспективных функциональных материалов ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН (протокол № 20 от 10 июля 2024 г.).

Присутствовало на заседании 20 сотрудников. Результаты голосования: «за» - 20, «против» - 0, «воздержались» - 0.

Председатель семинара
Отдела органической химии и
перспективных функциональных материалов
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН


доктор хим. наук С.А. Лермонтов

Секретарь семинара
Отдела органической химии и
перспективных функциональных материалов
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН


канд. хим. наук Ю.С. Коростей

ПРОТОКОЛ № 20

Семинара Отдела Органической Химии и Перспективных Функциональных Материалов
обособленного подразделения ФИЦ ПХФ и МХ РАН ИФАВ РАН

от «10» июля 2024 г.

Присутствовали: 20 сотрудников.

Председатель: д.х.н. Лермонтов С.А.

Секретарь: к.х.н. Коростей Ю.С.

ПОВЕСТКА ДНЯ

1. Преддиссертационный доклад Головаш Софьи Романовны «N+Pc методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (Черноголовка).

СЛУШАЛИ

Головаш С.Р. «N+Pc Методология синтеза фосфиновых кислых пептидов»

Выступали рецензенты: д.х.н., г.н.с. В.Е. Пушкарев

В дискуссии участвовали: С.А. Лермонтов, В.Е. Баулин, А.Ю. Аксиненко, В.Е. Пушкарев, А.А. Устюгов

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Рекомендовать к защите диссертационную работу Головаш С.Р. «N+Pc Методология синтеза фосфиновых кислых пептидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия 1.4.3 к защите на диссертационном Совете ФИЦ ПХФ и МХ РАН.
2. Принять Заключение организации, в которой выполнялась диссертационная работа.

Председатель:

д.х.н. Лермонтов С.А.

Секретарь:

к.х.н. Коростей Ю.С.