

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.1(МГУ.02.01)
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета № 57 от 27.04.2022 года

о присуждении Успенской Анастасии Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и оптимизация структуры линкера лигандов простатического специфического мембранного антигена и получение конъюгатов на их основе» по специальностям 1.4.3 «Органическая химия», 1.4.9 «Биоорганическая химия» принята к защите диссертационным советом, протокол № 55а от 16.03.2022 года.

Соискатель Успенская Анастасия Алексеевна родилась 12 февраля 1995 года. Окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 30 июня 2018 года. В 2018 году поступила в очную аспирантуру химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

В настоящее время соискатель является аспирантом четвертого года обучения очной аспирантуры химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Диссертационная работа выполнена в лаборатории Биологически активных органических соединений на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Научные руководители: доктор химических наук, профессор РАН, профессор Мажуга Александр Георгиевич, научный руководитель ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»; кандидат химических наук Мачулкин Алексей Эдуардович, научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Доктор химических наук, доцент Кочетков Константин Александрович, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений, ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН)
2. Доктор химических наук, профессор Бурилов Александр Романович, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией элементоорганического синтеза Института

органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»

3. Кандидат химических наук, доцент Подругина Татьяна Александровна, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 30 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 работ, из них 3 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ. Вклад соискателя в работы 1 и 2 является основным, а в работу 3 – основным в синтетическую часть.

1. **Uspenskaya A. A.**, Nimenko E. A., Machulkin A. E., Beloglazkina E. K., and Majouga A. G. The importance of linkers in the structure of psma ligands. *Current Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 30. – P. 268-298. Impact Factor 2020 = **4.53**, WoS, Q1.

2. **Uspenskaya A. A.**, Machulkin A. E., Nimenko E. A., Shafikov R. R., Petrov S. A., Skvortsov D. A., Beloglazkina E. K., and Majouga A. G. Influence of dipeptide linker configuration on the activity of psma ligands. *Mendeleev Communications*. – 2020. – V. 30. – P. 756–759. Impact Factor 2020 = **1.78**, WoS Q2.

3. Machulkin A. E., Shafikov R. R., **Uspenskaya A. A.**, Petrov S. A., Ber A. P., Skvortsov D. A., Nimenko E. A., Zyk N. U., Smirnova G. B., Pokrovsky V. S., Abakumov M. A., Saltykova I. V., Akhmirov R. T., Garanina A. S., Polshakov V. I., Saveliev O. Y., Ivanenkov Y. A., Aladinskaya A. V., Finko A. V., Yamansarov E. U., Krasnovskaya O. O., Erofeev A. S., Gorelkin P. V., Dontsova O. A., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Khazanova E. S., and Majouga A. G. Synthesis and biological evaluation of psma ligands with aromatic residues and fluorescent conjugates based on them. *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 64. – № 8. – P. 4532–4552. (основополагающий вклад в синтетическую часть) Impact Factor 2020 = **7.45**, WoS Q1 .

На автореферат поступило 4 отзыва, все положительные

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки и наличие публикаций в соответствующей сфере исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической химии:

1. Оптимизированы методики получения дипептидных линкеров на основе производных фенилаланина и тирозина с заданной конфигурацией методами жидкофазного синтеза, модифицированными для дальнейшего введения в структуру лигандов простатического специфического мембранного антигена.

2. Предложены методы синтеза 13 ранее не описанных лигандов, а также их предшественников на основе вектор-молекулы мочевины DCL (N-[N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил]карбамоил]-(S)-L-лизин) классическими методами пептидного синтеза в растворе; оптимизированы методики получения целевых соединений.
3. Предложен подход к получению лигандов ПСМА (простатического специфического мембранного антигена) с заданной структурой и конфигурацией линкера методами твердофазного синтеза на 2-СТС носителе (2-хлортритильная смола). Получена серия из 11 ранее не описанных лигандов на основе вектор-молекулы мочевины DCL (N-[N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил]карбамоил]-(S)-L-лизин), а также их предшественников.
4. Предложены методы синтеза 5 ранее не описанных диагностических конъюгатов с флуоресцентными метками Sulfo-Cy5-алкин, Sulfo-Cy7-алкин, FAM-5-алкин, а также терапевтический конъюгат с лекарственным препаратом монометил ауристатин Е-алкин путем реакции азид-алкинового циклоприсоединения.
5. Все новые лиганды ПСМА прошли биологические испытания *in vitro*. В результате установлены наиболее предпочтительные с точки зрения сродства к белку структуры дипептидного фрагмента. На основе эффективных лигандов получена серия конъюгатов, лигандов с диагностическими и терапевтическими агентами также продемонстрировавшая высокую специфичность к простатическому специфическому мембранному антигену на *in vitro* и *in vivo* моделях.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку.

1) Могут быть получены новые дипептидные линкеры на основе производных фенилаланина и тирозина смешанной и несмешанной конфигурации, а также содержащие в своей ароматической системе такие заместители как -Br, -Cl, -OH и -NO₂, на основе которых будут синтезированы новые лиганды ПСМА;

2) Существующий метод синтеза лигандов ПСМА в растворе с использованием полученной серии линкеров может быть оптимизирован путем подбора оптимального времени проводимых реакций;

3) Лиганды ПСМА с заданной структурой и конфигурацией линкера могут быть получены методом твердофазного синтеза на 2-СТС смоле;

4) Новые диагностические конъюгаты с флуоресцентными метками Sulfo-Cy5, Sulfo-Cy7 и FAM-5 и новый терапевтический конъюгат с лекарственным препаратом монометил ауристатин Е могут быть синтезированы на основе полученных лигандов;

5) Результаты биологических испытаний *in vitro* и *in vivo* с целью позволяют установить, что подбором заместителей и конфигурации возможно улучшение аффинности относительно простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) как в структуре лигандов, так и в структуре конъюгатов. Наибольшее влияние на сродство к ПСМА оказывает С-концевое ароматическое кольцо; введение в его структуру таких групп как -OH и -NO₂ позволяет значительно улучшить аффинность вплоть до $1,5 \pm 0,9$ нМ. Также наилучшие результаты показывают дипептиды с LL и DL конфигурациями.

На заседании 27.04.2022 года диссертационный совет принял решение присудить Успенской Анастасии Алексеевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия» - 9 человек, по специальности 1.4.9 «Биоорганическая химия» - 4 человека, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту - 4 человека), проголосовали: «за» – 21, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Зам. председателя совета, д.х.н. проф.

Ненайденко В. Г.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Малошицкая О. А.