

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0221U101205

Державний реєстраційний номер: 0118U001128

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 17-01-2021

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Дослідження фотокерованих пептидів in vivo на моделях раку.

Початок етапу: 01.2020

Закінчення етапу: 12.2020

Вид звітного документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, 60, м. Київ, Київська обл., 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442393141, 380442898691, 380442348904, 380442898391

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Міністерство освіти і науки України

Код за ЄДРПОУ: 38621185

Місцезнаходження: просп. Перемоги, 10, м. Київ, Київська обл., 01135, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380444813221

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 2201040

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1459.7

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Пептиди з фотокерованою біологічною активністю – інгібітори внутрішньоклітинних процесів, задіяних у виникненні захворювань на рак.

Назва роботи англійською:

Peptides with photo-directed biological activity - inhibitors of intracellular processes involved in the development of cancer diseases.

Реферат українською:

Об'єкт дослідження: Пептиди з фотокерованими біологічними властивостями. Мета роботи: дизайн, синтез, дослідження біологічної активності та розробка підходів використання у терапії захворювань на рак таких пептидів, які містять здатний до фотоізомеризації діарилетеневий фрагмент і є аналогами відомих пептидних інгібіторів PIN1 та p53-MDM2 протеїнпротеїнової взаємодії – внутрішньоклітинних мішеней потенційних кандидатів терапії захворювань на рак. Методи дослідження: органічний синтез, комп'ютерне моделювання, аналіз за допомогою фізичних методів. Було здійснено синтез діарилетеневих похідних – аналогів амінокислот. Використовуючи синтезовані похідні, проведено введення фоточутливих фрагментів у пептиди-прототипи (внутрішньоклітинні мішені) методом твердофазного пептидного синтезу. Було здійснено комп'ютерний дизайн фоточутливих пептидів з урахуванням знань про будову мішеней, опублікованих у літературі. Синтезовано нові пептиди – інгібітори ензиму PIN1, у тому числі фоточутливі, що є похідними діарилетилену, вивчено їх біологічну активність по відношенню до ензиму. Методами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки всебічно досліджено комплекси двох фотоформ раніше отриманих діарилетиленвмісних інгібіторів з PIN1. Виявлено, що як структура, так і динамічна поведінка комплексів відрізняються між собою, що узгоджується з результатами експериментальних вимірювань. Синтезовано нові пептиди, інгібітори p53MDM2 взаємодії. Знайдені пептиди, які демонструють значну активність і фоточутливість. Оскільки більшість з них не проявляють активності на клітинних біотестах, висловлена гіпотеза про те, що ці інгібітори не проникають в клітини. Для перевірки цієї гіпотези був синтезований кон'югат найкращого інгібітора з фрагментом клітинопроникного пептиду і виявилося, що він не тільки проявляє активність і фоточутливість на самій мішені, але й ініціює апоптоз ракових клітин.

Реферат англійською:

Object of research: Peptides with photocontrolled biological properties. Purpose: design, synthesis, study of biological activity and development of approaches to the use of such peptides in the treatment of cancer, which contain a diisoletene fragment capable of photoisomerization and are analogs of known peptide inhibitors PIN1 and p53-MDM2 protein-protein interaction – intracellular targets of potential candidates cancer. Research methods: organic synthesis, computer modeling, analysis using physical methods. The synthesis of diarylethene derivatives – amino acid analogues was carried out. Using the synthesized derivatives, photosensitive fragments were introduced into peptide prototypes (intracellular targets) by the method of solid-phase peptide synthesis. Computer-aided design of photosensitive peptides was performed based on the knowledge of target structure published in the literature. New peptides – inhibitors of PIN1 enzyme, including photosensitive ones, which are derivatives of diarylethylene, were synthesized, and their biological activity in relation to the enzyme was studied. The complexes of two photoforms of previously obtained diarylethylene-containing inhibitors with PIN1 were comprehensively studied by the methods of molecular docking and molecular dynamics. It was found that both the structure and dynamic behavior of the complexes differ from each other, which is consistent with the results of experimental measurements. New peptides, inhibitors of p53MDM2 interaction were synthesized. Peptides have been found that show significant activity and photosensitivity. Since most of them do not show activity on cellular bioassays, it is hypothesized that these inhibitors do not penetrate into cells. To test this hypothesis, a conjugate of

the best inhibitor with a fragment of a cell-permeable peptide was synthesized and it was found that it not only shows activity and photosensitivity at the target, but also initiates apoptosis of cancer cells.

Індекс УДК: 537.311.322, 577.23; 577.32; 577.338

Коди тематичних рубрик: 29.19.31

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Комаров Ігор Володимирович

Науковий ступінь: д. х. н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Синтез діарилетенових похідних

Назва НТП англійською: Synthesis of diarylethen derivatives

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Рекомендації щодо прийомів відповідної терапії

Галузь застосування: 72. Наукові дослідження та розробки

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Було здійснено синтез діарилетенових похідних – аналогів амінокислот. Використовуючи синтезовані похідні, проведено введення фоточутливих фрагментів у пептиди-прототипи (внутрішньоклітинні мішені) методом твердофазного пептидного синтезу. Було здійснено комп'ютерний дизайн фоточутливих пептидів з урахуванням знань про будову мішеней, опублікованих у літературі. Синтезовано нові пептиди – інгібітори ензиму PIN1, у тому числі фоточутливі, що є похідними діарилетилену, вивчено їх біологічну активність по відношенню до ензиму. Методами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки всебічно досліджено комплекси двох фотоформ раніше отриманих діарилетиленвмісних інгібіторів з PIN1. Виявлено, що як структура, так і динамічна поведінка комплексів відрізняються між собою, що узгоджується з результатами експериментальних вимірювань. Синтезовано нові пептиди, інгібітори p53MDM2 взаємодії. Знайдені пептиди, які демонструють значну активність і фоточутливість. Оскільки більшість з них не проявляють активності на клітинних біотестах, висловлена гіпотеза про те, що ці інгібітори не проникають в клітини. Для перевірки цієї гіпотези був синтезований кон'югат найкращого інгібітора з фрагментом клітинопроникного пептиду і виявилось, що він не тільки проявляє активність і фоточутливість на самій мішені, але й ініціює апоптоз ракових клітин. З огляду на важливість клітинної проникності пептидів, були систематично досліджені діарилетиленвмісні аналоги відомих клітинопроникних пептидів, і серед них виявлено такі, проникністю в клітину яких можна керувати дією світла. Один з пептидів досліджено *in vivo*, на моделях гепатоцелюлярної карциноми щурів. Результати досліджень дозволили сформулювати вимоги до дозування сполуки та режиму її використання для терапії ракових захворювань.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

Статті в журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus та/або Web of Science Core Collection (WoS) (або Index Copernicus для суспільних та гуманітарних наук) - 18; статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України - 10; монографії - 1; охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності України або інших країн 10

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Жилінська Оксана Іванівна
д. е. н., 08.02.02

Перелік осіб-виконавців

Гарманчук Людмила Василівна
(д.б.н., 03.00.11)

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Катасонова В.В.

Телефон

+38 (044) 239-31-88

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

