Облікова картка ДіР

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0224U033423

Державний реєстраційний номер: 0124U001926

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 27-12-2024

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 2

Назва етапу: Пошук, конструювання і встановлення властивостей нових потенційно біоактивних похідних калікс[4]арену, спрямованих на терапевтично важливі протеїнові мішені. Механізми інгібування протеїнтирозинфосфатаз, глутатіон-S-трансфераз та інших ензимів

Початок етапу: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

Вид звітного документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, м. Київ, 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442960409, 380445732552

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00019270

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 54, м. Київ, 01601, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442343243

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)

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541230

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 814.000

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Створення сучасних каліксаренових регуляторів біохімічних процесів для медицини та біотехнології. Розділ 3. Пошук, конструювання і встановлення властивостей нових потенційно біоактивних похідних каліксаренів, спрямованих на терапевтично важливі протеїнові мішені.

Назва роботи англійською:

Creation of modern calixarene regulators of biochemical processes for medicine and biotechnology. Chapter 3. Search, design and establishment of properties of new potentially bioactive calixarene derivatives aimed at therapeutically important protein targets.

Реферат українською:

Методом молекулярного докінгу проведено оцінку активності похідних калікс[4]арену як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз і глутатіон-S-трансфераз із врахуванням конформаційного стану ліганду, природи скафолду і замісників на верхньому та нижньому вінці макроциклу. Виконано кластеризацію ліганд-зв'язувальних центрів протеїнтирозинфосфатази 1B. В експериментах in vitro встановлено особливості інгібувальної дії калікс[4]аренметиленбісфосфонових кислот на активність протеїнтирозинфосфатаз PTP1B, TC-PTP, MEG1, MEG2, SHP-2, VE-PTP, PRL3. Проведено оцінку амфіфільних аніонних похідних калікс[4]арену як потенційних інгібіторів глутатіон-S-трансферази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Досліджено особливості інгібування глутатіон-S-трансферази калікс[4]аренфосфорними кислотами. Вперше встановлено вплив калікс[4]аренфосфонових кислот на активність □-глюкозидази. Ідентифіковано сульфамідні похідні калікс[4]аренфосфонових кислот як нові інгібітори протеїнтирозинфосфатаз та □-глюкозидази. Встановлено, що інгібувальний вплив фосфонових кислот з каліксареновим скафолдом на активність □-глюкозидази залежить від природи макроциклу, збільшуючись при переході від похідних калікс[4]арену до похідних тіакалікс[4]арену і калікс[6]арену. На основі кінетичних даних і результатів комп'ютерного моделювання обгрунтовано механізми дії та зв'язок між структурою і активністю похідних каліксаренів. Отримані результати можуть знайти застосування при подальших дослідженнях макроциклічних похідних фосфонових кислот як потенційних інгібіторів терапевтично важливих ензимів.

Реферат англійською:

The activity of calix[4]arene derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatases and glutathione-S-transferases was assessed by molecular docking, taking into account the conformational state of the ligand, the nature of the scaffold, and the substituents on the upper and lower rings of the macrocycle. The ligand-binding sites of protein tyrosine phosphatase 1B were clustered. In vitro experiments revealed the features of the inhibitory effects of calix[4]arene methylenebisphosphonic acids on the activity of protein tyrosine phosphatases PTP1B, TC-PTP, MEG1, MEG2, SHP-2, VE-PTP, and PRL3. Amphiphilic anionic calix[4]arene derivatives were evaluated as potential inhibitors of glutathione-S-transferase and nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1. The features of glutathione-S-transferase inhibition by calix[4]arenephosphoric acids were studied. The effect of calix[4]arene phosphonic acids on □-glucosidase activity was established for the first time. Sulfamide derivatives of calix[4]arene phosphonic acids were identified as new inhibitors of protein tyrosine phosphatases and □-glucosidase. It was established that the inhibitory effects of phosphonic acids with a calixarene scaffold on □-glucosidase activity depend on the nature of the macrocycle, increasing when going from calix[4]arene derivatives to thiacalix[4]arene and calix[6]arene derivatives. Based on kinetic data and computer modeling results, the mechanisms of action and the structure-activity relationship of calixarenes derivatives were substantiated. The obtained results may be used in further studies of macrocyclic phosphonic acid derivatives as potential inhibitors of therapeutically important enzymes.

Індекс УДК: 577.16, 547.96:577, 577.17;577.12.05

Коди тематичних рубрик:31.23.23, 31.23.27.09, 31.27.37

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Вовк Андрій Іванович

Науковий ступінь: д. х. н.

Вчене звання: професор, чл-кор.НАН України

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові інгібітори з каліксареновим скафолдом і механізми їх впливу на активність ензимів – протеїнтирозинфосфатаз, глутатіон-S-трансфераз, нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 і □-глюкозидази.

Назва НТП англійською: New inhibitors with a calixarene scaffold and mechanisms of their influence on the activity of enzymes – protein tyrosine phosphatases, glutathione-S-transferases, nucleotide pyrophosphatases/phosphodiesterase 1 and □-glucosidase.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Біоорганічна хімія, біохімія, фармакологія, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Обгрунтовано підходи до конструювання нових інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз і глутатіон-S-трансфераз із врахуванням конформаційного стану ліганду, природи аніоногенних замісників на верхньому вінці і ліпофільних замісників на нижньому вінці калікс[4]арену. Виконано кластеризацію ліганд-зв'язувальних центрів PTP1B. Встановлено особливості інгібувальної дії нових моно-, біс- і тетракіс-заміщених метиленбісфосфонатних похідних калікс[4]арену на активність PTP1B, MEG2, VE-PTP і SHP2 MEG1, TC-PTP і PRL3 і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Охарактеризовано вплив амфіфільних калікс[4]аренфосфонових кислот як інгібіторів глутатіон-S-трансфераз M1-1 та O1-1. Вперше встановлено закономірності інгібування □-глюкозидази калікс[4]аренфосфоновими кислотами. Показано, що інгібувальний вплив каліксаренфосфонових кислот на активність цього ензиму залежить від природи макроциклу, збільшуючись при переході від похідних калікс[4]арену до похідних тіакалікс[4]арену і калікс[6]арену.

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

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

Споживачі продукції: Наукові установи, установи НАН України, установи МОЗ України

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обгрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

1. Кобзар О.Л., Танчук В.Ю., Вовк А.І. Протеїнтирозинфосфатаза 1В: in silico порівняльний аналіз зв'язування похідних калікс[4]арену, що містять аніонні групи. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 13-20.

2. Tanchuk V.Y., Kobzar O.L., Vovk A.I. Classification of active site conformations of protein tyrosine phosphatase 1B revisited. Ukrainica Bioorganica Acta, 2024, 19(1), 54-60.

3. Kosterin S. O., Veklich T. O., Kalchenko O. I., Vovk A. I., Rodik R. V., Shkrabak O. A. Kinetic regularities and a possible mechanism of ATP non-enzymatic hydrolysis induced by calix[4]arene C-107 Ukrainian Biochemical Journal, 2024, 96 (3), 25-38.

4. O. Silenko, S. Cherenok, O. Kobzar, Y. Shulha, E. Rusanov, Y. Karpichev, A. Drapailo, A. Vovk, V. Kalchenko. Synthesis and structure of thiacalix[4]arene phosphoric acids and their ability to inhibit protein tyrosine phosphatases. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements (in press).

5. Кобзар О.Л., Булденко В.М., Шульга Ю.В., Танчук В.Ю., Черенок С.О., Кальченко В.І., Вовк А.І. Конструювання і властивості нових калікс[4]аренметиленбісфосфонових кислот як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. 3-50.

6. Родік Р.В., Вишневський С.Г., Борисов О.В., Кобзар О.Л., Булденко В.М., Шульга Ю.В., Вовк А.І., Кальченко В.І. Каліксаренамідосульфоніл-гетарилкарбонові кислоти: синтез і потенційна біоактивність. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. С-69.

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Броварець Володимир Сергійович
д. х. н., 02.00.10

Перелік осіб-виконавців

Булденко Владислав Миколайович
(к.х.н., 02.00.10)

Кобзар Олександр Леонідович
(к. х. н., 02.00.10)

Шульга Юрій Васильович
(д.філософ)

Відповідальний за підготовку облікових документів

Бондаренко О.М.

Телефон

+38 (044) 573-27-01

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

