Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U005013

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-12-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Котей Ігор Михайлович
2. Kotey Igor Mikhailovich

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 02.00.10

Назва наукової спеціальності: Біоорганічна хімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 28-11-2019

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.220.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Мурманська, 1, м. Київ, Київська обл., 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.23

Тема дисертації:

1. Нові інгібітори протеїнкіназ FGFR1 та CK2 на основі похідних тієно[2,3-d]піримідину

2. New inhibitors of protein kinases FGFR1 and CK2 based on the derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine

Реферат/анотація:

1. Нові інгібітори протеїнкіназ FGFR1 та CK2 на основі похідних тієно[2,3-d]піримідину. Пошук нових інгібіторів FGFR1 та CK2 за допомогою методів молекулярного моделювання, хімічного синтезу та біохімічного тестування. Молекулярний докінг, біохімічне тестування, хімічний синтез, ТШХ, хромато-мас-спектрометрія, ЯМР-спектрометрія. Для пошуку нових інгібіторів FGFR1 було проведено молекулярний докінг комбінаторної бібліотеки, що містила близько 2000 речовин, з якої було відібрано 35 сполук для тестування in vitro. Синтезовано 33 похідні N-фенілтієно[2,3-d]піримідин-4-аміну та перевірено їхню інгібувальну активність щодо FGFR1. Серед цих сполук знайдено 23 інгібітори FGFR1 зі значеннями IC50 у межах від 0,16 мкМ до 18,2 мкМ. Оскільки ряд ефективних інгібіторів CK2 містять карбоксильну групу було вирішено отримати 28 похідних (тієно[2,3-d]піримідин-4-ілтіо)карбонової кислоти та встановити інгібувальну активність цих сполук щодо CK2. Серед них виявлено 21 інгібітор протеїнкінази CK2 зі

значеннями IC50 в діапазоні від 0,1 мкМ до 30 мкМ. Встановлено залежність активності синтезованих сполук від їхньої хімічної структури. Розроблені моделі зв'язування використано для передбачення нових серій активніших інгібіторів. В результаті подальшої хімічної оптимізації розроблено 7 високоактивних наномолярних інгібіторів протеїнкінази CK2 три з яких проявили високу селективність інгібування щодо CK2 та пропонуються для використання в наукових дослідженнях з метою вивчення структури й особливостей функціонування CK2. Запропоновані способи зв'язування з досліджуваними кіназами та встановлені залежності інгібувальної активності сполук від їх структури можуть бути використані під час розробки нових високоефективних інгібіторів протеїнкіназ. Сфера використання – біоорганічна хімія.

2. New inhibitors of protein kinases FGFR1 and CK2 based on the derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine. The search of new inhibitors of FGFR1 and CK2 using methods of molecular modeling, chemical synthesis and biochemical testing. The molecular docking, biochemical testing, chemical synthesis, TLC, LC MS, NMR spectrometry. In order to discover novel FGFR1 inhibitors we have performed molecular docking of chemical library containing about 2000 ligands and selected 35 compounds for in vitro testing. We have synthesized 33 derivatives of N-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine and tested for inhibitory activity toward FGFR1. Among these compounds we have identified 23 inhibitors of FGFR1 with IC50 values in the range from 0,16 μM to 18,2 μM. Since a number of efficient CK2 inhibitors contain carboxyl group, we have synthesized 28 derivatives of (thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylthio)carboxylic acid and tested for inhibitory activity toward CK2. Among these compounds we have identified 21 inhibitors of protein kinase CK2 with IC50 values in the range from 0,1 μM to 30 μM. Structure-activity relationships (SAR) of the synthesized compounds were studied. The established binding models were used for prediction of the ways for further chemical optimization with the aim to obtain more active inhibitors. As a result of this optimization 7 highly effective nanomolar CK2 inhibitors have been developed, among them three compounds demonstrated high selectivity toward CK2 and can be used in further research to study structure and cellular functions of this protein kinase. The binding models of inhibitors with protein kinases and SAR can be used for the development of novel highly potent protein kinase inhibitors. Scope – bioorganic chemistry.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ярмолюк Сергій Миколайович
2. Yarmolyuk Sergiy Mykolayovych

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Матійчук Василь Степанович
2. Matiichuk Vasyl S.

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кібірєв Володимир Костянтинович
2. Kibirev Volodymir K.

Кваліфікація: д. б. н., 02.00.10, 03.00.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Вовк Андрій Іванович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Вовк Андрій Іванович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Т.А.